



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Ана Азањац Арсић**

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК**  
**ГЛИОМА**

**Докторска дисертација**

**Ментор: др сци. мед. Гордана Тончев, ванредни професор**

**Крагујевац, 2018.**

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I Аутор</i></b>
Име и презиме: Ана Азањац Арсић
Датум и место рођења: 27.06.1984. Ивањица, Република Србија
Садашње запослење: истраживач сарадник на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Република Србија
<b><i>II Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Анализа фактора ризика за настанак глиома
Број страница: 127
Број слика: 10
Број библиографских података: 278
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина, Онкологија
Ментор: проф. др Гордана Тончев
<b><i>III Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 10.02.2014.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-537/23 од 01.10.2014. год.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Неурологија, председник</li><li>2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија и токсикологија, члан</li><li>3. Проф. др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Епидемиологија, члан</li><li>4. Проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Хирургија, члан</li><li>5. Проф. др Милена Илић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Епидемиологија, члан</li></ol>
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Епидемиологија, председник</li><li>2. Проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Хирургија, члан</li><li>3. Доц. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Неурологија, члан</li></ol>
Датум одбране дисертације:

## Апстракт

**Увод:** Глиоми су најчешћи примарни тумори мозга чија је етиологија непозната. Циљ ове случај контрола студије је био да испита везу између глиома и различитих фактора ризика.

**Пацијенти и методе истраживања:** Случај контрола студија је обухватила 100 испитаника са патохистолошки потврђеним глиомом и 200 испитаника контролне групе мечованих по полу и годинама без малигних болести у личној и породичној историји у Клиничком центру Крагујевац. Након потписивања Информисаног пристанка сви пацијенти су попуњавали Епидемиолошки упитник. За статистичку обраду података коришћена је мултиваријантна логистичка регресија.

**Резултати:** Резултати мултиваријантне логистичке регресије сугеришу да малигни тумори у породици (OR=3.563 95%CI 1.558–8.146,  $p=0.040$ ), стрес (OR=6.610 95%CI 3.153–13.856,  $p<0.0005$ ), конзумирање пива (OR=5.131 95%CI 2.722–18.820,  $p<0.0005$ ), конзумирање банана недељно и чешће (OR=3.967 95%CI 1.836–8.571,  $p<0.0005$ ), конзумирање крушака недељно и чешће (OR=5.238 95%CI 2.381–11.523,  $p<0.0005$ ) повећавају ризик од настанка глиома. Позитивна породична анамнеза за шећерну болест (OR=0.269 95%CI 0.108–0.669,  $p=0.005$ ), алергије (OR=0.070 95%CI 0.015–0.429,  $p=0.003$ ), узимање витамина (OR=0.159 95%CI 0.066–0.386,  $p<0.0005$ ) и већа телесна тежина (OR=0.966 95%CI 0.942–0.991,  $p=0.008$ ) смањују ризик за појаву глиома.

**Закључак:** Позитивна породична анамнеза за малигне туморе у породици повећава ризик за настанак глиома око два пута. Стрес у последњих годину дана пре појаве болести повећава ризик за настанак глиома за око 3 пута. Такође, конзумирање пива, банана и крушака недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома.

Опсервирана је значајна инверзна веза између позитивне породичне анамнеза за шећерну болест и веће телесне тежине и ризика за настанак глиома. Алергије смањују ризик за настанак глиома за око 5 пута, док употреба витамина смањује ризик за настанак глиома за око 70%.

**Кључне речи:** глиом, фактори ризика

## Abstract

**Introduction:** Gliomas are the most common primary brain tumors and the etiology is unknown. The purpose of this case control study was to examine the association between glioma and different risk factors.

**Patients and methods:** The case-control study included 100 pathologically confirmed cases of glioma and 200 age- and sex-matched controls without malignant diseases in personal and family history at the Clinical centre Kragujevac. After signing the informed consent all the patients filled out an epidemiological questionnaire. Multivariate logistic regression is used in statistical data processing.

**Results:** Results multivariate logistic regression suggest that positive family history of malignant disease (OR=3.563 95%CI 1.558–8.146, p=0.040), stress (OR=6.610 95%CI 3.153–13.856, p<0.0005), consuming beer (OR=5.131 95%CI 2.722–18.820, p<0.0005), consuming bananas per week and more often (OR=3.967 95%CI 1.836–8.571, p <0.0005), consuming pears per week and more often (OR=5.238 95%CI 2.381–11.523, p<0.0005), positive family history of diabetes mellitus (OR=0.269 95%CI 0.108–0.669, p=0.005), allergies (OR=0.070 95%CI 0.015–0.429, p=0.003), taking vitamins (OR=0.159 95%CI 0.066–0.386, p<0.0005) and higher body weight (OR=0.966 95%CI 0.942–0.991, p= 0.008) decreased risk of glioma.

**Conclusion:** Positive family history of malignant disease increased risk of glioma for about 2-fold. Stress in the last year before the onset of the disease increased risk of glioma for about 3-fold. Also, consuming beer, banana and pears per week and more often increased risk of glioma. We observed significant inverse association between positive family history of diabetes mellitus and higher body weight and risk of glioma. Allergies decreased risk of glioma for about 5-fold, while the use of vitamins decreased risk of glioma by about 70%.

**Key words:** glioma, risk factors

# Захвалница

---

Желим прво да се захвалим пацијентима оболелим од глиома и њиховим породицима који су, у тренуцима суочавања са тешком болешћу, имали разумевање и стрпљење и пристали да учествују у овој студији као испитаници. Хвала и другим пацијентима који су учествовали као испитаници контролне групе на стрпљењу и времену које су издвојили да учествују у овом истраживању.

Такође се захваљујем колегама Центра за онкологију и радиологију, Клинике за неурологију и Клинике за интерну медицину Клиничког центра Крагујевац на помоћи и подршци приликом прикупљања података.

Посебну захвалност дугујем менторки проф. др Гордани Тончев на несебичној професионалној и личној подршци на сваком истраживачком кораку.

Захваљујем се проф. др Тајјани Пекмезовић на несебичној стручној помоћи, подршци и саветима који су ми постали снага и сигурност у научно истраживачком раду.

Хвала драгој, асс. др Горици Марић на стручној помоћи приликом тумачења резултата, непрекидном бодрењу и пријатељским саветима.

Највећу захвалност дугујем родитељима, Миленки и Драгиши, и брату Ивану на спремности да саслушају, подрже и одђуте свих ових година. Захваљујући вама сам данас овде са још једном дипломом у руци.

У тренуцима губитка оптимизма сазнање да имам дивну породицу давало ми је снаге да наставим са радом. Посебно хвала мом супругу Ивану на љубави, стрпљењу, разумевању и што је преузео на себе терет мојих обавеза, омогућивши ми додатно време за израду дисертације.

Посвећујем мојој деци,

Борису, рођеном када се родила и идеја за израду ове тезе и

Вуку, рођеном када је написана последња реченица.

## САДРЖАЈ

<b>1. Увод.....</b>	<b>1</b>
1.1. Историја глиома.....	1
1.2. Епидемиологија глиома.....	2
1.3. Класификација глиома.....	4
1.3.1. Хистопатолошке карактеристике глиома.....	6
1.4. Молекуларна патогенеза глиома.....	7
1.4.1. Генетске алтерације глиома.....	8
1.4.2. Ангиогенеза .....	9
1.4.3. Епигенетика глиома.....	9
1.4.4. Генетски и молекуларни маркери нискоградусних глиома.....	11
1.4.5.	
1.4.6. Генетски и молекуларни маркери анапластичних астроцитома/олигодендроглиома.....	12
1.4.7. Генетски и молекуларни маркери глиобластома мултиформе.....	12
1.5. Клиничка слика глиома.....	14
1.6. Дијагноза глиома.....	15
1.6.1. Неурорадиолошке методе .....	15
1.6.2. Биопсија .....	16
1.7. Терапија глиома.....	17
1.7.1. Хируршка терапија.....	17
1.7.2. Радиотерапија.....	18
1.7.3. Хемиотерапија.....	18
1.7.4. Антиангиогена терапија.....	19
1.7.5. Туморске вакцине и имунотерапија.....	20
1.7.6. Виротерпија.....	22
1.8. Преживљавање оболелих од глиома.....	22
1.9. Фактори ризика за настанак глиома.....	23
1.9.1. Генетски фактори за настанак глиома.....	23
1.9.2. Породична и лична историја болести и ризик за настанак глиома.....	25
1.9.3. Репродуктивни фактори.....	26
1.9.4. Хемијски фактори.....	28
1.9.5. Физички фактори.....	30

1.9.6. Навике.....	31
1.9.7. Исхрана.....	34
<b>2. Циљеви и хипотезе истраживања.....</b>	<b>39</b>
<b>3. Пацијенти и методе.....</b>	<b>40</b>
3.1. Врста студије.....	40
3.2. Популација која се истраживала.....	40
3.3. Узроковање и груписање.....	41
3.4. Варијабле које се мере у студији.....	42
3.5. Снага студије и величина узорка.....	42
3.6. Статистичка обрада података.....	43
<b>4. Резултати.....</b>	<b>44</b>
4.1. Демографске карактеристике испитаника .....	44
4.1.1 Основне карактеристике испитаника студијске и контролне групе.....	44
4.1.2.Дистрибуција оболелих од глиома по окрузима.....	46
4.1.3. Патохистолошка дистрибуција глиома.....	46
4.2. Дистрибуција оболелих у односу на социјални статус.....	47
4.2.1.Дистрибуција оболелих у односу на ниво образовања.....	47
4.2.2. Дистрибуција оболелих у односу на степен школске спреме оца.....	48
4.2.3. Дистрибуција оболелих у односу на степен школске спреме мајке.....	49
4.3.Дистрибуција хроничних, неуролошких и малигнух болести из породичне историје у студијској и контролној групи.....	50
4.4. Дистрибуција болести из личне историје код испитаника са глиомом и испитаника контролне групе.....	52
4.5. Анализа репродуктивних фактора у студијској и контролној групи.....	54
4.6.Дистрибуција алергија у студијској и контролној групи.....	57
4.7. Дистрибуција изложености хемијским факторима у студијској и контролној групи.....	57
4.7.1. Дистрибуција изложености хемијским једињењима у студијској и контролној групи .....	57
4.7.2. Дистрибуција употребе лекова у студијској и контролној групи.....	58

4.8. Дистрибуција изложености физичким факторима (зрачење, употреба мобилних телефона) у студијској и контролној групи.....	59
4.9. Анализа навика у студијској и контролној групи.....	59
4.9.1. Пушење.....	59
4.9.2. Конзумирање алкохола.....	61
4.9.3. Конзумирање кафе и чаја.....	62
4.10. Анализа исхране у студијској и контролној групи.....	63
4.10.1. Конзумирање меса и јаја.....	63
4.10.2. Конзумирање воћа и поврћа.....	65
4.10.2 Конзумирање кајмака, пиринча, тестенина и зачина.....	69
4.11. Мултиваријантна анализа по групама варијабли.....	70
4.11.1. Демографски фактори и ризик за настанак глиома.....	70
4.11.2. Социјали статус и ризик за настанак глиома.....	71
4.11.3. Породична историја и ризик за настанак глиома.....	72
4.11.4. Лична историја и ризик за настанак глиома.....	73
4.11.5. Репродуктивни фактори и ризик за настанак глиома.....	74
4.11.6. Хемијски фактори и ризик за настанак глиома.....	75
4.11.7. Физички фактори и ризик за настанак глиома.....	75
4.11.8. Навике и ризик за настанак глиома.....	76
4.11.9. Исхрана и ризик за настанак глиома.....	77
4.12. Утицај свих испитиваних варијабли на појаву глиома.....	78
<b>5. Дискусија.....</b>	<b>80</b>
<b>6. Закључци.....</b>	<b>100</b>
<b>7. Скраћенице .....</b>	<b>102</b>
<b>8. Референце.....</b>	<b>105</b>



# 1. УВОД

---

## 1.1 Историја глиома

Пре појаве молекуларне биологије и геномских студија које су омогућиле детаљну субкласификацију тумора мозга, истраживања у области примарних тумора мозга могу се поделити у две велике ере: класични период (од 1860. до 1920. године) и хистолошки период (од 1920. до 1940. године). Енглеска литература је глиоме називала „медуларни саркоми, а немачка „фунгус медуларе“ и ова ера у историји глиома назива се макроскопска ера. Глиобластома мултиформе (*GMB*) је први пут описан од стране *Rudolf-a Virchova* 1863. године као тумор који потиче од глијалних ћелија коришћењем макроскопских и микроскопских техника које се и данас користе у модерној класификацији тумора мозга. Након тога је уследио класични период, који је подразумевао комбиновање микроскопских и макроскопских посматрања. *Walter Dandy* се 1920. Године одлучио на радикални корак-уклањање хемисфера код два коматозна пацијента који су боловали од глиобластома мултиформе. Упркос овој интервенцији, ови пацијенти су умрли пружајући прве податке колико је заиста инвазиван *GMB*. *GMB* је првобитно био познат као спонгиобластома мултиформе, али су 1926. године неуропатолог *Percival Bailey* и неурохирург *Harvey Cushing* променили име тумора у глиобластома мултиформе, након чега је уследила „хистолошка ера“ у истраживању глиома. *Bailey u Cushing* су приметили да пацијенти након делимичне хируршке ресекције глиома живе дуже у поређењу са пацијентима којима није рађена хируршка интервенција. Током свог рада они су били у могућности да класификују преко 13 типова глиома и да опсервирају различите степене прогнозе у вези са различитим типовима глиома. Студије из претходних епоха заједно са огромним напредком у области клиничких, патолошких, молекуларних и генетских истраживања омогућиле су детаљну идентификацију глиома (1).

## 1.2. Епидемиологија глиома

Тумори мозга су чинили 1,8% свих тумора у 2012. години и 2,3% смртних случајева. Према подацима из регистра канцера 2012. године, 256 000 људи је оболело од тумора мозга и 189 000 је умрло. Највећа стопа инциденце и морталитета забележена је у развијеним регионима (Аустралија, Нови Зеланд, Европа, Северна Америка), а најмања у Африци и Пацифику (2,3). Глиоми су најчешћи примарни малигни тумори мозга код одраслих. Могу се јавити било где у централном нервном систему и потичу од глијалног ткива. Глиоми чине 24,7% свих тумора мозга и 74,6% свих малигнух тумора мозга. Астроцитоми, укључујући глиобластома мултиформе, чине 74,9% свих глиома. Најчешћи малигни тумор централног нервног система је глиобластома мултиформе (46,6%). Глиобластоми чине 14,9% свих примарних тумора мозга и 55,4% свих глиома. Глиоми најчешће захватају фронтални, темпорални, паријетални и окципитални режањ (61%). Инциденца глиома варира у зависности од хистолошког типа, старости, пола, расе и земље порекла пацијента. Годишња стопа инциденце глиома се креће од 4,67 до 5,73 на 100 000 становника. Стопа инциденце глиобластома мултиформе је 3,20 на 100 000 становника. Стопа инциденце за глиобластома мултиформе, све астроцитоме и олигоастроцитоме је 1.93 пута већа код белаца него код црнаца. Инциденца глиома се повећава са годинама живота, при чему је највећа између 74. и 84. године, док је просечна старост оболелих мушкараца 66. година, а жена 64. године. У Сједињеним америчким државама 2016. године је регистровано 12 150 новооболелих од глиобластома, а 2017. године 12 390 (4). Олигодендроглиоми и олигоастроцитоме се најчешће јављају између 35. и 44. године живота. Глиоми се чешће јављају код мушкараца него код жена, изузев пилоцитичних астроcitoма који се подједнако јављају код оба пола. Најизраженија разлика између полова је заступљена код мезенхималног типа глиобластома. Слична разлика запажена је код пронеуралног и неуралног типа глиобластома, док се класични глиобластом подједнако јавља и код мушкараца и код жена. У Сједињеним Америчким Државама глиоми се чешће јављају код не-хиспано белаца него код црнаца (5).

Испитивање учесталости јављања глиома у нордијским земљама између 1979. и 2008. године указала су на стабилан тренд јављања глиома, упркос порасту годишње инциденце глиома у свету. Анализа података из *Surveillance, Epidemiology and End Results cancer* регистра од 1997. до 2008. године указала је на смањење инциденце

нискоградусних глиома (*WHO II*). Такође, анализа инциденце глиома у Израелу указала је на значајно смањење инциденце нискоградусних глиома.

### **Епидемиологија глиома у Европи**

У Европи је 2012. године дијагностиковано 57 100 оболелих од тумора мозга, док је 45 000 људи умрло од тумора мозга. Инциденца глиома расте од 45. до 49. године живота, док је највиши пик код жена између 75. и 79. године, а код мушкараца између 80. и 84. године. У Енглеској између 2006. и 2010. године најчешћи тумори мозга били су астроцитоме (34%), док је 80% свих астроцитома чинио глиобластома мултиформе, олигодендроглиоме су чинили 3% свих малигних тумора мозга (6).

### **Епидемиологија малигних тумора мозга у Србији**

У Централној Србији 2013. године од малигних тумора мозга оболело је 3,5 % мушкараца и 1,8% жена од укупног броја оболелих од тумора. У 2013. години у Централној Србији оболело је 340 мушкараца и 230 жена, при чему је Шумадијски округ био на другом месту по броју оболелих, како код мушкараца тако и код жена. Укупна стопа инциденце за тумор мозга код мушкараца била је 12,3, док је највиша стопа инциденце забележена у Пчињском округу (41,6). Укупна стопа инциденце код жена је била 8,5, док је највиша стопа инциденце забележена у Пчињском округу (18,0). Највише стопе инциденце забележене су код мушкараца и жена између 70. и 74. године живота (41,5 и 21,8).

Број умрлих мушкараца од тумора мозга 2013. године био је 305, при чему је највећи број умрлих забележен, поред Београда, у Нишавском округу (23), док је број умрлих жена био 193. Највећи број умрлих жена забележен је, поред Београда, у Мачванском и у Нишавском округу (23).

Стопа морталитета за мушкарце на 100 000 становника у 2013. години била је 9,6. Највиша стопа морталитета била је у Нишавском округу (13,7). Стопа морталитета за жене на 100 000 становника у 2013. години била је 7,2, при чему је највиша стопа инциденце забележена у Јабланичком округу (16).

Највише стопе морталитета код мушкараца и жена забележене су у узрасној групи од 70. до 74. године (42,4 и 21,8) (7).

### 1.3. Класификација глиома

Крајем XX века веровало се да је настанак тумора резултат дефектне ембриогенезе. Касније појединачне класификације су се заснивале на поређењу туморских ћелија са ћелијама које учествују у церебралном развоју (8). *James W.Kernohan* је променио концепт и почео да градира глиоме аналогно градирању карцинома колона. *Kernohan* је класификовао глиоме на основу сличности туморских ћелија са ћелијама астроцитне, олигодендроцитне и епендималне лозе. Кључне карактеристике његове класификационе шеме биле су целуларна анаплазија и број митоза (9).

Тренутна класификација глиома базира се на скали Светске здравствене организације (*WHO*) која групише глиоме на основу ћелијских карактеристика и степену малигнитета након хематоксилин еозин бојења (Табела 1).

Табела 1: WHO 2007 класификација глиома

Врста глиома	Градус	Опис	Просечно преживљавање (године)
Астоцитоми	II	Повећана хиперцелуларност, нема митоза	6-8
Олигодендроглиоми	II	Ниска митоска активност, нема некрозе	12
Олигоастроцитоми	II	Дифузни мешани тумор	3-10
Анапластични астроцитоми/олигодендроглиоми	III	Повећана митотска активност, нема некрозе ни васкуларне пролиферације	3
Глиобластома мултиформе	IV	Инфилтративна глијална неоплазма са некрозом и микроваскуларном пролиферацијом, висока стопа митозе	1-2

Класификациони систем Светске здравствене организације класификује глиоме од градуса I (нискоградусни глиоми) до градуса IV (вискоградусни глиоми) на основу хистопатолошких карактеристика као што су: ћелијска атипичност, анаплазија, митотска активност, микроваскуларна пролиферација и некроза.

Нискоградусни глиоми се састоје од:

1. Градус I тумора: који немају ниједно од наведених хистопатолошких карактеристика
2. Градус II тумора: који се карактеришу присуством само ћелијске атипичности

Нискоградусни астроцитни тумори обухватају:

1. Дифузни астроцитом
2. Пиломиксоидни астроцитом
3. Плеоморфни ксантоастроцитом
4. Субependимални астроцитом и
5. Пилоцитични астроцитом градуса I

Нискоградусни олигодендроглијални тумори обухватају:

1. Олигодендроглиоме градуса WHO II
2. Олигоастроцитоме градуса WHO II

Нискоградусни глионеурални тумори се састоје од:

1. Ганглиоглиома
2. Дезмопластичног инфантилног астроцитома и ганглиома
3. Дисембиопластичног неуроепителнијалног тумора
4. Папиларни глионеурални тумор
5. „Rosette forming“ тумор четврте мождане коморе (10).

### 1.3.1. Хистопатолошке карактеристике глиома

1. **Пилоцитични астроцитом** (*WHO* градус I) су релативно ограничени, спорорастући тумори и чине 5-6% свих глиома. Најчешће се јављају код деце и младих. Најчешће захватају мали мозак, хипоталамус и трећу моздану комору.

2. **Астроцитом** (*WHO* градус II) чине 10-15% свих астроцитних тумора са пиком инциденце код одраслих између 30. и 40. године. Најчешће се јављају супратенторијално, а веома ретко у малом мозгу. Ови тумори се састоје од добро диферентованих фибриларних или герминоцитних астроцита. У поређењу са нормалним ћелијама мозга ови тумори имају умерено повећану целуларност и нуклеарну атипичност, док митотска активност није присутна. Нискоградусни астроцитом имају тенденцију трансформације у високо градусне туморе која је у вези са губитком контроле ћелијског циклуса и повећаном ангиогенезом.

3. **Астроцитом** (*WHO* градус III) показују повећану целуларност, митотску активност и нуклеарну атипичност (11).

4. **Олигодендроглијални тумори** укључују олигодендроглиоме и олигоастроцитоме.

Олигодендроглиоме су трећи најчешћи тип глиома и чине 4-15% свих глиома.

Олигодендроглиом (*WHO* градус III) је дифузни инфилтративни добро диферентовани тумор са умереном целуларношћу, повременим митозама и нуклеарним атипичностима (12).

5. **Анапластични олигодендроглиом** (*WHO* градус III)

Анапластични олигодендроглиоме су тумори који се карактеришу фокалним или дифузним хистолошким карактеристикама малигнитета и лошом прогнозом. Анапластичне карактеристике има само 30% олигодендроглијалних тумора (висок ћелијски дензитет, митоза, нуклеарна атипичност, микроваскуларна пролиферација и некроза). Преваленца анапластичних олигодендроглиома варира од 3,5% свих малигних глиома до 54% свих олигодендроглијалних тумора. Анапластични олигодендроглиоме се чешће јављају код мушкараца, при чему је однос мушкараца и жена 2:1. Најчешће се јављају између 45. и 50. године живота. Просечно време преживљавања је 4,5 године. Анапластични олигодендроглиоме су најчешће локализовани у фронталном режњу (50-65%), затим следе друге локализације: темпорални режањ (47%), паријетални режањ (7-20%), окципитални режањ (1-4%), мали мозак (3%), моздано стабло и кичмена мождина (1%)(13).

6. *Анапластични олигоастроцитом* се карактеришу повећаном целуларношћу, нуклеарном атипичном и микроваскуларном пролиферацијом, али не и некрозом.

7. *Глиобластома мултиформе (WHO градусIV)* је најчешћа форма астроцитних тумора и чини 60-75% свих астроцитома. Најчешће се јавља између 45. и 75. године живота са захватњем субкортикалне беле масе можданих хемисфера. Глиобластома мултиформе је анапластични целуларни глиом који се састоји од плеоморфних астроцитних ћелија са значајном нуклеарном атипичном и високим митотским индексом. Глиобластома мултиформе је брзорастући тумор са типичном неопластичном инфилтрацијом нормалног можданог ткива.

Глиобластома мултиформе се дели на примарни и секундарни глиобластом који су морфолошки идентични.

1) *Примарни глиобластома мултиформе* чини 80% свих глиома. Најчешће настаје *de novo* код старијих пацијената (просечна старост је 62 године), типично са кратком клиничком историјом (мање од три месеца), без претходних хистолошких података о претходним нискоградусним лезијама.

2) *Секундарни глиобластома мултиформе* чини мање од 10% свих глиобластома. Настаје од ниско градусних астроцитних лезија (градус II дифузног астроцитома или градус III анапластичног астроцитома). Време прогресије нискоградусних глиома у секундарни глиобластом износи од 5 месеци до 2 године. Чешће се јавља код млађих особа, најчешће је локализован у фронталном режњу и има значајно бољу прогнозу у поређењу са примарним глиобластомом (14).

#### **1.4. Молекуларна патогенеза глиома**

Молекуларна патологија игра све важнију улогу у идентификацији и класификацији тумора и често представља предиктивни фактор понашања тумора обезбеђујући информације о прогнози и очекиваном одговору на терапију. Развој глиома и њихова малигна трансформација резултат су појединачних акумулација генских мутација. Генетске промене нађене у глиомима укључују амплификацију и/или прекомерну експресију онкогена и губитак тумор супресор гена и гена *DNA* репарирајућег система кроз мутације, губитак хетрозиготности или епигенетске механизме, као што је промотер хиперметилација. Ове генетске промене доводе до неконтролисана пролиферације, губитка нормалних механизма контроле ћелијског циклуса, губитка способности

апоптозе као одговор на генотоксичне агенсе, нарушавања механизма *DNA* репарације, повећања генетске нестабилности (15).

#### 1.4.1. ГЕНЕТСКЕ АЛТЕРАЦИЈЕ КОД ГЛИОМА

##### А. Рецептор тирозин киназа (*RTK*) /*RAS*/ *phosphatidylinositol 3-kinaza* (*P13K*)

Рецептори фактора раста-рецептор епидермалног фактора раста (енгл. *epidermal growth factor receptor, EGRF*) и тромбоцитни фактор раста (енгл. *platelet-derived growth factor, PDGF*) рецептор А су *RTK* протеини плазма мембране који се састоје из екстрацелуларних домена за које се везују *EGRF* и *PDGF* и интрацелуларних домена који су повезани са активношћу тирозин киназе. Активација *RTK* је често присутна код малигнух глиома, на пример амплификација *EDGRF* је присутна код 40% пацијената са *GMB*, док је амплификација *PDGRF* присутна код 16% *GMB* (16). Обично се *RTK* активира кроз интеракцију фактора раста и поменутих рецептора. Међутим, постоји јединствена варијанта *EDGRFvIII* која се активира независно од овог сигналног пута. Овај делециони мутант је описан код 30-50% *EDGRF* амплификованих глиома. Овај сигнални пут је контролисан од стране фосфатаза и тензин хомолог протеин гена (*PTEN*) који је локализован на хромозому 10. Биалелна инактивација *PTEN-a* описана је код више од 40% малигнух глиома. Мутација *RAS* повећава активност *RAS-RAF*-митоген активираних протеин киназе (*RAS-RAF-MAPK*) сигналног пута и доводи до неконтролисаног ћелијског раста и пролиферације. Мутација *RAS* је ретка код малигнух глиома. Генетске алтерације *RTK/RAS/P13K* су потврђене код 88% *GMB*.

##### Б. *p53* пут

Тумор протеин *p53* (*TP53*) је тумор супресор ген који кодира протеин који регулише неколико ћелијских програма: контролу ћелијског циклуса, одговор на *DNA* оштећење, старење, апоптозу и диференцијацију ћелија. Ћелија погођена генотоксичним и цитотоксичним стресом реагује активирањем *p53* транскрипционог фактора. Губитак функције *TP53* резултује *TP53/MDM2/MDM4/p14* алтерацијама које доводе до клоналне експресије глијалних ћелија. *TP53* мутација или делеција описана је код 35% *GMB*, *MDM2* амплификација код 14% *GMB*, *MDM4* код 7% *GMB*, *p14* мутација или делеција код 49% *GMB*.

##### В. Ретинобластома протеин (*Rb*)

*Rb* је тумор супресор ген који кодира ретинобластома протеин 1 (*Rb1*) који инхибира прелаз ћелије из *G1* у *S* фазу ћелијског циклуса. Када је фосфорилисана циклин *D* циклин



зависне киназе 4 (*CDK4*) и циклин зависне киназе 6 (*CDK6*), *Rb1* је неактиван и ћелија прелази из *G1* у *S* фазу ћелијског циклуса. *Rb1* мутација или делеција и *CDK4* амплификација доводе до инактивације *Rb1* и инхибитора циклин зависне киназе 2А (*CDKN2A*) што доводи до губитка нормалне *Rb1* функције. Генетске алтерације у овом путу идентификоване су код 78% *GMB* и то: делеције *CDKN2B* 47%, делеције *CDKN2C* 2%, амплификације циклин *D2* 2%, *CDK6* амплификације 1%, *Rb1* мутације или делеције 11%, *CDK4* амплификације 18%, *CDKN2A* мутације или хомозиготне делеције 52% (17).

#### 1.4.2. АНГИОГЕНЕЗА

Познато је да крвни судови глиома имају повећан дијаметар, повећану пермеабилност и високу пролиферативну активност ендотелијалних ћелија. Хистолошка карактеристика глиома је присуство микроваскуларних пролиферација које формирају гломеруларне петље. Васкуларна хомеостаза се одржава захваљујући равнотежи између проангиогених и антиангиогених фактора. Ангиогенеза се активира када проангиогени стимулуси преовладају над антиангиогеним. Хипоксија је најјачи активатор ангиогенезе. Хипоксија индукује васкуларни ендотелни фактор раста (енгл. *Vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) који доводи до пролиферације и миграције ендотелијалних ћелија. Први корак у ангиогенези је разградња нормалних крвних судова. Глијалне ћелије се акумулирају око крвних судова доводећи до губитка контакта између ендотелијалних ћелија и разградње базалне мембране. Оштећене ендотелијалне ћелије експримирају ангиопоетин 2. Следећи корак у ангиогенези је деградација базалне мембране крвних судова и околног екстрацелуларног матрикса посредством матрикс металопротеиназа (*MMP-2* и *MMP-9*). Гелатиназа А (*MMP-2*) и гелатиназа Б (*MMP-9*) су високо експримиране код астроцитома, а њихова експресија је индукована хипоксијом. Након деградације постојећих крвних судова и базалне мембране, ендотелијалне ћелије мигрирају према туморским ћелијама које експримирају проангиогене факторе и формирају нове крвне судове (18).

#### 1.4.3. ЕПИГЕНЕТИКА ГЛИОМА

Европска организација за истраживање и лечење карцинома идентификовала је 6 различитих анапластичних олигодендроглијалних глиома на основу следећих прогностичких фактора: *1p/19q* делеције, мутације изоцитрат дехидрогеназе (*IDH*) и метилационог статуса O-methylguanin-DNA-methyltransferase (*MGMT*).

1. ***1p/19q* делеција** је генетска алтерација која настаје као резултат небалансиране центромеричке транслокације између хромозома *1p* и *19q* при чему као резултат настаје комплетни губитак *1p* и *19q* крака. Ова делеција је најчешће виђена код олигодендроглијалних тумора. Губитак *1p36* региона је забележен код 18% астроцитома и 73% олигодендроглиома. Губитак *19q13.3* региона је описан код 38% астроцитома и 73% олигодендроглиома (19).

2. ***IDH1/2* мутилациони статус *IDH1*** мутације су први пут описане од стране *Parson-a* и сарадника 2008. године и ово је прва студија у којој је показано да се мутације *IDH1* чешће јављају код млађих пацијената са секундарним глиобластомом и да су повезане са повећаним преживљавањем (20). Изоцитрат дехидрогеназа је ензим локализован у цитоплазми, у пероксизомима, и има значајну улогу у метаболизму липида и глукозе. Изоцитрат дехидригеназа катализује оксидативну декарбоксилацију изоцитрата у 2-оксо-кетоглутарат, док мутирана *IDH1* конвертује алфакетоглутарат у 2-хидроксиглутарат (*2HG*). Мутирана *IDH1*, такође, редукује ниво глутатион синтетазе. *IDH1* мутација је описана код секундарног глиобластома (12%), док је чешће описана код градус II-III тумора (70%) (*WHO* градус II анапластичног астроцитома, *WHO* градус II олигодендроглиома, *WHO* градус III анапластичног астроцитома и *WHO* градус III анапластичног олигоастроцитома). *IDH* мутације су описане и код других малигних тумора, као што су: акутна мијелоидна леукемија, колоректални карцином, карцином простате и супратенторијални примарни неуроектодермални тумори (21). Приближно 90% свих *IDH* мутација чини мутација *IDH1*. *IDH2* мутација је описана код 3% глијалних тумора. Најчешћа *IDH1* мутација је тачкаста мутација *R132H*, док су у литератури описане и мутације кодона 132 и 172 на *IDH2*. Истраживања у области туморогенезе централног нервног система су указала да *IDH* мутација учествује у иницијалној трансформацији глијалне ћелије у туморску ћелију. *IDH1/2* мутације су значајан биомаркер за дифузне глиоме. *IDH* мутирани глиоми су мање агресивни и имају бољу прогнозу у поређењу са *IDH* немутираним глиомима (22).

3. **O-methylguanin-DNA-methyltransferaze** (*MGMT*)O-methylguanin-DNA-methyltransferaze је *DNK* репарирајући ензим који уклања алкил групе са позиције O6 гуанина. Локализован је на хромозому *10q26*. *MGMT* штити нормалне ћелије од карциногеног дејства, али и туморске ћелије спречавајући апоптозу узроковану хемиотерапијским агенсима. Метилувани *MGMT* промотер налази се код 35 до 40% глиома (градуса II и III) и код 80% глиома градуса 2. Метилациони статус *MGMT* је

идентификован као независни прогностички индикатор преживљавања код пацијената са глиобластомом који су на хемиотерапији алкилирајућим агенсима. Просечно време преживљавања код пацијената са метилованим *MGMT* глиобластомима је 21,7 месеци у поређењу са 12,7 месеци код пацијената који имају неметиловани *MGMT* (23).

#### 1.4.4. Генетски и молекуларни маркери нискоградусних глиома

Генетички, нискоградусни глиоми садрже:

1. *IDH1* мутације у 70-80% случајева, *IDH2* мутације су ретке и нађене су само код 6% нискоградусних глиома.
2. *p53* мутације су присутне у више од 60% астроцитома (24,25).
3. Делеција хромозома *1p19* забележена је код 46% тумора са олигодендролијалном компонентом. Делеција хромозома *1p19* представља значајан маркер продуженог преживљавања.
4. Мутација *alfa-thalassemia/mental-retardation syndrome-X gena (ATRX)* забележена је код 20% олигодендроглиома.
5. *Capucina (CIC)* и *FUBP* мутације забележене су код 46%, односно код 24% олигодендроглиома.
6. *PTEN* делеција и прекомерна експресија *p53* су мање честе код олигодендроглијалних тумора у поређењу са астроцитомима.

*IDH* мутације и *1p/19q* делеције су повезане са бољом прогнозом.

Хистолошки потврђени нискоградусни глиоми се могу, на основу генетских маркера, класификовати у три групе:

1. Нискоградусни глиоми који имају и *1p/19q* делеције и *IDH* мутације.
2. Нискоградусни глиоми који немају *1p/19q* делеције, а имају *IDH* мутације.
3. Нискоградусни глиоми који немају ни *1p/19q* делеције, ни *IDH* мутације.

Комбинација евалуације *1p/19q* делеције и мутације *TP53* и *ATRX* може да послужи за дефинитивну молекуларну класификацију хистолошки мешаних глиома (олигоастроцитоми). *WHO* градус II астроцитими без *IDH* мутације имају веће шансе за трансформацију у вискоградусне туморе у поређењу са туморима који имају *IDH* мутацију.

#### **1.4.5. Генетски и молекуларни маркери анапластичних астроцитома/олигодендроглиома (WHO градус III) (AA/Aos)**

Анапластични астроцитоми имају лошију прогнозу од анапластичних олигодендроглиома. Анапластични астроцитоми настају од WHO градус 2 астроцитома и имају исте генетске прекурсорске мутације *IDH1*, *TP53* и *ATRX*. Ране мутације ових гена доводе до формирања нискоградусних глиома који могу прогредирати у високоградусне. Мутације изоцитрат дехидрогеназе 1 и 2 (*IDH1*, *IDH2*) су описане код више од 70% WHO градус 3 астроцитома и олигодендроглиома. Глиоми без *IDH* мутације имају тенденцију да постану високоградусни у поређењу са глиомима са *IDH* мутацијом. Високоградусни тумори (WHO градус III и IV) без *IDH* мутације често имају друге цитогенетске абнормалности, као што је *EGRF* амплификација и делеција *PTEN-a*. Малигна прогресија је повезана и са појединачним генским абнормалностима и са повећаним бројем аберација. Познато је да анапластични астроцитоми без *IDH* мутације често показују исте цитогенетске абнормалности као глиобластоми. Највећи број копија аберација код глиобластома идентификована је на хромозомима 7 и 10, где су локализовани *EDGRF* и *PTEN* гени. Амплификација *EDGRF-a* је повезана са лошијом прогнозом и прогресијом у *GMB*. *EDGRF* амплификација је присутна код 30-40% *GMB* и чини се да није повезана са високоградусним туморима са *IDH* мутацијом. *PTEN* делеције су присутне код 80% глиобластома мултиформе. Стратификација астроцитома на основу броја копија аберација и на основу акумулација мутација на хромозомима 7 и 10 представљаће озбиљан предиктор преживљавања код ових пацијената (26).

#### **1.4.6. Генетски и молекуларни маркери глиобластома мултиформе (WHO градус IV)**

1. *Примарни глиобластом* је најчешћи тип глиобластома (више од 90%) и дијагностикује се у *de novo* лезијама без прогресије од стране нискоградусних тумора код старијих пацијената (преко 60 година).

Генетички молекуларни маркери карактеристични за примарни глиобластом су:

- амплификација *EGRF* 50%
- амплификација *PDGRF* 15%
- MET* амплификација 5%
- TERT* мутација 80%

-*IDH1* мутација 5%

-губитак хомозиготности хромозома 10 (27).

2. **Секундарни глиобластом** настаје као резултат прогресије нискоградусних глиома (*WHO* градус II/III) и често се среће као рецидив код млађих пацијената. Време за које глиобластом прогредује од нискоградусних глиома градус II у поређењу са прогресијом од градус III је, такође, дуже (5 месеци до 2 године).

Секундарни глиобластом карактерише:

-*ATRX* мутација

-губитак *p53*

-делеција *19q* хромозома

-*IDH* мутација 80% (28).

На основу резултата пројекта Атлас генома канцера (енгл. *The Cancer Genome Atlas, TCGA*) заснованог на идеји молекуларног приступа у терапији карцинома извршена је даља подела примарних глиобластома на 4 молекуларне субгрупе.

1. **Пронеурални GMB** је секундарни GMB. Присутан је код млађих одраслих пацијената, има неуроналну диференцијацију која је повезана са бољом прогнозом.

Пронеурални GMB има:

-*IDH* и *TP3* мутације

-глиома *CpG* метилациони фенотип

-нормалну експресију *EGRF/PTEN*

Ова група чини 10% свих глиобластома.

2. **Мезенхимални GMB** је чешћи код одраслих особа, повезан је са лошијом прогнозом и карактерише се:

-губитком или мутацијом *NF1*

-абнормалностима *Akt* сигнала

-повећаном експресијом ангиогених пептида

-прекомерном експресијом гена моталитета, екстрацелуларног матрикса и ћелијске адхезије.

3. **Неурални и класични GMB** су повезани са *PTEN* губитком и *EGRF* амплификацијом и чине већину GMB (29).

Генетски механизми настанка глиома:

I Први механизам почиње са *IDH* мутацијом уз мутацију *TP53* и резултује настанком астроцитне линије глиома. Ови глиоми почињу као градус 2 астроцитоме.

II Други механизам почиње са *IDH* мутацијом која је праћена губитком *1p/19q* која је повезана са мутацијом *Сариса* гена(*CIC*). Ова алтерација резултује настанком градус II олигодендроглиома који се могу трансформисати у анапластичне олигодендроглиоме

III Трећи механизам настанка глиома укључује мутацију *IDH*, амплификацију или мутацију *EGRF* и *PTEN* гена и на овај начин настају глиобластоми (30).

### 1.5. Клиничка слика

Најчешћи симптоми и знаци код пацијената са глиомом су: главобоља, губитак памћења, когнитивни поремећаји, моторни дефицит, поремећај говора, епи напади, поремећај личности, визуелни поремећаји, поремећај свести, мучнина и поврћање, поремећај сензибилитета и едем папиле видног нерва.

Фокални неуролошки симптоми знаци зависе од дела мозга који је захваћен:

1. Фронтални режањ: деменција, поремећај личности, поремећај хода, поремећај говора, епи напади.
2. Паријетални режањ: поремећај говора, губитак сензибилитета, хемианопија, просторна дезорјентација.
3. Темпорални режањ: парцијални комплексни или генерализовани напади, поремећаји понашања укључујући симптоме аутизма, губитак памћења и квадрантопсију.
4. Окципитални режањ: контралатерална хемианопсија.
5. Таламус: контралатерални губитак сензибилитета, поремећај понашања и поремећај говора.
6. Мали мозак: атаксија, дизметрија, нистагмус.
7. Мождано стабло: поремећај функције кранијалних нерава, атаксија, нистагмус, хемипареза, аутономна дисфункција.

Глиоми најчешће захватају фронтални режањ (50-65%), затим темпорални режањ (47%), паријетални режањ (7-20%), окципитални режањ (1-4%), церебелум (3%), продужену моздину и кичмену моздину (1%) (31,32).

## **1.6. Дијагноза глиома**

### **1.6.1 Неурорадиолошке методе**

Неурорадиолошке методе играју значајну улогу у дијагнози глиома и одређивању локализације тумора, величине, биолошке активности тумора пре, током и након терапије. Улога неурорадиолошких метода код нискоградусних тумора је у праћењу појаве могућих рецидива или анапластичне трансформације у високоградусне глиоме. Код високоградусних глиома, неурорадиолошке методе су корисне за разликовање рецидива од појаве некрозе која је индукована радиотерапијом. Глиоми се карактеришу дифузном инфилтрацијом беле масе и студије стеротаксичне биопсије су показале да се ови региони показују као нормални на конвенционалним томографским снимцима и снимцима магнетне резонанце. Магнетна резонанца служи као златни стандард за праћење одговора тумора на терапију. Међутим, прогностичке информације се могу добити тек након недељу дана од започињања лечења.

#### **А. Компјутеризована томографија (КТ)**

Компјутеризована томографија је прва неурорадиолошка техника која се дуго времена користила за дијагнозу глиома. Сензитивност *КТ*-а је много мања него магнетне резонанце. Слабљење атенуације рендгенског зрака може да пружи ограничене информације о биологији тумора. Повећање дензитета ткива током снимања може да укаже на повећање ткивне целуларности или раста тумора. С друге стране, смањење атенуације код пацијената који су оперисани може да укаже на ниску целуларност или присуство едема (33).

#### **Б. Магнетна резонанца**

Магнетна резонанца, коришћењем *T1*, *T2*, *FLAIR* и гадолинијум секвенци, игра значајну улогу у дијагнози, карактеризацији и терапијском праћењу глиома. Олигодендроглиоми су чешће калцификовани, садрже цистичне елементе и боље су ограничени. Најчешће су локализовани у темпоралном режњу. Глиобластома мултиформе је хипо до изоинтензан на *T1* секвенцама, а хиперинтензан на *T2* секвенци и *FLAIR*-у. Може бити фокални, мултифокални или дифузни (глиоматоза мозга). Светска здравствена организација је 1979. године установила критеријуме за мерење одговора тумора израчунавањем количника између највећег дијаметра тумора и управне дужине сваке мерљиве лезије, а након тога сабирање свих добијених резултата. McDonald и сарадници су ове критеријуме

прилагодили туморима мозга. *The Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST)* критеријуми су уведени у циљу поједностављења мерења код солидних тумора. Ови критеријуми се заснивају на једнодимензионалном и дводимензионалном мерењу и сабирању најдужих дијаметара код лезија. Међутим, ови критеријуми су били добри за мерење солидних тумора изван централног нервног система, док су глиоми хетерогени, инфилтративни и делимично цистични. Недавно ажурирани *RECIST1.0* критеријуми дају смернице о мерењу тумора који садрже некротично ткиво и цистичне лезије. Магнетна резонаца обезбеђује значајне податке о анатомским карактеристикама глиома. Међутим, овом врстом снимања не може се одредити разлика између пострадиационе некрозе и рецидива. Ово је од круцијалног значаја праћење одговора тумора након стереотаксичне радиохирургије и хеморадиотерапије (34).

## **В. Протонска магнетнорезонантна спектроскопија**

Протонска магнетнорезонантна спектроскопија је дијагностичка метода која може окарактерисати поједине регионе мозга мапирањем различитих метаболита. Метаболити који се могу евалуирати на овај начин су: холин (*Cho*), креатин (*Cr*), Н-ацетил аспартат (*NAA*) и лактати. Холин је маркер оштећења ћелијске мембране и готово увек је повишен код не-некротичних глиома. Креатин је маркер ћелијског метаболизма и представља маркер очуваних неурона. Лактати су продукт анаеробне гликолизе, хипоксије или исхемије (35,36). Однос *Cho/Cr* је већи код глиома градуса III него код демиелинизационих и исхемијских лезија, док је однос *NAA/Cr* мањи код глиома градуса III него код демиелинизационих и исхемијских лезија (37).

### **1.6.2. Биопсија**

Биопсија је инвазивна дијагностичка процедура помоћу које се узима узорак možданог ткива током хируршке интервенције. Биопсија се користи као терапијска процедура када тумор није подложен ресекцији због своје локализације, величине или када опште стање пацијента не дозвољава инвазивну операцију. Комбинована примена компјутеризоване томографије и стереотаксичне биопсије омогућава узимање дубоких ткива мозга уз континуирани увид у локализацију и величину тумора (38).



## 1.7. Терапија глиома

У последњих 25 година направљен је скроман напредак у лечењу глиома. Актуелне терапијске опције су углавном палијативне, мада је доказано да су поједини терапијски модалитети довели до продуженог преживљавања. Без терапије пацијенти са глиобластомом умиру у року од три месеца. Стандардна терапија која се користи у лечењу глиома укључује хируршку ресекцију, радиотерапију и хемиотерапију са медијаном преживљавања од 12 до 15 месеци. Мање од 25% пацијената живи дуже од 2 године, а мање од 10% пацијената живи више од 5 година.

### 1.7.1. Хируршка терапија

Максимална ресекција је специфична за сваки тумор и зависи од величине, облика тумора и локализације крвних судова.

Хируршка ресекција се класификује у две групе:

1. *Gross total* ресекција
2. Субтотална ресекција

*Dandy* је 1920. године вршио хемисферектомију код пацијената за које се претпостављало да имају глиом и утврдио да се овај тумор поново јавља у хемисфери која није одстрањена. Од тада се заговара приступ да се биопсија, која се користи као дијагностичко средство, користи и у терапијске сврхе. Међутим, *Laws* и сарадници су 2003. године анализирали преживљавање пацијената са новодијагностикованим глиомом и закључили да пацијенти који су подвргнути хируршкој ресекцији имају дуже преживљавање у поређењу са пацијентима код којих је рађена само иглена биопсија (39). Једногодишње преживљавање је значајно дуже код пацијената код којих је одстрањено више од 90% туморског ткива у поређењу са пацијентима којима је одстрањено мање од 90% туморског ткива. Медијана преживљавања код пацијената са глиобластомом код којих је урађена тотална ресекција је 13 месеци, а код којих је урађена субтотална ресекција 8 месеци. Медијана преживљавања код пацијената са анапластичним астроцитомом код којих је урађена тотална ресекција је 58 месеци, а субтотална ресекција 34 месеца. Актуелна клиничка истраживања тестирају тумор специфична флуоресцентна бојења која ће омогућити хирурзима да разликују туморско ткиво од нормалног ткива. Откриће 5-аминолевуичне киселина (*ALA*) представља први покушај који би омогућио разликовање нормалног од туморског ткива. *ALA* индукује акумулацију порфирина који се везује за ћелије *GMB-a* и флуоресцира љубичасто плаво. Контраст у боји између

тумора који садржи порфирин и нормалног ткива омогућава прецизнију и детаљнију ресекцију туморских ћелија (40).

### 1.7.2. Радиотерапија

Радиотерапија се примењује у комбинацији са хируршком ресекцијом од 1979. године. Радиотерапија делује тако што доводи до оштећења ДНК туморских ћелија, узрокујући апоптозу. Стандардна екстерна радиотерапија подразумева шест циклуса радиотерапије 5 пута недељно. Медијана преживљавања пацијената који су зрачени је 9 месеци у поређењу са пацијентима који нису зрачени. Стандардне дозе зрачења које се користе су од 58 до 60 Gy (41).

Гама нож користи стеротаскичне високе дозе зрачења у лечењу GMB. Гама нож се не користи у лечењу пацијената са примарним GMB (42).

### 1.7.3. Хемиотерапија

До данас најчешће коришћени лек у хемиотерапији глима је темозоломид. Темозоломид је продукт алкилирајућег агенса *5-imidazol-4-carboximide* (MITC). Након примене спонтано хидролизује до активног метаболита метилхидразина. Темозоломид испољава своје антитуморско дејство метиловањем гуанина на позицији N7 (код 70% одраслих) и на позицији O6 (5% одраслих) и аденина на позицији N3 (9% одраслих). Ови производи испољавају своје цитотоксично дејство оштећењем ДНК која резултује апоптозом. Европска организација за истраживање и лечење карцинома 2005. године одобрила је темозоломид за лечење малигнух глиома, јер је утврђено значајно побољшање у свеукупној медијани преживљавања (12,1 месец након стандардне радиотерапије, у поређењу са 14,6 месеци код пацијентаа који су били на темозоломиду). Темозоломид је одобрен од стране FDA (USA) и од стране EMA (EU) за лечење малигнух глиома упоредо са радиотерапијом. Такође, темозоломид је одобрен за лечење рекурентних анапластичних астроцитома (USA), рекурентних малигнух глиома (EU) и метастатских меланома. Последње студије су показале да пацијенти са метилованим промотером O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) имају значајно бољи одговор након примене темозоломида са медијаном преживљавања 21,7 месеци (43).

Кармустин (BCNU) је хемиотерапијски агенс одобрен од стране FDA за лечење глиобластома. Слично темозоломиду, BCNU је алкилирајући DNA агенс. Фаза 3

клиничког испитивања показала је да овај лек утиче на продужено преживљавање, мада ефекти овог лека никада нису упоређивани са темозоломидом.

#### 1.7.4. Антиангиогена терапија

Првобитно је претпостављено да антиангиогени лекови остварују своје дејство кроз индукцију апоптозе ендотелијалних ћелија, инхибирајући стварање нових крвних судова, облитерацију малих крвних судова и смањење перфузије тумора чиме је смањено допремање кисеоника и хранљивих материја („гладовање тумора“). Међутим, у првим фазама деловања антиангиогени лекови могу пролазно „нормализовати“ абнормалну васкулатуру тумора редукацијом дијаметра крвних судова тумора и пермеабилности што парадоксално побољшава перфузију тумора, редукује интерстицијални притисак и побољшава оксигенацију тумора. На тај начин тумор постаје сензитивнији на радиотерапију и хемиотерапију. Такође, антиангиогена терапија може спречити поновно формирање крвних судова тумора након генотоксичне терапије. Друго, антиангиогени лекови могу инхибирати унутрашњу антитуморску активност, блокирајући матичне ћелије глиобластома које се налазе у периваскуларном простору. Треће, антиангиогени лекови могу ометати регрутовање *VEGRF1* посредованих моноцита. И на крају, претпоставља се да антиангиогени лекови побољшавају имунитет домаћина, редукацијом *VEGRF* посредоване имуносупресије (44).

Бевацизумаб је хуманизовано моноклонско *IgG1* антитело које се селективно везује за *VEGRF* рецепторе и неутрализује биолошку активност хуманог *VEGRF*. Бевацизумаб делује тако што редукује васкуларну пропустљивост, смањује запремину крви смањујући на тај начин едем. *AVAglio* студија која је спроведена у азијским и европским земљама показала је продужено време преживљавања код пацијента који су били на терапији бевацизумабом (10,6 месеци) у поређењу са плацебо групом (6,2 месеца) (45). Бевацизумаб је једина стандардна терапија за лечење рекурентног *GMB* или глиома *WHO* градус III. *FDA* је 2009. године одобрила примену бевацизумаба код болесника са глиобластомом који су претходно примали радиотерапију и темозоломид. Укључујући критеријуми за примену бевацизумаба су: хистопатолошки потврђен *GMB*, рецидив након примене темозоломида и *Karnofsky Performance Status* већи од 60. Такође, показало се да је бевацизумаб ефикасан у терапији постирадиационих некроза. Бевацизумаб је одобрен од стране *FDA* за лечење метастаза карцинома колона, микроћелијског карцинома плућа,

метастаза карцинома бубрега. Други антиангиогени лекови који могу инхибирати активност *VEGRF* тирозин киназе су: цедираниб, сунитиниб и иматиниб (46).

### **1.7.5. Туморске вакцине и имунотерапија**

Некада се сматрало да је мозак имунолошки привилегован орган лишен нормалне имуне функције. У прилог овој чињеници говори и присуство крвно мождане баријере која омогућава селективни улазак имуних ћелија из периферне крви у мождани паренхим, недостатак лимфних судова и лимфних чворова, мали броју циркулишућих Т лимфоцита у централном нервном систему (*CNS*). Осим тога, постоји мања *HLA* презентација и одсуство антиген презентујућих ћелија у поређењу са другим ткивима. Међутим, у физиолошким условима мозак садржи поједине имуне ћелије. Микроглија потичу од хематопоетских ћелија и колонизују централни нервни систем током ембрионалног развоја. Ћелије микроглије представљају прву линију одбране *CNS*-а на тај начин што мигрирају у инфламаторне зоне *CNS*-а и ту се активирају. Једном активирани, ћелије микроглије испољавају фагоцитна и антиген-презентујућа својства, као и способност да подстакну друге имуне ћелије на секрецију цитокина и хемокина. Макрофаги и дендритске ћелије потичу од моноцита. Налазе се у периваскуларној зони, хороидном плексусу и менингеама. Дендритске ћелије имају улогу антиген презентујућих ћелија и представљају таргет за примену вакцина код високоградусних глиома. Т лимфоцити се налазе у *CNS*-у само у активираним облику. Т ћелије се активирају у цервикалним лимфним нодусима, након чега одлазе у *CNS*. Још увек није јасно како антигени из мозга доспевају у цервикалне лимфне жлезде и активирају Т лимфоците.

#### ***Имунотерапија***

Имунотерапија представља изазов за лечење глиома због релативне имунопривилегованости мозга и имуносупресије која је узрокована високоградусним глиомима. Крвно мождана баријера, одсуство лимфног система у мозгу и мали број Т ћелија представља изазов за улазак имуних ћелија у *CNS*. Код пацијената са глиобластомом, крвно мождана баријера је оштећена. Углавном су покидане везе између ендотелних ћелија што омогућава лакши улазак леукоцита у *CNS*. Т ћелије које се налазе у цервикалним лимфним нодусима се активирају и улазе у *CNS* након чега се везују за антигене који су експримовани на астроцитима, микроглији и ендотелним ћелијама.

*Пасивна имунотерапија* подразумева примену имуних ћелија или антитела која се везују за туморске ћелије. Пасивна имунотерапија не захтева активацију имуног система

домаћина. Насупрот томе, активна имунотерапија захтева активацију имуног система домаћина.

**Пасивна имунотерапија** се може поделити у три групе:

А) Директна примена моноклонских антитела

Бевацизумаб је хуманизовано моноклонско антитело које се везује за *VEGRF* рецепторе. *VEGRF* представља медијатор ангиогенезе тумора.

Б) Примена цитокина

Стимулација имуног одговора са цитокинима је испитивана код више различитих карцинома, као што је меланом и карцином буберга, док код глиобластома још увек није доказан бенефит.

Ц) Примена стимулираних ефекторних ћелија

Ова врста терапије подразумева примену цитотоксичних Т лимфоцита системски директно у туморско ткиво, током или након операције (47).

**Активна имунотерапија**

Циљ имунотерапије је изазивање трајног имуног одговора код имунодефицијентних пацијента.

Активна имунотерапија подразумева примену:

А) *DC* (дендритске ћелије) вакцине

Дендритске ћелије представљају подкуп антиген презентујућих ћелија и ове ћелије имају значајну улогу у генерисању *CD4* и *CD8* имуног одговора. *DC* вакцине подразумевају везивање за антигене на *CD8* лимфоцитима и активирање имуног одговора коју узрокује апоптозу глијалних ћелија.

Б) Пептидне вакцине

Пептидне вакцине представљају један од главних типова вакцина која се примењују у имунотерапији глиобластома и овај вид терапије подразумева директну примену тумор асоцираних антигена. У пракси се најчешће користе синтетички деривати, мада се тумор асоцирани антигени могу добити и из сировог ткива. Примењују се заједно са адјувантима у циљу побољшања имуног одговора.

Ц) *Heat Shock Protein (HSP)* вакцине

*HSP* су прекомерно експримирани код пацијената са малигним глиомима и интерагују са промотерима туморогенезе глиома као што су: *EGRF*, *PDGRF* и *p13K*. *HSP* вакцине представљају посебну врсту пептидних вакцина које се везују за тумор специфичне *HSPs* са тумор асоцираним антигенима (48).

### 1.7.6. Виротерапија

Прва генерација вируса која се користи у терапији глиобластома представља примену некомплетно реплицираних вируса, као што су аденовируси и ретровируси. Следећа генерација вируса која се користи у терапији малигнух глиома су онкоцитни вируси. Онкоцитни вируси су атенуисани вируси који имају способност да се репликују у туморској ћелији и доведу до њене смрти. Примена вируса у терапијске сврхе тренутно је у првој фази клиничких студија и притом се испитују следећи вируси: аденовирус, ретровирус, *Newcastle disease virus*, реовирус, *HSV1*, *Measles*, парвовирус и полиовирус (49).

### 1.8. Преживљавање оболелих од глиома

Медијана преживљавања код пацијента оболелих од глиома је мања од две године, упркос напретку у хируршкој и фармаколошкој терапији. Минималан напредак у исходу лечења пацијената са глиомом је последица неколико фактора:

1. Ови тумори имају склоност ка миграцији и инвазији околног нормалног ткива, мењајући тренутне терапијске стратегије укључујући хируршку ресекцију и чинећи радиотерапију неефикасном.
2. Ови тумори се налазе у мозгу који је заштићен крвно можданом баријером што отежава антитуморско деловање хемиотерапијских агенаса који се примењују системским путем.
3. Малигне глиоме карактерише ћелијска хетерогеност и генетска нестабилност што их чини резистентним на примену терапије.

Сви ови разлози сугеришу потребу за применом терапије која би била специфична само за туморске ћелије са могућношћу заобилажења крвно мождане баријере и са достизањем максималне терапијске дозе у туморском ткиву са минималним системским нежељеним ефектима.

Клинички фактори који су повезани са продуженим преживљавањем су:

1. Млађе животно доба
2. Одсуство неуролошког дефицита
3. Тотална хируршка ресекција тумора
4. Терапија *BCNU*, темозоломидом и радиотерапија
5. Тумори са изоцитрат дехидрогеназом 1 и позитивним метилационим статусом *MGMT* (50,51).

## 1.9. Фактори ризика за настанак глиома

Међу факторима ризика за малигне туморе налазе се различити екзогени и ендогени фактори који могу деловати симултано (52). Карциногени ризик, према Међународној агенцији за истраживање рака, означава вероватноћу да ће експозиција некој хемијској материји или комплексној мешавини или радној средини неког занимања довести до појаве малигног обољења код људи. Агенс се сматра „карциногеним“ ако је способан да повећа инциденцу малигнух тумора, смањи њихову латенцу или повећа тежину и многострукост. Међународна агенција за истраживање рака до сада је сачинила 4 укупне евалуације карциногена за људе. Последњом евалуацијом карциногена коју је Међународна агенција за истраживање рака публиковала 2006. године обухваћено је 927 агенаса сврстаних у следеће групе.

1. *Група 1*-агенс је карциноген за људе (постоје задовољавајући докази о карциногености).
2. *Група 2А*-агенс је вероватно карциноген за људе (постоје ограничени докази о карциногености за људе и задовољавајући докази о карциногености за животиње).
3. *Група 2Б*-агенс је могуће карциноген за људе (постоје ограничени докази о карциногености за људе у одсуству значајних доказа о карциногености за животиње).
4. *Група 3*- агенс није класификован као карциноген за људе
5. *Група 4*-агенс вероватно није карциноген за људе (53).

### 1.9.1. Генетски фактори

Висока стопа удружених малигнух тумора указала би да наслеђе има већу улогу него фактори средине у етиологији рака. Међутим, истраживања су показала да је подударност стопа рака између једнојајчаних близанаца врло ниска, што указује да утицаји средине преовладавају. Процена релативног удела генетских и утицаја средине показала је да за све малигне туморе, осим за рак штитне жлезде, фактори средине преовладавају. Процењује се да је 5-10% свих малигнух тумора наследно (54). Током малигне трансформације и прогресије астроцитних тумора, неколико тумор супресор гена је инактивирано, као што су: *p53*, *p16*, *Rb* и *PTEN* и бројни фактори раста и оногени који су прекомерно експримирани као што су: *CDK4*, *EGRF*, *VEGF*.

- *p53*-мутације *p53* су честе код пацијента са мултифокалним глиомима и код пацијента који у породичној историји имају примарне малигнитете.
- *CDK4*-делеција *p14* егзона на *CDK4* гену описана је у фамилијама са меланома-астроцитним синдромима.
- *NF1*-хумани глиобластома супресор ген-повезује се са појавом астроцитома високог градуса.
- *PTEN*-тумор супресор ген описан је код карцинома ендометријума, карцинома простате и глиобластома мултиформе.
- *BRCA1* и *BRCA2*- мутације ових гена значајно повећавају ризик за настанак карцинома дојке и јајника, али је такође повећана инциденца примарних карцинома на другим местима као што је настанак мултицентричног глиома.
- *DMBT1*-тумор супресор ген на хромозому 10q -полиморфизам овог гена описан је у глиоматогенези.
- *MMP* ген- описан код наследних неполипоидних карцинома колона и хуманих глиома (55).

**1) Наследни канцерски синдроми** представљају предиспозицију за појаву глиома код мање од 1% људи. Најчешћи наследни синдроми су:

-*неурофиброматоза тип 1*-редак генетски синдром који се јавља код мање од 1 на 4000 становника, а подразумева промене на кожи, појаву билатералног акустичког неуриннома и појаву спиналног глиома.

-*туберозна склероза*- наследни генетски синдром са учесталошћу мањом од 1 на 5000 становника.

- *Li Fraumeni sindrom*-карактерише се појавом неколико различитих типова карцинома као што су: сарком, карцином дојке, леукемија и глиом (56).

**2) Фамилијарно груписани малигни тумори (5-10% свих малигних тумора)**

Резултати појединих анализа указују на пораст броја тумора мозга међу пацијентима који у породичној историји имају глиом у првом степену сродства. Повећање ризика је нарочито изражено међу браћом и сестрама (57).



## 1.9.2. Породична и лична историја болести

### А) Малигни тумори

Према подацима из неколико канцер регистара канцера, пацијенти са тумором мозга имају већи проценат рођака у првом степену сродства са туморима централног нервног система, карциномима простате, колоне и меланомом. Пацијенти који имају карциноме на овим локацијама, такође, имају повећан ризик за настанак тумора мозга (58, 59,60). Појава глиома код испитаника који имају позитивну породичну историју карцинома може се приписати заједничком деловању фактора средине, али и наслеђивању ретких пенетрантних мутација које имају мали утицај на развој карцинома у општој популацији, као што су мутације кодона *p53* и полиморфизам *HPD* групе гена, али су повезане са повећаним ризиком за настанак појединих карцинома, па и глиома.

### Б) Шећерна болест

Шећерна болест, нарочито тип 2, је повезана са повећаним ризиком за настанком неколико типова карцинома као што су: карцином јетре, панкреаса, ендометријума, колоректума, дојке и мокраћне бешике (61). Први подаци о мањем ризику за настанак глиома код пацијената са дијабетесом објављени су 1965. године када је регистрован мањи број интракранијалних неоплазми код дијабетичара у односу на оне које немају шећерну болест (62). Резултати бројних епидемиолошких студија сугеришу на значајно смањење ризика за настанак глиома код пацијената који болују од шећерне болести (63,64,65). Потенцијални биолошки механизам који може да објасни инверзну везу између дијабетеса и ризика за настанак глиома је још увек непознат, али се претпоставља да имуни систем игра важну улогу.

### В) Инфекције

Раније студије су показале да се вирусна *DNA* или протеини, као што су *JSV* и *SV40*, налазе у ћелијама можданог ткива. Такође, доказано је присуство аденовируса и у ћелијама глиома. Налази неколико истраживача сугеришу да хумани цитомегаловирус има улогу у патогенези глиобластома. Вирус је откривен у виском проценту у малигним ћелијама глиома, али не и у нормалним ћелијама мозга. Појачан имуни одговор на протеине цитомегаловируса је повезан са побољшаним преживљавањем код пацијената са глиобластомом (66). Још увек није јасно каква је улога вируса у етиологији глиома. Имунолошки одговор на вирусне инфекције може бити повезан са ризиком за настанак

глиома или глиобластома. Варичела зостер вирус је неуротропни вирус који након примарне инфекције остаје трајно у ганглијским ћелијама. Објављена је статистички значајна инверзна веза између ризика за настанак глиома код одраслих и великих богиња. Пацијенти са глиобластомом имају значајно нижи ниво антитела *IgG* на варичела зостер вирус у односу на контролну групу (67). Осим тога, резултати неколико студија указују на инверзну повезаност између алергијских болести и ризика за настанак тумора мозга и ови налази указују на важност функционисања имуног система у етиологији тумора мозга (68). Хумани цитомегаловирус (*CMV*) је убиквитарни херпес симплекс вирус који показује афинитет за глијалне ћелије и сматра се да има улогу у етиологији глиома. Резултати студије објављене 2002. године потврдили су присуство цитомегаловируса у ћелијама 27 узорака ткива глиома (69). Инфекција Ебштајн Бар вирусом (*EBV*) је доказани фактор ризика за неке малигне тумора, па и малигне туморе *CNS*-а, као што су лимфоми. Такође, сматра се да *EBV* има улогу у етиологији глиома. Запажен је повећан ризик за настанак тумора мозга (лимфома) код имунодефицијентних пацијента. Међутим, не постоје убедљиви докази о вези *EBV* инфекције и ризика за настанак глиома (70). Аденовируси су неуротропни вируси и резултати једне студије сугеришу на присуство аденовируса у ткиву тумора мозга код деце, док код одраслих ова веза није потврђена. Резултати једне студије која је обухватила 197 случајева глиома и 394 контроле нису утврдили везу између нивоа *IgG* и инфекције са *EBV*, херпес вирусом, аденовирусима и ризика за настанак глиома (71). Имуноглобулин Е и алергије су инверзној корелацији са ризиком за настанак глиома. Студија која је испитивала везу између четири неуротропна вируса –варичела зостер вируса, херпес симплекса, цитомегаловируса и *EBV*-а, показала је да је ниво имуноглобулина Е код варичела зостер вируса статистички значајно и инверзно повезан са ризиком за настанак глиома (72). У овој студији утврђено је да је ниво *IgG* антитела на *CMV* повезан са ризиком за настанак глиома, нарочито међу анти *CMV* позитивним особама. Такође, откривен је значајни тренд повећања ризика за настанак глиома са смањењем нивоа *IgG* антитела (73).

### 1.9.3. Репродуктивни фактори

Разлике у инциденци глиома међу половима сугеришу да хормонални фактори можда играју улогу у етиологији ових тумора. Инциденца глиома је 1,5 пута већа код мушкараца него код жена (74). Биолошке студије су показале да су рецептори стероидних хормона експримирани како у нормалном možданом ткиву, тако и код глијалних тумора (75).

Естроген, везујући се за естрогене рецепторе, делује тако што инхибира ћелијску пролиферацију и индукује апоптозу. Механизми којима употреба хормона утиче на појаву глиома су још увек непознати, али се претпоставља да имуни систем игра значајну улогу. Наиме, *Th2* тип цитокина индукује производњу *IgE* антитела која су медијатор атопијских стања укључујући алергије, астму и екцеме. Неколико епидемиолошких студија је показало да *Th2* алергијска стања имају протективно дејство, односно да смањују ризик за настанак глиома. Као и у случају атопијских стања, тако и репродуктивни хормони могу бити повезани са *Th2* одговором. Студије које су истраживале експресију естрогених рецептора и цитокини профил код мушкараца и жена показале су да жене имају претежно *Th2* профил (76, 77,78).

### **А. Менарха**

Менарха у старијем животном добу и ретки менструални циклуси доводе до нижег кумулативног дејства естрогена што је у складу са повећањем ризика за настанак глиома, обзиром на његово протективно дејство. С друге стране, менарха у каснијем животном добу је повезана са са већом висином код одраслих, која је позитивно повезана са нивоом инсулин-фактором раста у пубертету. Студије сугеришу да већа висина одраслих повећава ризик за настанак глиома (79,80).

### **Б. Број трудноћа**

Прва трудноћа има дугорочан ефекат на ниво хормона. Жене које су рађале имају нижи ниво андрогена, пролактина и слободног естрадиола и виши ниво глобулина за које се везују полни хормони у поређењу са женама које нису рађале (81, 82, 83).

### **В. Дојење**

Резултати студија сугеришу да је дужо дојење повезано са повећаним ризиком за настанак глиома. Ако је веза између трајања дојења и ризика за настанак тумора мозга потврђена у каснијим студијама, хипотезни механизми указују да дужа лактација има протективно дејство на настанак карцинома дојке. Лактација узрокује дугорочне хормоналне промене: смањује ниво естрогена, а повећава ниво пролактина, смањујући ниво укупног естрогена чиме се одлаже поновна овулација. Разматрана је улога пролактина и окситотина у вези између дужине дојења и ризика за настанак глиома. Пролактин пролази кроз хематоенцефалну баријеру и ниво пролактина у церебриспиналној течности једнак је нивоу пролактина у серуму. Овај хормон регулише раст млечних жлезда, а показано је и

да стимулише раст астроцита, што може да буде једно од објашњења за повећан ризик за настанак глиома код дужег дојења (84,85).

#### **1.9.4. Хемијски фактори**

Неке студије сугеришу потенцијалну везу између излагања азбесту и ризика за настанак глиома, док друге студије не подржавају ову везу (86). Такође, претходна истраживања су се бавила везом између нафтних деривата и животињских продуката и ризика за настанак глиома, али резултати су били ретки и супростављени (87). Хлорисани растварачи су једињења угљеника која садрже хлор и одликују се липофилном и нестабилном природом. Користе се као боје за уклањање, средства за одмашћивање и хемијско чишћење. Употреба ових једињења датира од 1900. године (88). Повећан ризик за настанак глиома опсервиран је код занимања која подразумевају излагање растварачима хлора, а то су: сликари, електричари, радници авио и металне индустрије, лабораторијски техничари, уметници и пољопривредници (89, 90).

#### **А. Пестициди**

Пестициди садрже алкилирајућа једињења и аминe који се метаболишу до нитрозоамина који се повезују са настанком глиома (91). Бројне епидемиолошке студије испитивале су везу између изложености пестицидима и ризика за настанак глиома, при чему су резултати били неконзистентни. Поједине студије не подржавају везу између изложености пестицидима и ризика за настанак глиома (92, 93, 94), док друге сугеришу на повећан ризик, нарочито код мушкараца, али не и код жена (95,96).

#### **Б. Фарбе за косу**

Фарбе се широко користе у развијеним земљама. Процењено је да да трећина жена старијих жена од 18 година и 10% мушкараца старијих од 40 година користи фарбе за косу. Међутим, показано је да су компоненте фарби за косу, као што су ароматични амини и нитрозоједињења, карциногени у условима ин витро (97). У претходним годинама испитивана је веза између употребе фарби за косу и ризика за настанак глиома. Поједине студије сугеришу на повећан ризик за настанак глиома код употребе појединих врста фарби за косу (98, 99), док друге студије нису подржале ову хипотезу (100, 101).

## **В. Лекови**

### **1) Статини**

Статини који се користе у лечење хиперхолестеролемије, су компетитивни инхибитори 3-метил-4-хидроксиглутарил-коензима А (*HMG-CoA*) редуктазе, ензима који контролише конверзију *HMG-CoA* у мевалоничку киселину. Мевалоничка киселина је прекурсор у синтези изопреноидних једињења, укључујући холестерол, долихол и убиквинон. Статини испољавају плеотрофно дејство на следеће ћелијске функције: пролиферацију, диференцијацију и апоптозу (102). Дуготрајна употреба липофилних статина (симвастатин) је повезана са смањеним ризиком за настанак глиома. Липофилни статини, за разлику од хидрофилних, боље пролазе кроз крвномождану баријеру (103). Статини делују тако што кроз инхибицију ензима *HMG CoA* редуктазе нисходно инхибирају пренилацију субјединице *G* протеина *Ras* и *Rho* фамилије *GTP*-аза. *Ras* активност је повећана код малигнух глиома и активирани *Ras* стимулише друге путеве неопходне за пролиферацију и прогресију глијалних ћелија и инхибицију апоптозе ћелија малигнух глиома (104). Такође, постоје докази који сугеришу да статини могу утицати на ризик за настанак глиома кроз промоцију активности цитокина *Th2* профила (105).

### **2) Антихипертензивни лекови**

Веза између коришћења антихипертензива и ризика за настанак глиома још увек није утврђена. Постоје докази да је карцином бубрега повезан са употребом диуретика (106). Резултати једне студије сугеришу да је пренатална употреба диуретика повезана са повећаним ризиком за настанак тумора мозга у детињству (107). Веза између употребе антихипертензива и ризика за настанак глиома у одраслом добу није истраживана до краја. Такође, није пронађена веза између крвног притиска и тумора мозга, ефекат антихипертензива није истраживан и глиоми нису испитивани као посебна група тумора (108). Запажено је да је преваленца хипертензије чешћа код пацијената са глиомом. Обзиром да није познато да је хипертензија фактор ризика за настанак глиома, као и да ли глиом може да узрокује хипертензију, једно од могућих објашњења веће преваленце хипертензије код пацијената са глиомом је коришћење антихипертензивних лекова (109). Коришћење антихипертензивних лекова дуже од годину дана је повезано са повећаним ризиком за настанак глиома (110). Могуће објашњење за то је зато што је запажено да је хипертензија чешћа код пацијената са глиомом. На то указују резултати популационе

случај контрола студије где је нађено да 22-52% жена и 22-39% мушкараца старијих од 55 година са глиомом имају хипертензију (109).

### **3) Антихистаминици**

Епидемиолошке студије сугеришу да је мањи ризик за настанак глиома код људи који у личној анамнези имају астму и друге алергијске болести. Студије које су испитивале везу између антихистаминика, класе лекова која се користи за лечење алергија, и ризика за настанак глиома нису биле у складу. Резултати појединих студија сугеришу да употреба антихистаминика смањује ризик за настанак глиома (111,112,113), док друге студије подржавају хипотезу да употреба антихистаминика повећава ризик за настанак глиома (114, 115, 116).

### **4) Нестероидни антиинфламаторни лекови**

Резултати неколико студија сугеришу да нестероидни антиинфламаторни лекови, који делују тако што инхибирају ензим *COX2*, смањују ризик за настанак глиома, нарочито глиобластома мултиформе (117, 118, 119, 120, 121,122). Међутим, последња истраживања нису подржала резултате претходних студија (123, 124).

## **1.9.5. Физички фактори**

### **А. Јонизујуће и нејонизујуће зрачење**

Међународна агенција за истраживање рака разврстава X зраке, гама зраке и неутроне као агенсе карциногене за људе без обзира на начин ослобађања енергије и продорну моћ. Јонизујуће зрачење доводи до оштећења *DNK*, након чега следи ћелијска смрт, а при дуготрајној акумулацији долази до мутација чиме се повећава ризик од рака. Процењује се да је изложеност становништва свим изворима зрачења одговорна за 1 % свих смртних случајева. Почетком XX века, након увођења зрачења у дијагностичко-терапијске процедуре, запажено је да зрачење може изазвати рак. Високе дозе јонизујућег зрачења користе се у медицини за лечење рака, али и примена радиотерапије може довести до појаве тумора, нарочито хематолошких неоплазми. Последице изложености високим дозама јонизујућег зрачења документоване су у студијама преживелих након експлозије атомских бомби у Хирошими и Нагасакију. Леукемије су биле прве малигне болести чији

је раст забележен и то већ након 3 године од бомбардовања. Највећи пораст забележен је у интервалу од 4-8 година након бомбардовања, а постепено је опадао у наредних 20 година.

Умерено високе дозе јонизујућег зрачења су једини утврђени спољни фактор ризика за настанак тумора мозга. Међутим, још увек увек није утврђено дозно зависни одговор о времену експозиције, полу и времену од првог излагања. Епидемиолошке студије које су испитивале везу између умерених доза зрачења које се користе у дијагностичке сврхе и ризика за настанак глиома дале су конфликтне резултате. Запажено је да се ризик за настанак глиома повећава након три или више снимања компјутеризованом томографијом, али само у случајевима породичног јављања глиома (52, 125).

## **Б. Мобилни телефони**

Најважније питање нашег времена, што се тиче фактора ризика за малигне туморе мозга, је коришћење мобилних телефона и њихов утицај на настанак тумора мозга. Неколико аутора и институција који су обавили неколико истраживања, показали су различите резултате и често су резултати једне студије били у супротности са резултатима друге студије. Резултати појединих студија сугеришу да коришћење мобилних телефона повећава ризик за настанак глиома (126, 127, 128, 129), док је резултат кохортне студије у Данској био у супротности са овим резултатима (130).

## **1.9.6. Навике**

### **А. Пушење**

Пушење је један од најзначајнијих фактора ризика за настанак малигнух тумора. У високо развијеним земљама пушење је одговорно за 25-30% морталитета од малигнух тумора. Пушење је повезано са повећаним ризиком за настанак карцинома плућа, мокраћне бешике, грлића материце, дебелог црева, једњака, ждрела, уста и грла, панкреаса, желуца, носне шупљине, јетре, јајника и акутне мијелогене леукемије. Обзиром да пушење представља фактор ризика за настанак тумора на више локализација, претпоставља се да представља и фактор ризика за настанак тумора мозга (131). Пушење представља главни извор хемијских карциногена укључујући, између осталог, полицикличне ароматичне угљоводонике и нитрозо једињења. Код пушача, дувански дим је далеко највећи извор

нитрозо једињења. Ова хемијска једињења доводе до тумора централног нервног система код животиња, када се у експерименталним условима убризгају интравенски или трансплацентарно. Иако никотин повећава пропустљивост крвно мождане баријере, непознато је како нитрозо једињења доспевају у мозак (132, 133). Бројне кохортне и случај-контрола студије су истраживале везу између пушења и ризика за настанак глиома. Ове студије су истраживале везу између пушења и ризика за настанак глиома укључујући следеће податке: информације о количини (број попушених цигарета дневно) или интензитет (број паклица годишње), дужину пушења, година почетка пушења и тип цигарета. Међутим, резултати ових студија били су неконзистентни, често и контрадикторни. Резултати појединих студија сугеришу да пушење повећава ризик за настанак глиома код пушача у поређењу са непушачима, да се ризик за настанак глиома повећава са бројем попушених цигарета дневно и ранијим почетком пушења (пре 20. године живота) (134). Такође, поједине студије сугеришу на повећан ризик код жена које пуше више од једне пакле дневно и које су бивши пушачи (135,136). Насупрот њима, резултати других студија нису указали на везу између пушења и ризика за настанак глиома, тј. није показано да пушачи имају већи ризик у односу на непушаче (137, 138, 139).

## **Б. Алкохол**

2002. године установљено је да је 3,6% случајева карцинома (5,2% код мушкараца и 1,75% код жена) повезано са конзумирањем алкохола (140). Поред тога, алкохол је доказани фактор ризика за многе друге болести и карциноме, као што је карцином усне дупље, ждрела, једњака, карцином дојке, колоне и јетре (141). Алкохол је способан да пролази крвно мождану баријеру и према томе представља потенцијални фактор ризика за настанак тумора мозга. Етанол се оксидише до ацетилдехида који је потенцијални генотоксични метаболит за мозак. Конзумирање алкохола као потенцијалног фактора ризика за настанак тумора мозга је истраживано од раних 1970. година, при чему резултати нису били у складу. Међутим, неколико чињеница говори у прилог томе да алкохол представља потенцијални фактор ризика за настанак глиома. Прво, алкохол пролази кроз крвно мождану баријеру и установљени је фактор ризика за неколико болести и карцинома (142). Затим, ацетилдехид и реактивне кисеоничке врсте, производи метаболизма кисеоника, су токсични за нервне ћелије. Такође, ацетилдехид је доказани неурокарциноген код животиња. Коначно, алкохол садржи нитрозо једињења која узрокују тумор мозга код животиња (143). Неколико епидемиолошких студија је



испитивало везу између конзумирања алкохола и ризика за настанак глиома, при чему резултати нису били у складу. Резултати појединих студија сугеришу да конзумирање алкохола повећава ризик за настанак глиома (142, 143), нарочито конзумирање пива и вина (144, 145). Друге студије нису подржале везу између конзумирања алкохола и ризика за настанак глиома (142, 146).

## **В. Кафа, чај**

Кафа и чај, најчешће конзумирана пића у свету, садрже висок ниво кофеина и полифенола. Кофеин је добро познати стимулатор централног нервног система и има много физиолошких ефеката на мозак, укључујући смањење церебралног протока. Иако нису познати ефекти кофеина *ин виво* на тумор мозга, претпоставља се да се смањењем церебралног крвног протока смањује и доток хранљивих материја и нутритијената што има ефекта на ангиогенезу. Полифеноли су једињења која имају антиоксидантна својства и присутни су у оба пића, у кафи фенолна киселина, а у чају флавоноиди. Резултати недавних студија сугеришу да кофеин може да успори инвазивни раст глиобластома. Други потенцијални механизам укључује деловање компонентни кофеина, кахвеола и кафестола, на *DNA* ензим *MGMT* повећавајући његову активност у ћелијама јетре пацова (147,148). Резултати студија које су испитивале везу између кофеинских деривата и ризика за настанак глиома сугеришу да конзумирање ових напитака смањује ризик за настанак глиома како код мушкараца (149, 150) тако и код жена (151, 152). Међутим, резултати других студија нису потврдили ове резултате (153, 154,155, 156, 157).

## **Г. Индекс телесне масе (*ИТМ*) и физичка активност**

Резултати појединих студија сугеришу да рани енергетски баланс може утицати на карциногенезу глиома. Постоји могућност да висина, висок *ИТМ* и недовољна физичка активност у раном животном периоду повећавају ризик за настанак глиома. У овом тренутку није јасно који фактори доприносе томе. Једно од могућих објашњења је да је висок социоекономски статус повезан са високим вредностима *ИТМ*-а. Биолошки механизми који би могли да објасне како рани енергетски биланс може да утиче на појаву глиома су спекулативни. Једно од објашњења је да висина зависи од нивоа инсулина сличног фактора раста (енгл. *insulin growth factor-IGF-1*) у детињству. Ниво *IGF-1* је у дозно зависној вези са растом у висину (158). Повећан ниво *IGF-1* је повезан са повећаним

ризиком за настанак многих карцинома (159). *IGF-I* има улогу у раном развоју мозга: диференцијацији, пролиферацији и апоптози ћелија мозга. Висина представља фактор ризика за настанак тумора мозга, јер се са повећањем висине повећава број ћелија у организму, укључујући и мозак, чиме се повећава вероватноћа за настанак малигне трансформације (160). Веза између индекса телесне масе и физичке активности и ризика за настанак глиома је посредована нивоом циркулишућег инсулина. Показано је да хиперинсулинемија, која је уобичајена код гојазности, има промитотска својства, чиме се потенцијално повећава ризик за настанак глиома (161). Инсулин, везујући се за инсулин везујући протеин, повећава ниво слободног *IGF-I*. Могуће је да су висина, *ИТМ* и физичка активност повезани са ризиком за настанак глиома зависно од нивоа слободног *IGF-I* (162). Коначно, гени који утичу на *ИТМ* су високо експримирани у мозгу и представљају фактор ризика за карциногенезу (163). Резултати појединих студија сугеришу да индекс телесне масе није повезан са ризиком за настанак глиома (164,165), осим код мушкараца из Кореје (166) и жена са Исланда (167). Резултати једне студије сугеришу да већа телесна тежина на рођењу повећава ризик за настанак глиома (168). Поједини резултати указују да висина преко 190cm представља ризик за настанак глиома (168,169, 170).

### **1.9.7. Исхрана**

Процењено је да је трећина укупног морталитета од свих малигних болести повезана са начином исхране. Исхрана се доводи у везу са 75% случајева смрти од рака простате и 70% случајева смрти од рака дебелог црева. Исхрана је фактор ризика за бројне малигне туморе, посебно гастроинтестиналног тракта, али и других локација. У високо развијеним земљама неуравнотежена исхрана, односно унос хране богате калоријама и животињским мастима, представља фактор ризика за настанак неких типова рака (дебелог црева, простате, ендометријума и дојке), док висок унос воћа и поврћа има протективни ефекат. Већина карциногена који се уносе храном (као што су нитрати, нитрозоамини, пестициди, диоксини) потиче из хране или прехранбених адитива или настаје током кувања. Претераном термичком обрадом меса формирају се хетероциклични амини који се повезују са раком дебелог црева и дојке. Насупрот томе, воће и поврће садржи велики број потенцијално антиканцерогених материја (фолна киселина, ретинол, витамин Е, Ц, каротеноиди).

## **A. Месо и месне прерађевине**

Предложено је неколико потенцијалних механизма који би могли да објасне везу између конзумирања меса и месних прерађевина и ризика за настанак глиома. Различити механизми чувања, кувања и прераде меса могу да доведу до ослобађања високог нивоа мутагена и карциногена укључујући Н-нитрозоједињења, хетероцикличне аминне и полицикличне ароматичне угљоводонике (171). Н-нитрозоједињења укључују две класе једињења: нитрозоамине и нитрозоамиде. Нитрозоамиди, који су директни алкилирајући агенси који не захтевају метаболичку активацију, су потентни неурокарциногени у експерименталним условима (172). У експерименталним студијама, интравенска примена Н-метил-Н-нитрозо уреје и Н-етил-Н-нитрозо уреје може довести до појаве глиома (173). Претпоставља се да исхрана богата нитрозо једињењима повећава ризик за настанак глиома. Прерађено црвено месо представља главни извор нитрита, амина и амида-прекурсора који су неопходни за формирање ендогених нитрозоамина у желуцу. Поред прерађеног меса извор нитрита су и поједине врсте поврћа, нарочито лиснато поврће (174). Такође је показано да гвожђе, које се налази у високој концентрацији у црвеном месу, може да стимулише производњу ендогених нитрозоамина (175). Поред тога, високи нивои засићених масних киселина садржаних у црвеном месу могу повећати пропустљивост крвно мождане баријере (176). Бројне епидемиолошке студије у последњој декади истраживале су везу између конзумирања меса и ризика за настанак глиома, при чему су резултати били неконзистентни. Конзумирање сухомеснатих производа (177,178), сушеног меса (179), месних прерађевина (180, 181), необрађеног црвеног меса (182, 183) повезано је са повећаним ризиком за настанак глиома сугеришу резултати углавном свих случај контрола студија. Међутим, резултати малог броја кохортних студија нису указали на везу између уноса меса и ризика за настанак глиома (182, 184).

## **Б. Воће и поврће**

Нутритивенти и фитохемикалије у воћу и поврћу смањују ризик за настанак глиома смањењем формирања ендогених нитрозо једињења која су повезана са повећаним ризиком за настанак глиома. Показано је да витамини Ц, Е и феноли блокирају ендогену нитрозацију нитрита. Ови хранљиви састојци и каротеноиди делују као потенцијални антиоксиданси, спречавајући стварање слободних радикала и оксидативни стрес, на тај начин смањујући ризик за настанак карцинома, па самим тим и глиома (185). Резултати

опсервационих студија коју су проучавали везу између уноса воћа и поврћа су неконзистентни. Поједине случај контрола студије сугерисале су да унос поврћа није повезан са ризиком за настанак глиома (186, 187,188). Међутим, подаци из појединих епидемиолошких студија показали су да конзумирање поврћа смањује ризик за настанак глиома (189, 190), нарочито конзумирање тамно жутог и тамно зеленог поврћа (191). Инверзна повезаност нарочито је опсервирана између конзумирања жуто наранцастог поврћа и астроцитима (188). Такође, резултати појединих случај контрола студија нису нашли везу између уноса воћа и ризика за настанак глиома (192). Друге студије су указале на инверзну повезаност између воћа и ризика за настанак глиома (190). На крају, резултати једне студије сугеришу да конзумирање цитрусног воћа повећава ризик за настанак глиома (193).

## **В. Витамини и минерали**

### **Витамини**

Витамини А, Ц, Д и Е и њихови деривати могу имати антиканцерске особине и могу модулирати глиоматогенезу.

### **Витамин А**

Ретиноиди су хемијска једињења витамина А. Они делују тако што инхибирају пролиферацију и миграцију ћелија у примарној култури хуманог глиобластома мултиформе. Сматра се да инхибиција раста ћелија глиома индукована ретиноичном киселином настаје, бар делимично, кроз алтерације епидермалног фактора раста и његових структура. Фаза 2 клиничке студије је показала да изоретинол испољава своју активност код ћелија глиобластома (194). Поред тога, ћелијске линије глиобластома и узорци свежег ткива глиобластома, за разлику од нормалног глијалног ткива, експримирају висок ниво пероксизом пролиферативног активирајућег рецептора (PPAR- $\gamma$ ) који индукује апоптозу и инхибира пролиферацију ћелија глиобластома (195). Резултати клиничких студија су показали да је синтетски ретиноид фенритидин ефикасан у лечењу неколико малигнитета. Показано је да фенритидин индукује апоптозу ћелија глиома активирањем каспазе 3; овај ефекат може бити делимично блокиран Л-аскорбинском киселином. Нажалост, фенритидин није активан у фази 2 клиничких студија код пацијената са рекурентним високо градусним глиомима (196).

## **Витамин Ц**

Резултати једне студије су показали да аскорбил стеарат, липофилни дериват аскорбинске киселине (или витамин Ц) има антипролиферативни и апоптотски ефекат на Т98Г ћелије глиома, вероватно кроз модулацију IGF-IR експресије. Будуће студије, како у ин витро тако и у ин vivo условима, су неопходне да испитају улогу витамина Ц у превенцији и лечењу глиома (197).

## **Витамин Д**

Показано је да је ниво mRNA рецептора значајно виши у глиобластомима него у нискоградусним и анапластичним астроцитомима. Резултати ин витро студија сугеришу да метаболити витамина Д, сами или у комбинацији са ретиноидима, могу бити потенцијално корисни агенси у терапији хуманих малигнух глиома. Ефекти метаболита витамина Д на ћелије туморског ткива се остварују кроз активацију сфингомијелинског пута. Секостероид 1,25 дихидроксивитамин Д3 је главни биолошки активни метаболит витамина Д. Подаци сугеришу да 1,25 дихидроксивитамин Д3 има цитотоксични ефекат на ћелије глиома код пацова и људи. Ин витро студије сугеришу да се аналози витамина Д3, сами или у комбинацији са другим терапијским агенсима, могу потенцијално користити у лечењу глиома. Витамин Д3 остварује своје дејство индукујући апоптозу (198). Међутим, даља испитивања у ћелијама глиома пацова су показала да норадреналин и агониста бета адренорецептора-изопротеренол инхибирају апоптозу индуковану витамином Д3. Ова подаци сугеришу да антипролиферативни ефекат витамина Д зависи од нивоа ендогеног норадреналина (199). Резултати фазе 2 клиничке студије са алфакалцидиолом сугеришу да овај аналог витамина Д може да допринесе трајној ремисији код пацијента са малигнух глиомом у комбинацији са хирургијом, радио и хемиотерапијом (200).

## **Витамин Е**

Студије које су проучавале ефекат неколико токоферола (од којих је најпознатији витамин Е) на пролиферацију и смрт ћелија мишјег глиома показале су да је гама токоферол ефикасан инхибитор прогерсије ћелијског циклуса. Гама токоферол остварује свој ефекат смањењем експресије циклин Е и циклин зависних киназа 2 и 4 и повећањем експресије p27. Овај цитостатски ефекат сугерише на могућу хемопревентивну улогу витамина Е у лечењу глиома (201, 202). Резултати мета анализе која је обухватила 15

студија (2 кохортне и 13 случај контрола студија) укључујући 3,409 случајева глиома показали су да унос витамина Ц може смањити ризик за настанак глиома, нарочито међу Американцима (203).

## 2. Циљеви и хипотезе истраживања

---

### А) Циљеви

Да се у одређеној групи испитаника утврди:

- учесталост појединих фактора ризика за настанак глиома
- да ли постоји корелација сваког појединачног фактора ризика са настанком глиома
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и демографских карактеристика испитаника
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и социјалног статуса
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и породичне историје болести
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и личне историје болести
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и изложености факторима спољашње средине (физичко-хемијски и биолошки фактори)
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и навика (пушење, конзумирање алкохола, кафе и чаја, дрога, бављење спортом и упражњавање рекреације)
- да ли постоји повезаност између појаве глиома и исхране

### Б) Хипотезе:

- одређене демографске и социјалне карактеристике представљају фактор ризика за настанак глиома
- чешће присуство малигнитета, нарочито тумора мозга, у породици представља фактор ризика за настанак глиома
- поједини фактори спољашње средине (физичко-хемијски и биолошки фактори), навике и исхрана испитаника представљају ризик за појаву глиома

## 3. Пацијенти и методе

---

### 3.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај контрола („case-control study“).

### 3.2. Популација која се истражује

У истраживање су били укључени испитаници којима је дијагностикован и патохистолошки потврђен глиом мозга према критеријумима Светске здравствене организације (астроцитом WHO градус II, олигоастроцитом WHO градус II, олигодендроглиом WHO градус II, анапластични астроцитом WHO градаус III, анапластични олигоастроцитом WHO градус III, анапластични олигодендроглиом WHO градус III и глиобластом мултиформе WHO градус IV). Ови испитаници су иницијално били хоспитализовани на Клиници за неурологију и Клиници за неурохирургију Клиничког центра Крагујевац. Такође, у истраживање су били укључени и испитаници оперисани на Клиници за неурохирургију Клиничког центра Србије, а који су били на радио и хемиотерапији у Центру за онкологију КЦ Крагујевац. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/10014).

Подаци су се прикупљали проспективно и делом ретроспективно коришћењем Епидемиолошког упитника у једногодишњем периоду (од априла 2015. до маја 2016. године). Пре попуњавања Епидемиолошког упитника испитаници су потписали Информисани пристанак који је садржао детаљне информације о протоколу истраживања.

Епидемиолошки упитник је садржао детаљне информације на основу прегледа литературе и личне карактеристике испитаника. Упитник је укључио питања о различитим факторима који могу да буду могући ризик или заштитни фактор. Први део упитника садржи демографске карактеристике испитаника (пол, године, место рођења и место становања, националност, крвну групу и Rh фактор). Други део упитника се односи на социјални статус испитаника (школска спрема, занимање, запосленост, брачно стање, дужину брачног живота, број чланова породице и величину кућног простора). У трећем



делу упитника налазе се подаци из породичне историје оболелих (малигне, хроничне, аутоимуне, кардиоваскуларне болести, генетски синдроми). Затим, четврти део упитника се односи на податке из личне историје оболелих, у који је укључен и део који се односи на репродуктивне факторе. Пети део упитника садржи питања о изложености факторима спољашње средине (зрачење, хемијска једињења, пестициди, алергени, лекови, хормони, стрес). Шести део упитника се односи на податке о навикама испитаника (пушење, конзумирање алкохолних пића, дрога, конзумирање кафе и чаја, бављење спортом и упражњавање рекреације). Седми део упитника садржи питања о начину исхране, односно просечну потрошњу намирница током годину дана пре појаве болести (конзумирање месних и млечних производа, зеленог, махунарског и другог поврћа, скробних намирница, цитрусног и другог воћа, зачина, начин припреме хране и конзумирање витамина). Осми део упитника садржи податке из историје болести, патохистолошку дијагнозу, локализацију болести, врсту терапије, годину почетка и трајање болести.

### **3.3. Узроковање и груписање**

Групу случајева су чинили испитаници старији од 18 година којима је патохистолошки потврђен глиом према важећим критеријумима Светске здравствене организације. Критеријуми за укључивање у студију су били: а) испитаници старији од 18 година б) испитаници који су имали конзилијарну одлуку евалуирану на основу стадијума болести и општег стања испитаника в) примарни раније нетретирани глиоми.

Критеријуми за искључење су били: а) испитаници млађи од 18 година б) претходно дијагностиковани и лечени глиоми в) рецидивантни глиоми.

Регистровале су се све варијабле и фактори ризика потенцијално значајни за настанак глиома.

Контролну групу је чинило двоструко више испитаника који су бити селектовани међу испитаницима који су хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац, а који нису боловали од малигнух болести (нпр. оболели од кардиоваскуларних болести, болести гастроинтестиналног система, траума...) и који у личној и породичној анамнези нису имали историју глиома, а имали су сличне одређене карактеристике са испитаницима истраживачке групе: 1) узраст (+/-5 година); 2) пол; 3) расна и етничка припадност 4)

хоспитализовани у приближно сличном временском периоду као пацијенти из групе случајева.

#### **3.4. Варијабле које се мере у студији:**

Независне варијабле:

- пацијенти којима је дијагностикован глиом
- основне карактеристике пацијента: животна доб, пол, придружене болести, телесна висина, телесна тежина

Зависне варијабле:

фактори ризика

- генетски фактори ризика (присуство неког од наследних синдрома, породична историја глиома, присуство малигнитета у првом степену сродства)
- хемијски фактори ризика (растварачи хлора, пестициди, олово, изложеност појединим хемијским једињењима у петрохемијској индустрији, нафтној индустрији, гумарској индустрији, фарбе за косу)
- физички фактори ризика (електромагнетно зрачење, терапеутско и дијагностичко јонизујуће зрачење, употреба мобилних телефона)
- биолошки фактори ризика (инфекције вирусима, бактеријама и паразитима)

#### **3.5. Снага студије и величина узорка**

На основу података из радова који су се бавили сличном темом одређени су независни фактори ризика за настанак глиома. За континуиране варијабле узета је разлика између две средње вредности и њихова СД, односно за категоричке варијабле узета је изложеност (%) и odds ratio. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80% вероватноће грешке првог типа (алфа) од 0,05 и effect size од 0,625 (Wrens et al (2001) и Michaud et al (2010)). Групе су биле формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G

power 3.2.1. утврђено је да је било потребно најмање 84 пацијента у обе групе (28 пацијената у групи случајева и 56 пацијената у контролној групи), али да је због мултиваријантне анализе пожељно да буде бар 100 пацијената у групи случајева.

### **3.6. Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци су били адекватно унети у компјутерску базу података, а за обраду података је коришћен програм SPSS Statistics 18. Дескриптивна статистика је била генерисана за све варијабле у студији, укључујући средњу вредност и стандардну девијацију за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоријске варијабле. За континуиране варијабле значајност разлика је тестирана параметријским (Студентов t-тест) и непараметријским тестовима (Mann Whitney тест) у случају неправилне дистрибуције података. За категоријске варијабле је коришћен хи- квадрат тест. Резултати су се сматрали статистички значајним уколико је  $p < 0,05$ . Униваријабилна повезаност испитиваних варијабли са исходом је била процењена уз помоћ логистичке регресије за сваку варијаблу понаособ. Након тога је урађен модел мултипле логистичке регресије са искључењем варијабла које прелазе праг од  $p > 0,05$ . Резултати су приказани текстуално, табеларно и графички.

## 4. Резултати

### 4.1. Демографске карактеристике испитаника

#### 4.1.1 Основне карактеристике испитаника студијске и контролне групе

У табели 1 приказане су основне карактеристике испитаника студијске и контролне групе: пол, узраст, број година живота у месту рођења и месту сталног боравка, телесна маса на рођењу, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (ИТМ), крвна група и Rh фактор.

Табела 1: Основне карактеристике испитаника са глиомом и контролне групе

Варијабла	Студијска група (n = 100)	Контролна група (n = 200)	p
Пол	100	200	0.537
Мушки	59	109	
Женски	41	91	
Старост	59.19 ± 10.03	58.76 ± 10.01	0.730
<b>Године живота у месту рођења</b>	<b>47.39 ± 20.94</b>	<b>41.69 ± 23.45</b>	<b>0.035</b>
Године живота у месту сталног боравка	50.23 ± 18.83	51.20 ± 14.31	0.649
Телесна маса на рођењу (кг)	3.14 ± 0.57	3.63 ± 3.01	0.108
<b>Телесна маса (кг)</b>	<b>82.88 ± 12.64</b>	<b>77.23 ± 17.04</b>	<b>0.002</b>
Телесна висина (цм)	172.84 ± 7.62	173.09 ± 9.65	0.813
<b>ИТМ</b>	<b>27.57 ± 5.01</b>	<b>25.72 ± 3.30</b>	<b>&lt;0.0005</b>
<b>Крвна група AB</b>	<b>31</b>	<b>21</b>	<b>&lt;0.0005</b>
Rh фактор (негативан)	8	25	0.554

Међу оболелима од глиома било је 59 мушкараца и 41 жена. Није забележена статистички значајна разлика у дистрибуцији оболевања по полу ( $p=0.537$ ).

Разлика средњих вредности у узрасту између испитиваних група није статистички значајна ( $p=0.730$ ). Просечна старост пацијената са глиомом била је  $59.19 \pm 10.03$ , док је просечна старост пацијената контролне групе била  $58.76 \pm 10.01$ . Такође, разлика средњих вредности година живота у месту сталног боравка између испитаника студијске групе и испитаника контролне групе није статистички значајна ( $p=0.649$ ). Средња вредност

година живота у месту сталног боравка испитаника са глиомом је  $50.23 \pm 18.83$ , док је средња вредност код испитаника контролне групе  $51.20 \pm 14.31$ . Међутим, разлика средњих вредности година живота у месту рођења између испитаника студијске групе и испитаника контролне групе је статистички значајна ( $p = 0.035$ ). Средња вредност година живота у месту рођења испитаника са глиомом била је  $47.39 \pm 20.94$ , док је та вредност код контролне групе била  $41.69 \pm 23.45$ .

Уочена је статистички значајна разлика у промени места пребивалишта између испитиваних група ( $p = 0.007$ ). У студијској групи 8 испитаника је мењало место пребивалишта током живота (8%), за разлику од 42 испитаника контролне групе који су једном или више пута мењали место пребивалишта (21%).

Разлика средњих вредности телесне масе на рођењу између испитаника студијске групе и испитаника контролне групе није статистички значајна ( $p = 0.108$ ). Такође, не постоји статистички значајна разлика у погледу телесне висине ( $p = 0.813$ ). Међутим, евидентирана је статистички значајна разлика између испитиваних група у погледу телесне масе ( $p = 0.002$ ). Средња вредност телесне масе код испитаника студијске групе је  $82.88 \pm 12.64$  кг, док је средња вредност телесне масе код испитаника контролне групе  $77.23 \pm 17.04$  кг.

Такође, регистровано је постојање статистички значајне разлике у вредности индекса телесне масе (ИТМ) између испитаника студијске групе и испитаника контролне групе ( $p = 0.000$ ). Средња вредност ИТМ код испитаника са глиомом је  $27.57 \pm 5.01$ , док је та вредност код испитаника контролне групе  $25.72 \pm 3.30$ .

Испитаници студијске и контролне групе статистички значајно се разликују у дистрибуцији крвне групе АБ ( $p < 0.0005$ ). У студијској групи 31 испитаник је имао крвну групу АБ (31%), а у студијској групи њих 21 (10.5%). Међутим, није било статистички значајне разлике у Rh фактору ( $p = 0.554$ ).

Резултати наше студије су показали да се испитаници студијске и контролне групе нису статистички значајно разликовали по брачном статусу ( $p = 0.494$ ) и броју чланова породице ( $p = 0.108$ ).

Такође, није било статистички значајне разлике у просечном броју чланова домаћинства између испитиваних група ( $p = 0.954$ ).

#### 4.1.2. Дистрибуција оболелих од глиома по окрузима

Највећи број оболелих од глиома забележен је у Шумадијском округу 37.7%, затим Рашком 12.3 %, Поморавском 12% и Златиборском округу 7.3%.

#### 4.1.3. Патохистолошка дистрибуција глиома

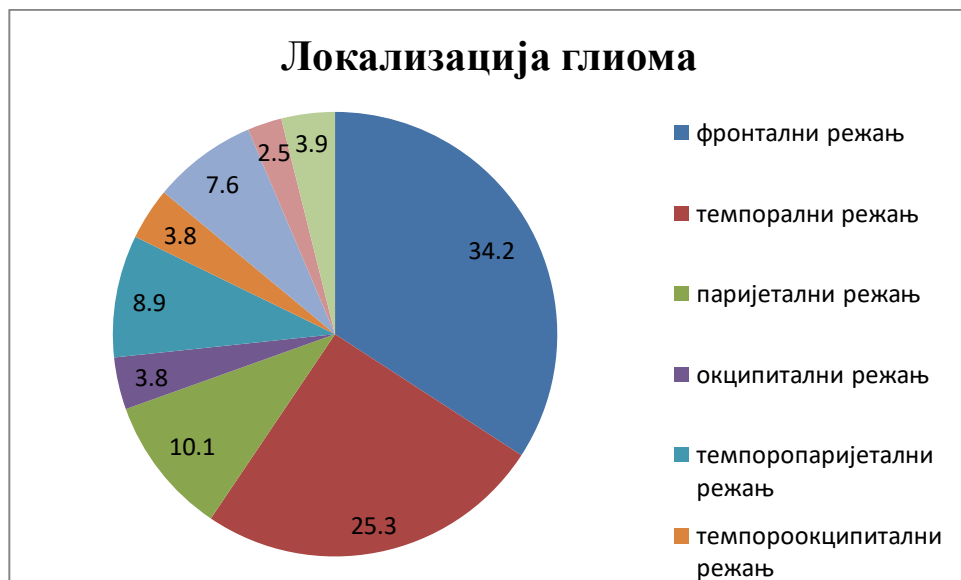
Глиблостома мултиформе чини 77.8 % свих глиома, на другом месту је анапластични астроцитом градус III и чини 9.1% свих глиома, на трећем олигодендроглиом градус II 5.1% (Табела 2).

**Табела 2: Врсте глиома према WHO критеријумима**

WHO градус глиома	број	Процент (%)
Glioblastoma multiforme	77	77.8
Astrocitoma anaplasticum gr III	9	9.1
Oligodendrogliom gr III	1	1
Oligoastrocitom gr III	3	3
Oligodendrogliom anaplasticum gr III	1	1
Oligodendrogliom gr II	5	5.1
Oligoastrocitom gr II	2	2
Xsantoastrocitom gr II	1	1

Глиоми се најчешће јављају у фронталном режњу (34.2%), потом темпоралном режњу (25.3%), паријеталном (10.1%) и окципиталном режњу (3.8%)(Графикон 1).

**Графикон 1 : Локализација глиома**



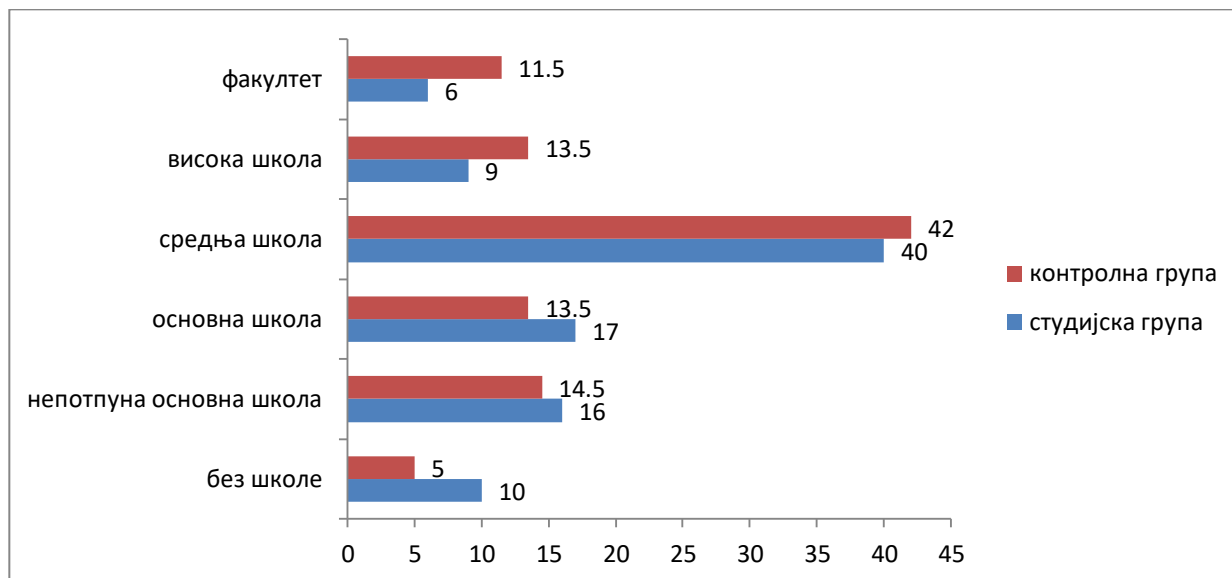
#### **4.2. Дистрибуција оболелих у односу на социјални статус**

У наредном поглављу анализиран је социјални статус испитиваних група и то следеће варијабле: ниво образовања, просечан број година школе, запосленост, као и школска спрема родитеља.

##### **4.2.1. Дистрибуција оболелих у односу на ниво образовања**

Анализом нивоа образовања (без школе, основна школа, занат, средња школа, виша и висока стручна спрема) испитаника студијске групе и испитаника контролне групе, показано је да, у односу на ниво образовања, не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група ( $p=0.265$ ) (Графикон 2).

**Графикон 2: Дистрибуција оболелих у односу на ниво образовања (%)**



Међутим, показано је да постоји значајна разлика у просечном трајању школовања између студијске и контролне групе ( $p=0.028$ ). Медијана у групи оболелих износи 12.00 (8.00 – 12.00), док је медијана у контролној групи 12.00 (11.00 – 13.00). Средња вредност година школе испитаника студијске групе је  $10.54\pm 3.08$ , док је средња вредност година школе испитаника контролне групе  $11.53\pm 3.03$ .

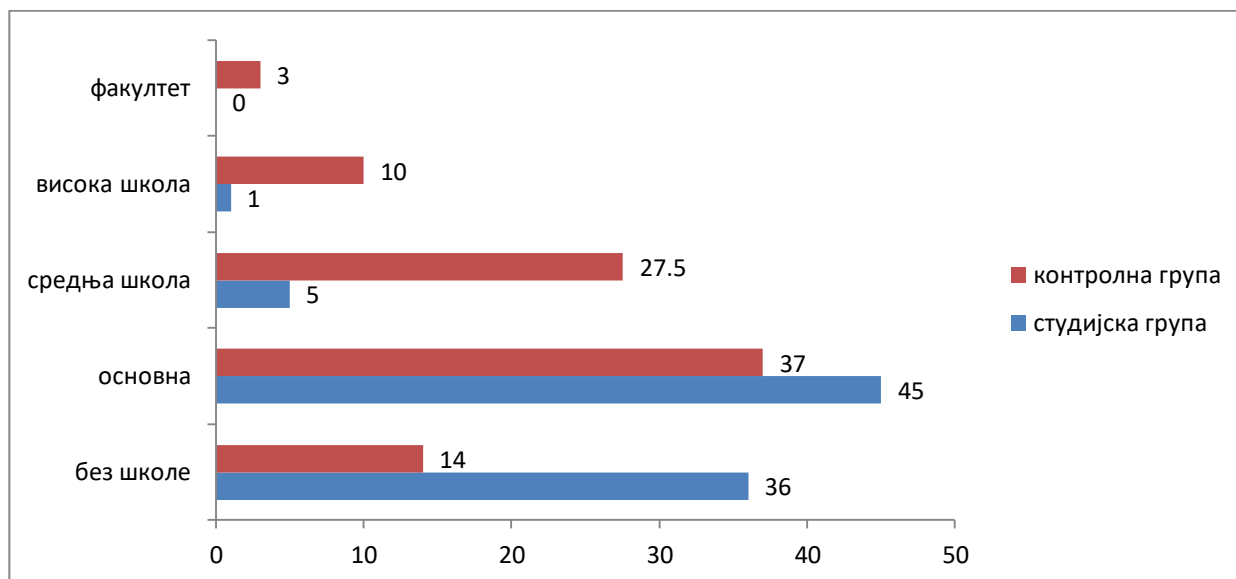
Није забележена разлика у радном статусу између поређених група ( $p=0.448$ ).

#### **4.2.2. Дистрибуција оболелих у односу на степен школске спреме оца**

Поређењем нивоа образовања очева оболелих од глиома и очева испитаника контролне групе, регистровано је постојање статистички значајне разлике ( $p < 0.0005$ ) (Графикон 3).



**Графикон 3: Дистрибуција оболелих у односу на школску спрему оца (%)**

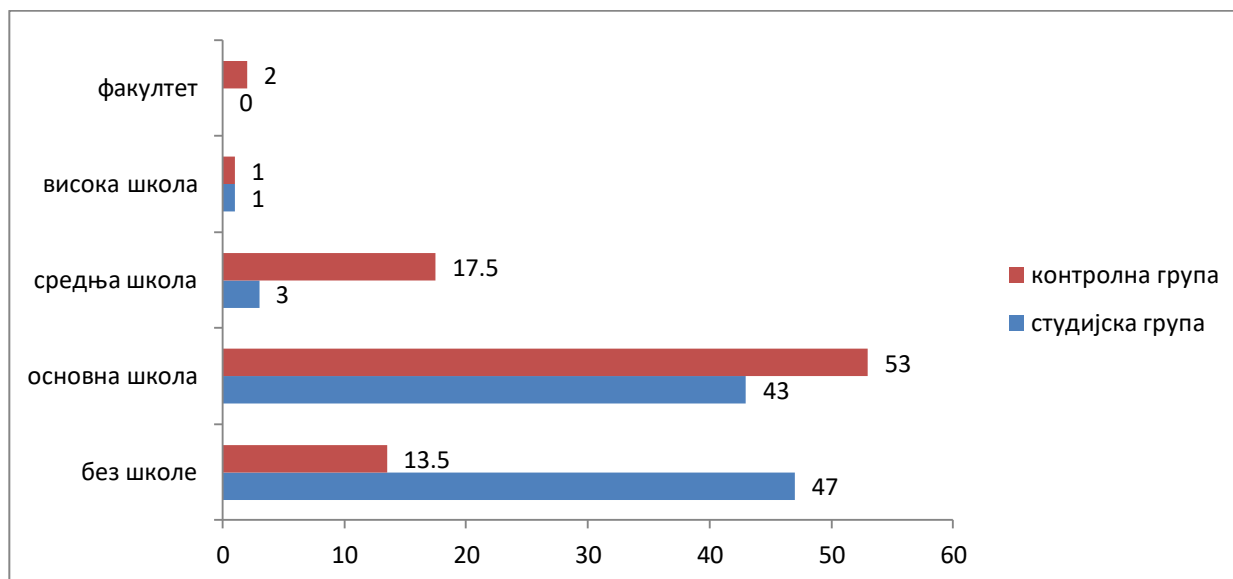


Без школе или са непотпуном основном школом међу испитаницима студијске групе било је 36 очева (36%), а у контролној групи њих 14 (14%). Основно образовање је имало 45 очева у студијској групи (45%), односно 45 у контролној групи (37%). Средњу школу завршило је 5 очева испитаника са глиомом (5%), а у контролној групи њих 56 (28%). Вишу школу завршио је отац једног испитаника у студијској групи (1%), односно 20 очева испитаника контролне групе (10%). Међу испитаницима са глиомом није било очева који су завршили факултет (0%), за разлику од испитаника контролне групе у којој је 6 очева имало завршен факултет (3%).

#### **4.2.3. Дистрибуција оболелих у односу на степен школске спреме мајке**

На Графикону 4 приказана је дистрибуција оболелих у испитиваним групама у односу на школску спрему мајки. Показана је статистички високо значајна разлика у степену школске спреме мајки између студијске и контролне групе ( $p < 0.0005$ ).

**Графикон 4: Дистрибуција оболелих у односу на степен школске спреме мајке (%)**



У групи случајева 47 мајки испитаника са глиомом је имало непотпуно основно образовање (47%), док је у контролној групи било 27 мајки испитаника које нису завршиле основну школу (13,5%). Основно образовање су имале 43 мајке испитаника са глиомом (43%), док је исти ниво образовања имало 106 мајки међу испитаницима у контролној групи (53%). У студијској групи три мајке су имале средњи ниво образовања (3%), док је у контролној групи било 35 мајки са средњим нивоом образовања (17,5%). Вишу школу је завршила мајка једног испитаника са глиомом (1%), а у контролној групи две мајке (1%). У студијској групи ниједна мајка испитаника није имала високо образовање, за разлику од контролне групе где су мајке четири испитаника имале високо образовање (2%)

### **4.3. Дистрибуција хроничних, неуролошких и малигних болести из породичне историје у студијској и контролној групи**

У табели 3 приказани су резултати породичне историје тумора мозга, епилепсије, мигрене, неуролошких обољења, малигних тумора, шећерне болести, кардиоваскуларних болести, аутоимуних и других хроничних болести, као и генетских синдрома у испитиваним групама.

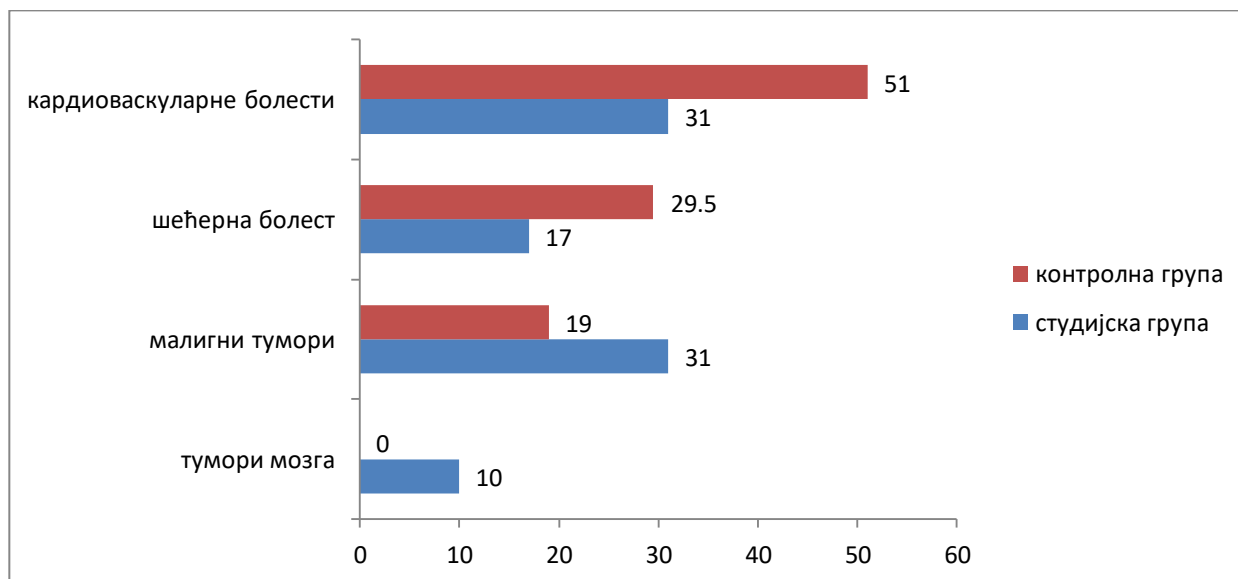
**Табела 3: Породична историја хроничних, неуролошких и малигнух болести у испитиваним групама**

Варијабла	Студијска група, број (%)	Контролна група, број (%)	p
<b>Тумори мозга</b>	<b>10 (10%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0.001</b>
Епилепсија	5 (5%)	4 (2%)	0.166
Мигрена	6 (6%)	13 (6.5%)	1.000
Неуролошка обољења	24 (24%)	14 (7%)	0.759
<b>Малигни тумори</b>	<b>38 (38%)</b>	<b>31 (15.5%)</b>	<b>0.029</b>
<b>Шећерна болест</b>	<b>17 (17%)</b>	<b>59 (29.5 %)</b>	<b>0.027</b>
<b>Кардиоваскуларне болести</b>	<b>31 (31%)</b>	<b>102 (51%)</b>	<b>0.002</b>
Аутоимуне болести	0 (0%)	1 (0.5%)	0.286
Хроничне болести	7 (7%)	22 (11%)	0.369
Генетски синдроми	0 (0%)	1 (0.5%)	1.000

Између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у оболевању од тумора мозга ( $p < 0.001$ ), кардиоваскуларних болести ( $p = 0.002$ ), дијабетес мелитуса ( $p = 0.027$ ) и малигнух тумора у породици ( $p = 0.029$ ).

Међутим, није утврђена статистички сигнификантна разлика у оболевању од епилепсије ( $p = 0.166$ ), мигрене ( $p = 1.000$ ), неуролошких обољења (мождани удар, деменција, Паркинсонова болест, амиотрофична латерална склероза, вртоглавица, мултипла склероза) ( $p = 0.759$ ), аутоимуних болести ( $p = 0.286$ ), хроничних болести ( $p = 0.369$ ) и генетских синдрома (Turcot sy, Li Fraumeni sy, туберозна склероза) у породици ( $p = 1.000$ ).

**Графикон 5: Оболевање од тумора мозга, малигнух тумора, шећерне болести и кардиоваскуларних болести у породици испитаника са глиомом и испитаника контролне групе (%)**



У студијској групи малигни тумори у породици су регистровани код 31-ог испитаника (31%), а у контролној групи код 38 испитаника (19%). Појава шећерне болести у породици је регистрована код 17 испитаника студијске групе (17%), док код испитаника контролне групе њих 59 је имало позитивну породичну анамнезу за шећерну болест (29,5%). Позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести забележена је код 31-ог испитаника са глиомом (31%), док су у контролној групи 102 пацијента имала неку кардиоваскуларну болест у породици (51%) (Графикон 5).

Резултати наше студије су показали да није било статистички значајне разлике између испитиваних група у односу на степен сродства.

#### **4.4. Дистрибуција болести из личне историје код испитаника са глиомом и испитаника контролне групе**

У табели 4 приказани су резултати који указују на присуство болести као што су болести централног нервног система (епилепсија, мигрена, мождани удар и друге), инфективне болести (инфективна моноклеоза, херпес симплекс, херпес гениталис), алергијске болести до 18. године и након 18. године живота, хроничне, кардиоваскуларне, аутоимуне болести, шећерна болест, бенигни и малигни тумори, операције и повреде главе код испитаника студијске и контролне групе.

**Табела 4: Лична историја болести код испитаника студијске и контролне групе**

Варијабла	Студијска група, број (%)	Контролна група, број (%)	p
Епилепсија	1 (1%)	4 (2%)	0.668
Мигрена	2 (2%)	5 (2.5%)	1.000
Мождани удар	3 (3%)	11 (5.5%)	0.498
<b>Друге болести ЦНС-а</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>11 (5.5%)</b>	<b>0.018</b>
<b>Заразне болести до 18. године</b>	<b>9 (9%)</b>	<b>44 (22%)</b>	<b>0.011</b>
<b>Заразне болести после 18. године</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>10 (5%)</b>	<b>0.034</b>
Инфективна моноклеоза	0 (0%)	3 (1.5%)	0.363
Херпес симплекс	11 (11%)	14 (7%)	0.337
Херпес гениталис	3 (3%)	3 (1.5%)	0.404
Друге хроничне инфекције	2 (2%)	0 (0%)	0.110
Дијабетес мелитус	9 (9%)	33 (16.5%)	0.112
Бенигни тумори	9 (9%)	18 (9%)	1.000
<b>Малигни тумори</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0.045</b>
<b>Кардиоваскуларне болести</b>	<b>34 (34%)</b>	<b>104 (52%)</b>	<b>0.005</b>
Аутоимуне болести	1 (1%)	10 (5%)	0.107
Друге хроничне болести	3 (3%)	15 (7.5%)	0.195
Операције	45 (45%)	105 (52.5%)	0.270
Повреде главе	20 (20%)	28 (14%)	0.242
<b>Стрес у последњих годину дана</b>	<b>58 (58%)</b>	<b>71 (35.5%)</b>	<b>p&lt;0.0005</b>

Утврђено је да су се друге болести ЦНС-а, заразне болести до 18. и након 18. године живота, као и кардиоваскуларне болести значајно чешће јављале међу испитаницима контролне групе, док су малигне болести и стрес били значајно чешћи међу испитаницима студијске групе.

Анализом података из личне историје болести поређених група утврђено је да ниједан од испитаника у студијској групи није имао неку другу болест ЦНС-а, док је у контролној групи 11 испитаника имало неку од ових болести (5.5%) и ова разлика је статистички значајна ( $p=0.018$ ). Међу испитаницима студијске групе њих 9 је имало неку заразну болест до 18. године живота (9%), а међу испитаницима контролне групе њих 44

(22%), и ова разлика је статистички значајна ( $p=0.011$ ). Заразна болест након 18. године није регистрована код испитаника са глиомом, за разлику од контролне групе у којој је 10 испитаника имало неку заразну болест након 18. године (5%) што је, такође, статистички значајно ( $p=0.034$ ). Разлика средњих вредности узраста испитаника са глиомом који су имали шећерну болест и испитаника контролне групе је статистички значајна ( $p=0.007$ ). Средња вредност узраста испитаника са глиомом који су имали шећерну болест у тренутку интервјуисања је 62.00 године (60.50-66.50), док је средња вредност узраста испитаника контролне групе 50.00 година (46.00-58.00). Између испитаника студијске и контролне групе регистрована је статистички значајна разлика у присуству стреса у последњих годину дана пре почетка болести ( $p<0.0005$ ). Међу испитаницима са глиомом њих 58 (58%) је имало неку значајнију промену у животу (проблем унутар породице, смртни случај, проблем на радном месту), док је у контролној групи 71 испитаник имао неки стресни догађај у последњих годину дана пре почетка болести (35.5%).

#### 4.5. Анализа репродуктивних фактора у студијској и контролној групи

У наредном поглављу анализирана је дистрибуција репродуктивних фактора код испитаника студијске и контроле групе и то следећи параметри: старост у време менархе, старост у време менопаузе, број трудноћа, просечан број порођаја, дужина дојења, редовност менструација, укупан број порођаја и употреба оралних контрацептивних средстава (Табела 5).

**Табела 5. Анализа репродуктивних фактора код испитаника са глиомом и испитаника контролне групе**

Варијабла	Студијска група	Контролна група	p
Менарха	13.89±1.52	13.66±1.73	0.471
Менопауза	48.27±5.90	48.84±4.67	0.686
Број трудноћа	2.58±1.71	2.93±1.90	0.330
Број порођаја	2.08±1.02	1.95±0.60	0.398
<b>Дужина дојења</b>	<b>10.27±7.10</b>	<b>5.52±4.45</b>	<b>0.000</b>
<b>Редовне менструације</b>	<b>29 (29%)</b>	<b>83 (41.5%)</b>	<b>0.014</b>
<b>Број порођаја</b>			<b>&lt;0.0005</b>
Није било порођаја	3(3%)	0 (0%)	
1 порођај	7 (7%)	15 (7.5%)	
2 порођаја	14 (14%)	64 (32%)	
3 порођаја	12 (12%)	5 (2.5%)	
4 порођаја	2 (2%)	3 (1.5%)	
Употреба оралних контрацептивних средстава	0 (0%)	6 (3%)	0.179

#### **А) прва менструација (менарха)**

Утврђено је да између испитиваних група није постојала статистички значајна разлика у погледу старосне доби у време менархе ( $p=0.471$ ). Просечна старост испитаница студијске групе у време прве менструације била је  $13.89\pm 1.52$  година, односно  $13.66\pm 1.73$  година код испитаница контролне групе.

#### **Б) последња менструација**

Просечна старост испитаница студијске групе у време последње менструације била је  $48.27\pm 5.90$  година, а просечна старост испитаница контролне групе била је  $48.84\pm 4.67$  године и ова разлика у погледу старосне доби за време последње менструације није статистички значајна ( $p=0.686$ ).

#### **В) редовност менструације**

У групи случајева 29 испитаница је имало редовне менструације (29%), а у контролној групи 83 испитанице (41.5%). Испитанице контролне групе су статистички значајно чешће имале редовне менструалне циклусе у поређењу са испитаницама у студијској групи ( $p=0.014$ ).

#### **Г) број трудноћа**

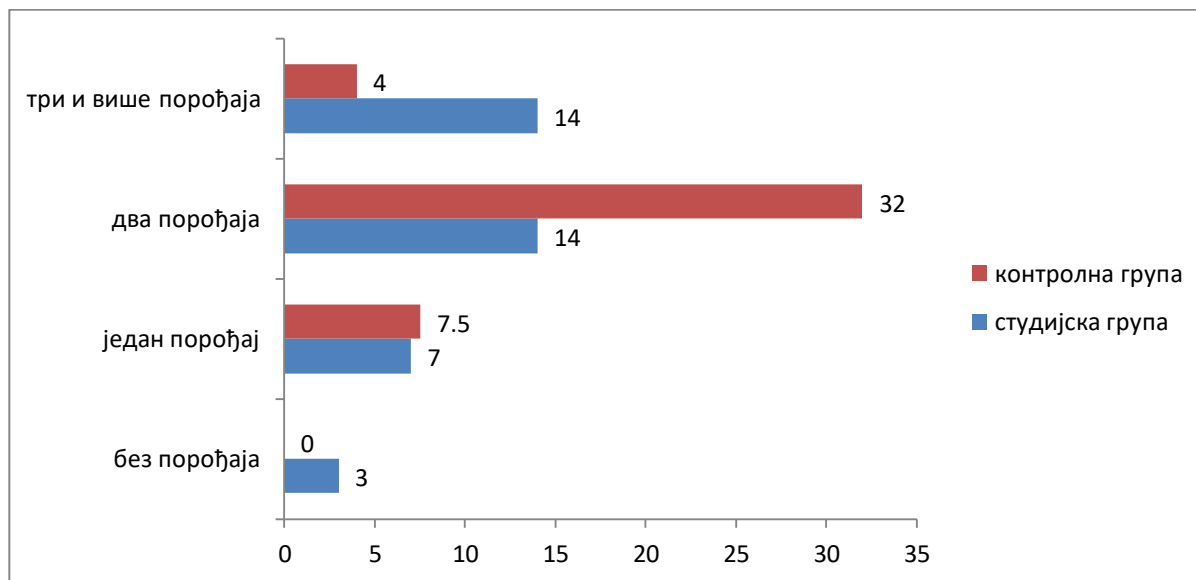
Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у броју трудноћа између испитаница студијске и контролне групе ( $p=0.330$ ). Испитанице студијске групе су имале просечно  $2.58\pm 1.71$  трудноћа, а испитанице контролне групе  $2.93\pm 1.90$  трудноће. Медијана студијске групе је 2.50 (1.00-3.00), док је медијана контролне групе 2.00 (2.00-4.00).

#### **Д) број порођаја**

У групи случајева 3 испитанице са глиомом нису имале ниједан порођај (3%), док у контролној групи није било испитаница које се нису порађале (0%). Један порођај је имало 7 испитаница са глиомом (7%), а у контролној групи 15 испитаница (7.5%). Два порођаја је имало 14 испитаница са глиомом (14%), док је међу испитаницама контролне групе два порођаја имало 64 жене (32%). Три и више порођаја је имало 14 испитаница са глиомом (14%), док је исти број порођаја имало 8 испитаница контролне групе (4%)

(Графикон 7). Статистички значајно више порођаја забележено је у контролној групи ( $p < 0.001$ ).

**Графикон 7: Број порођаја код испитаница студијске и контролне групе (%)**



#### **Ђ) дужина дојења**

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика између дужине дојења испитаница студијске и контролне групе ( $p = 0.001$ ). Средња вредност дужине дојења код испитаница са глиомом је 12.00 месеци (6.00–12.00), док је средња вредност дужине дојења код испитаница контролне групе 6.00 месеци (2.00–9.00).

#### **Е) орални контрацептиви**

Није регистрована статистички значајна разлика у коришћењу оралних контрацептива међу испитиваним групама ( $p = 0.179$ ). Испитанице са глиомом нису користиле контрацептивна средства, док међу испитаницама контролне групе контрацептивна средства је користило 6 испитаница (3%).



#### 4.6. Дистрибуција алергија у студијској и контролној групи

Забележена је статистички значајна разлика у појави алергије на лекове између испитиваних група ( $p=0.038$ ). У групи испитаника са глиомом њих 11 је имало алергију на неки лек (11%), за разлику од 89 испитаника са глиомом који су негирали алергију на лекове. За разлику од испитаника са глиомом, у контролној групи 43 испитаника (21.5%) је имало алергију на лек. Најчешћа врста алергије била је алергија на пеницилин (27 испитаника контролне групе, 10 испитаника са глиомом).

Такође, забележена је статистички значајна разлика у појави алергије на алергене између студијске и контролне групе ( $p=0.041$ ). Алергију на неку врсту алергена имала су 2 испитаника са глиомом (2%), док међу испитаницима контролне групе њих 17 је имало неку врсту алергије (8.5%). Најчешћа врста алергије била је алергија на полен (Табела 6).

**Табела 6: Дистрибуција присуства алергија у испитиваним групама**

Варијабла	Студијска група, број (%)	Контролна група, број (%)	p
Алергија на лекове	11 (11%)	43 (21.5%)	0.038
Алергија на алергене	2 (2%)	17 (8.5%)	0.041

#### 4.7. Дистрибуција изложености хемијским факторима у студијској и контролној групи

##### 4.7.1. Дистрибуција изложености хемијским једињењима у студијској и контролној групи

У табели 7 приказани су резултати примене хемијских једињења, појединих врста пестицида и фарби и спрејева за косу у студијској и контролној групе.

**Табела 7: Хемијска једињења, пестициди, фарбе и спрејеви за косу**

Варијабла	Студијска група, број (%)	Контролна група, број (%)	p
Хемијска једињења	14 (14%)	25 (12.5%)	0.856
Пестициди	14 (14%)	29 (14.5%)	1.000
Манкогал	8 (8%)	25 (12.5%)	<b>0.007</b>
хербициди	4 (4%)	0 (0%)	
Фарбе и спрејеви за косу	<b>22 (22%)</b>	<b>69 (34.5%)</b>	<b>0.037</b>

Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у примени хемијских једињења између испитаника студијске и контролне групе ( $p=0.856$ ). Испитаници са глиомом су најчешће били у контакту са нитро бојама (њих 4), док међу испитаницима контролне групе најчешће је пријављивана изложеност металима (7 испитаника).

Резултати нашег истраживања сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у изложености пестицидима између две групе испитаника ( $p=1.000$ ). Међутим, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у изложености појединим врстама пестицида ( $p=0.007$ ). Међу испитаницима са глиомом њих 8 је било изложено манкогалу (8%), док је у контролној групи њих 25 било изложено истој врсти пестицида (12.5%). Хербицидима је било изложено 4 испитаника са глиомом (4%), док су испитаници контролне групе негирали изложеност хербицидима.

Такође, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у примени фарби и спрејева за косу између студијске и контролне групе ( $p=0.037$ ). Двадесет два испитаника са глиомом је користило фарбу и спрејеве за косу (22%), док је међу испитаницима контролне групе њих 69 употребљавало фарбе и спрејеве и косу (34.5%). Разлика средњих вредности дужине фарбања између оболелих од глиома и контролне групе је статистички значајна ( $p=0.003$ ). Средња вредност дужине фарбања испитаника са глиомом је 10.00 месеци (9.00–12.50), док је средња вредност дужине фарбања испитаника контролне групе 15.00 месеци (10.00 – 30.00).

#### 4.7.2. Дистрибуција употреба лекова у студијској и контролној групи

У табели 8 приказане су врсте лекова које су примењивали испитаници студијске и контролне групе.

**Табела 8: Дистрибуција употребе лекова у испитиваним групама**

Варијабла	Студијска група, број (%)	Контролна група, број (%)	p
<b>Антихипертензиви</b>	<b>30 (30%)</b>	<b>88 (44%)</b>	<b>0.036</b>
Статини	5 (5%)	12 (6%)	0.930
Хемиотерапијски агенси	2 (2%)	0 (0%)	0.110
Хормони	2 (2%)	3 (1.5%)	1.000
Аспирин	1 (1%)	6 (3%)	0.059

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у примени антихипертензива између групе случајева и контролне групе ( $p=0.036$ ).

Такође, утврђено је да нема статистички значајне разлике у коришћењу статина ( $p=0.930$ ), примени хемиотерапијских агенаса ( $p=0.110$ ), хормона ( $p=0.100$ ) и аспирина ( $p=0.059$ ) између испитиваних група.

Утврђено је постојање статистички значајне разлике између примене појединих врста антихипертензива између испитиваних група ( $p=0.028$ ).

У групи случајева ниједан испитаник није користио блокаторе калцијумских канала (0%), док у контролној групи је исте користило 6 испитаника (3%). Бета блокаторе су користила два испитаника са глиомом (2%), а у контролној групи 26 испитаника (13%). АЦЕ инхибиторе је користило 22 испитаника са глиомом (22%), док у контролној групи је исте лекове користило 56 испитаника (28%).

#### **4.8. Дистрибуција изложености физичким факторима (зрачење, употреба мобилних телефона) у студијској и контролној групи**

Резултати нашег истраживања сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у погледу изложености зрачењу на радном месту међу поређеним групама ( $p=0.525$ ). Такође, анализом зрачења које се употребљава у дијагностичке сврхе /број снимања појединих делова тела у претходних 5 година од настанка болести/ регистровано је да нема статистички значајне разлике између испитаника са глиомом и испитаника контролне групе.

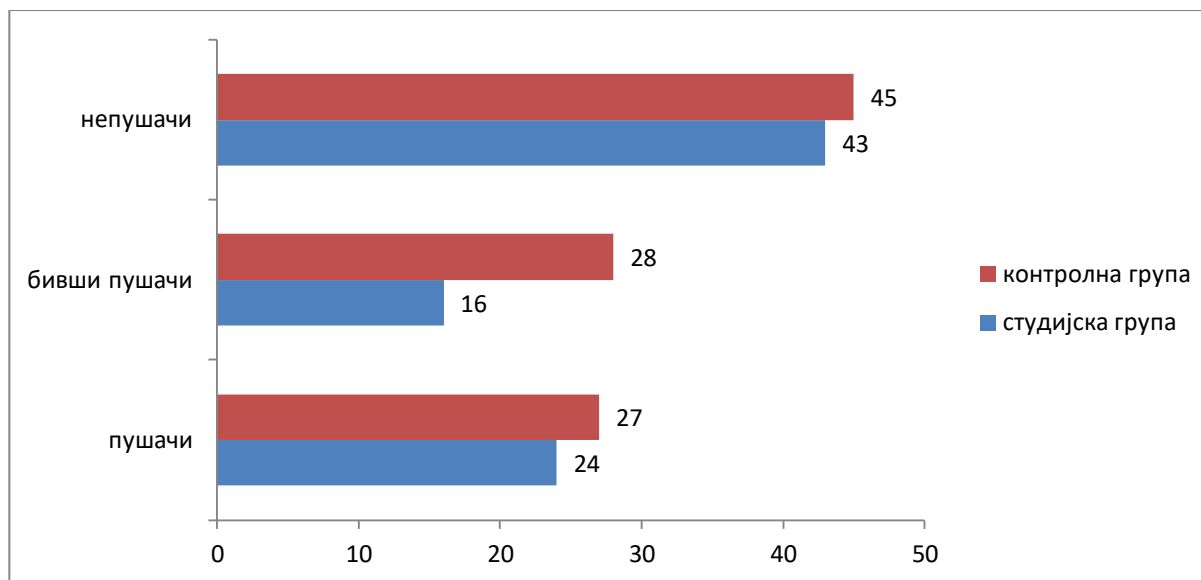
Такође, утврђено је да нема статистички значајне разлике у коришћењу мобилних телефона између компарираних група ( $p=0.127$ ).

#### **4.9. Анализа навика у студијској и контролној групи**

##### **4.9.1. Пушење**

На графикону 8 представљена је заступљеност пушача, бивших пушача и непушача међу припадницима обе испитиване групе.

**Графикон 8: Дистрибуција пушача, бивших пушача и непушача у испитиваним групама (%)**



Није регистрована статистички значајна разлика у дистрибуцији пушења између студијске и контролне групе ( $p=0.723$ ). Међу испитаницима са глиомом било је 24 пушача (24%), а у контролној групи 54 пушача (27%).

У студијској групи било је 32 бивша пушача (32%), а у контролној 56 (28%), док је међу испитаницима са глиомом било 43 непушача (43%), односно 90 у контролној групи (45%).

У табели 9 приказане су карактеристике пушача (пушачки стаж и број цигарета дневно) и карактеристике бивших пушача (дужина пушачког стажа и број година без пушења).

**Табела 9: Карактеристике пушача и бивших пушача у студијској и контролној групи**

Варијабла	Студијска група	Контрола група	p
<b>Дужина пушења пушача</b>	<b>24.92±12.81</b>	<b>32.24±11.79</b>	<b>0,014</b>
Број цигарета дневно	19.69±11.81	21.39±10.35	0.352
Бивши пушач /године непушења/	14.66±12.89	13.62±11.25	0.697
<b>Бивши пушач године пушења</b>	<b>20.05±10.84</b>	<b>26.04±10.43</b>	<b>0.029</b>

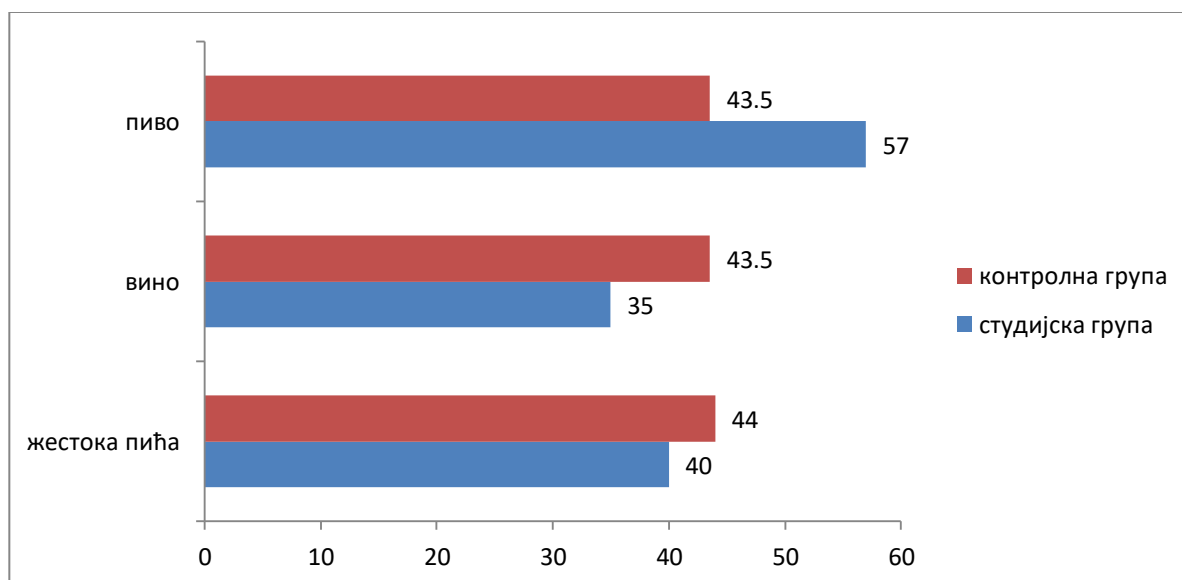
Разлика средњих вредности броја попушених цигарета дневно код пушача између испитиваних група није статистички значајна ( $p=0.113$ ). Ово важи и за бивше пушаче ( $p=0.793$ ). Међутим, разлика средњих вредности дужине пушења пушача између студијске и контролне групе је статистички значајна ( $p=0.030$ ). Средња вредност дужине пушења испитаника студијске групе је 22.50 година (15.00–35.00), док је средња вредност дужине пушења испитаника контролне групе 30.00 година (25.00– 40.00). Ова разлика је значајна и код бивших пушача ( $p=0.029$ ), при чему је средња вредност дужине пушења испитаника са глиомом 17.50 година (12.50–28.00), а испитаника контролне групе 25.00 година (20.00– 33.50).

#### 4.9.2. Конзумирање алкохола

Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у конзумирању алкохола између студијске и контролне групе ( $p=0.390$ ). Међу испитаницима са глиомом њих 54 је конзумирало алкохол (54%), а међу испитаницима контролне групе њих 95 (47,5%).

Даље је анализирано да ли постоји разлика у конзумирању појединих врста алкохолних пића између компарираних група (График 9).

**Графикон 9: Врсте алкохолних пића (%)**



##### а) Врсте алкохолних пића

Утврђено је постојање статистички значајне разлике у конзумирању пива између испитаника са глиомом и испитаника контролне групе ( $p=0.037$ ). Међу испитаницима са

глиомом њих 57 је конзумирало пиво (57%), док је код испитаника контролне групе 87 испитаника конзумирало исту врсту алкохола (43.9%).

Међутим, резултати ове студије сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у конзумирању вина између студијске и контролне групе ( $p=0.496$ ). У студијској групи 35 испитаника је конзумирало вино (35%), а у контролној групи 87 испитаника (43.9%).

Такође, забележено је да не постоји статистички значајна разлика у конзумирању жестоких пића између испитиваних група ( $p=0.496$ ). Жестока пића је конзумирало 40 испитаника са глиомом (40%), односно 88 испитаника контролне групе (44%).

#### **б) Учесталост конзумирања алкохолних пића**

Забележено је да не постоји статистички значајна разлика у учесталости конзумирања вина између студијске и контролне групе ( $p=0.908$ ). Такође, забележено је да не постоји статистичка разлика у учесталости конзумирања пива између испитиваних група ( $p=0.636$ ).

#### **в) Опијање**

Резултати наше студије сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у опијању између испитиваних група ( $p=0.927$ ). У студијској групи 19 испитаника се опијало бар једном у месец дана (19%), а у контролној групи 36 испитаника се опијало једном или више пута у току једног месеца (18%).

Такође, није утврђено постојање статистички значајне разлике у броју опијања између две компариране групе ( $p=0.927$ ).

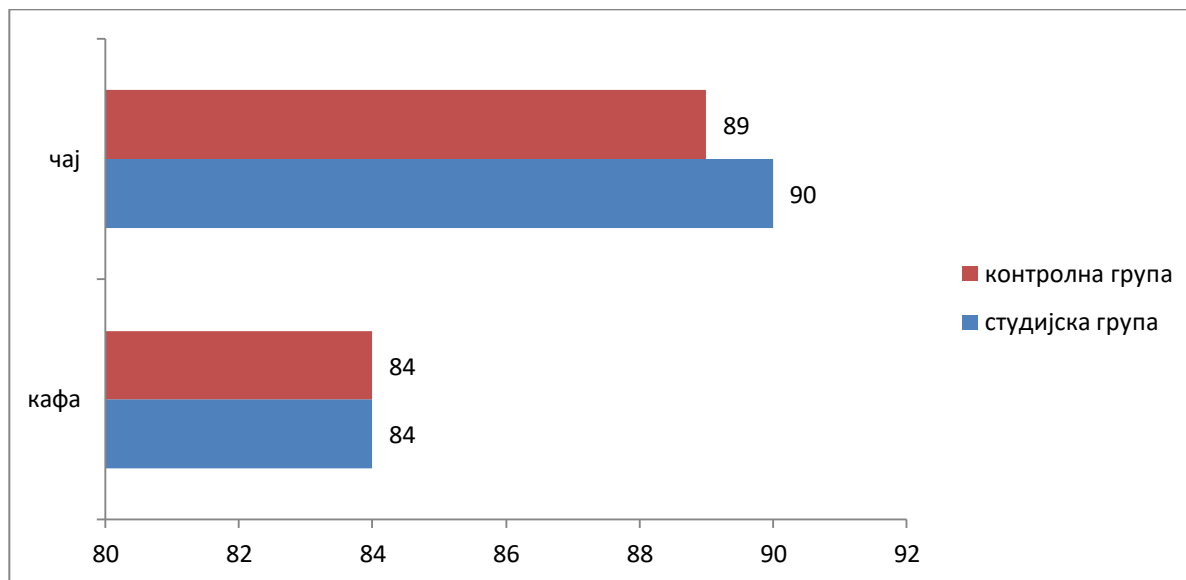
Међутим, разлика средњих вредности броја опијања између студијске и контролне групе је статистички значајна ( $p=0.030$ ). Средња вредност броја опијања испитаника са глиомом је  $2.42 \pm 0.63$ , док је средња вредност броја опијања испитаника контролне групе  $1.45 \pm 2.09$ .

#### **4.9.3. Конзумирање кафе и чаја**

Резултати наше студије сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у конзумирању кафе и чаја између испитаника студијске и контролне групе ( $p=0.983$ ;  $p=$

0.758). У студијској групи 84 испитаника су конзумирала кафу свакодневно (84%), а у контролној групи њих 168 (84%). Чај је свакодневно конзумирало 90 испитаника са глиомом (90%), односно 178 испитника контролне групе (89%) (Графикон 10).

**Графикон 10: Конзумирање кафе и чаја код испитаника студијске и контролне групе (%)**



Међутим, утврђено је да постоји статистички значајна разлика средњих вредности броја шољица кафе попијених дневно између студијске и контролне групе ( $p=0.004$ ). Средња вредност броја шољица попијених кафа током дана код испитаника студијске групе је  $2.71\pm 1.04$ , док је средња вредност броја шољица попијених кафа код испитаника контролне групе  $2.39\pm 1.19$ .

Резултати наше студије су показали да нема значајне разлике између поређених група у односу на бављење спортом ( $p=0.080$ ), упражњавање рекреације ( $p=0.098$ ) и конзумирање дроге ( $p=1.000$ ).

## 4.10. Анализа исхране у студијској и контролној групи

### 4.10.1. Конзумирање меса и јаја

Анализирано је конзумирање меса и јаја међу испитаницима студијске и контролне групе и то следеће намирнице: говеђе, свињско, живинско, телеће и јагњеће месо, месне прерађевине (шунка, кобасице, виршле, конзервирана храна, сланина), риба и јаја (Табела 10).

**Табела 10: Конзумирање меса и јаја међу испитаницима студијске и контролне групе**

		Врло ретко	Месечно	Недељно	Свакодневно	p
Говеђе месо	Студијска група	37 (38.1%)	25 (25.8%)	27 (27.8%)	8 (8.2%)	0.768
	Контролна група	75 (38.1%)	41 (20.8%)	63 (31.9%)	18 (9.1%)	
Свињско месо	Студијска група	14 (14.3%)	16 (16.3%)	52 (53.1%)	16 (16.3%)	0.397
	Контролна група	26 (13.2%)	32 (16.2%)	90 (45.9%)	49 (24.9%)	
Живинско месо	Студијска група	10 (9.8%)	17 (17.3%)	53 (54.1%)	18 (18.4%)	0.543
	Контролна група	29 (14.7%)	23 (11.7%)	106 (53.8%)	38 (19.3%)	
<b>Телеће и јагњеће месо</b>	Студијска група	41 (41.8%)	24 (24.5%)	<b>32 (32.6%)</b>	1 (1.0%)	<b>0.009</b>
	Контролна група	110(55.8%)	43 (21.8%)	<b>35 (17.8%)</b>	9 (4.6%)	
Риба	Студијска група	26 (26.5%)	34 (34.7%)	37 (37.7%)	1 (1.0%)	0.340
	Контролна група	63 (32.0%)	59 (30.0%)	67 (34.0%)	8 (4.0%)	
Шунка, кобасице, виршле	Студијска група	67 (68.4%)	20 (20.4%)	10 (10.2%)	1 (1.0%)	0.803
	Контролна група	123(62.4%)	40 (20.3%)	22 (11.1%)	12 (6.1%)	
Сланина	Студијска група	33 (33.7%)	30 (30.6%)	29 (29.6%)	6 (6.1%)	0.683
	Контролна група	71 (36.0%)	48 (24.4%)	62 (31.5%)	16 (8.1%)	
<b>Конзервирана храна</b>	Студијска група	52 (53.0%)	21 (21.4%)	<b>24 (24.5%)</b>	1 (1.0%)	<b>0.041</b>



	Контролна група	122(61.9%)	31 (15,7%)	<b>32 (16.2%)</b>	12 (6.1%)	
<b>Јаја</b>	Студијска група	4 (4.0%)	7 (7.1%)	<b>58 (59.2%)</b>	29 (29.6%)	<b>0.047</b>
	Контролна група	28 (14.2%)	19 (9.6%)	<b>100 (50.8%)</b>	50 (25.4%)	

Резултати нашег истраживања су указали да постоји статистички значајна разлика у конзумирању телећег и јагњећег меса и конзервиране хране између испитаника са глиомом и контролне групе ( $p=0.009$ ;  $p=0.041$ , респективно).

Међу испитаницима студијске групе њих 32 (32.6%) је конзумирало телеће и јагњеће месо недељно, а у контролној групи њих 35 (17.8%). Конзервирану храну недељно је конзумирало 24 испитаника студијске групе (24.5%), а у контролној групи 32 испитаника (16.2%).

Утврђена је статистички значајна разлика између две испитиване групе у погледу конзумирања јаја у исхрани ( $p=0.047$ ). Наиме, 58 испитаника студијске групе је конзумирало јаја недељно (59.2%), док међу испитаницима контролне групе њих 100 је конзумирало јаја недељно (50.8%).

Такође, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у конзумирању говеђег, свињског и живинског меса између испитаника студијске и контролне групе ( $p=0.768$ ;  $p=0,397$ ;  $p=0,543$ , респективно). Такође, није утврђено постојање статистички значајне разлике у конзумирању рибе између две испитиване групе ( $p=0.340$ ).

Није утврђена статистички значајна разлика у конзумирању месних прерађевина између испитиваних група [шунка, кобасица, виршле ( $p=0.803$ ), сланина ( $p=0.683$ )].

#### **4.10.2. Конзумирање воћа и поврћа**

У наредном поглављу анализирано је конзумирање поврћа и воћа код испитаника са глиомом и код испитаника контролне групе. Из породице поврћа анализирано је: зелено лиснато поврће (спанаћ, зелена салата), поврће из породице купуса (купус, карфиол), жуто наранцасто поврће (кромпир, шаргарепа). Из породице воћа анализирано

је: цитрусно воће (лимун, поморанџа, грејпфрут, мандарине), јабуке, крушке грожђе, малине, банане (Табела 11).

**Табела 11: Конзумирање поврћа и воћа**

		Врло ретко	Месечно	Недељно	Свакодневно	P
Купус	Студијска група	6 (6.1%)	17(17.3%)	65 (66.3%)	10 (10.2%)	0.784
	Контролна група	16 (8.1%)	38 (19.3%)	119(60.4%)	24 (12.2%)	
Спанаћ	Студијска група	52 (53.0%)	22 (22.4%)	19 (19.4%)	5 (5.1%)	0.951
	Контролна група	80 (40.6%)	71 (36.0%)	39 (19.8%)	5 (2.5%)	
Салата	Студијска група	9 (9.2%)	15 (15.3%)	39 (39.8%)	35 (35.7%)	<b>0.016</b>
	Контролна група	45 (22.8%)	17 (8.6%)	64 (32.5%)	71 (36.0%)	
Пасуљ	Студијска група	3 (3.1%)	28 (28.9%)	61 (61.9%)	5 (5.1%)	0.359
	Контролна група	13 (6.6%)	44 (22.3%)	133 (67,5%)	7(3,5%)	
Кромпир	Студијска група	1 (1.0%)	9 (9.3%)	63 (65.0%)	24 (24.7%)	<b>0.037</b>
	Контролна група	7 (3.5%)	13 (6,6%)	151 (76.6%)	26 (13.2%)	
Карфиол	Студијска група	44 (45.4%)	24 (24.7%)	27 (27.8%)	2 (2.1%)	0.110
	Контролна група	97(49.2%)	50 (25.4%)	36 (18.3%)	14 (7.1%)	
Шаргарепа	Студијска група	9 (9.3%)	7 (7.2%)	35 (36.1%)	45 (46.4%)	0.831
	Контролна група	15 (7.6%)	20 (10.1%)	70 (35.5%)	92 (46.7%)	

Лимун	Студијска група	21 (21.6%)	24 (24.7%)	40 (41.2%)	12 (12.4%)	0.893
	Контролна група	46 (23.3%)	52 (26.4%)	72 (36.5%)	27 (13.7%)	
Поморанца	Студијска група	19 (19.6%)	26 (26.8%)	42 (43.3%)	10 (10.3%)	0.077
	Контролна група	29 (14.7%)	37 (18.8%)	91 (46.2%)	40 (20.3%)	
Грејпфрут	Студијска група	66 (68.0%)	11 (11.3%)	15 (15.5%)	5 (5.1%)	0.821
	Контролна група	123 (62.4%)	26 (13.2%)	35 (17.8%)	13 (6.6%)	
Мандарине	Студијска група	19 (19.6%)	25 (25.8%)	41 (42.3%)	12 (12.4%)	0.238
	Контролна група	53 (26.9%)	41 (20.8%)	73 (37.0%)	30 (15.2%)	
Јабукe	Студијска група	3 (3.1%)	12 (12.4%)	36 (37.1%)	46 (47.4%)	0.229
	Контролна група	13 (6.6%)	13 (6.6%)	81 (41.1%)	90 (45.7%)	
Крушке	Студијска група	14 (14.4%)	13 (13.4%)	45 (46.4%)	25 (25.8%)	0.003
	Контролна група	49 (24.9%)	51 (25.9%)	60 (30.5%)	37 (18.8%)	
Грожђе	Студијска група	26 (26.8%)	12 (12.4%)	38 (39.2%)	21 (21.7%)	0.015
	Контролна група	65 (32.9%)	49 (24.9%)	53 (26.9%)	30 (15.2%)	
Малине	Студијска група	42 (43.3%)	12 (12.4%)	23 (23.7%)	20 (20.6%)	0.005
	Контролна група	83 (42.1%)	61(30.9%)	30 (15.2%)	23 (11.7%)	
Банане	Студијска група	15 (15.5%)	11 (11.3%)	49 (50.5%)	22 (22.7%)	0.005

	група					
	Контролна група	60 (30.5%)	35(17.8%)	73 (37.1%)	29 (14.7%)	

Испитаници са глиомом и испитаници контролне групе су се статистички значајно разликовали у конзумирању салате и кромпира ( $p=0.016$ ;  $p=0.037$ , респективно). Међу испитаницима студијске групе њих 9 је конзумирало зелену салату врло ретко (9.2%), а у контролној групи зелену салату врло ретко је конзумирало 45 испитаника (22.8%). Кромпир је свакодневно конзумирало 24 испитаника са глиомом (24.7%), за разлику од контролне групе у којој је 26 испитаника конзумирало ову намирницу свакодневно (13.2%).

Није утврђено постојање статистички значајне разлике између испитиваних група у конзумирању купуса ( $p=0.784$ ), спанаћа ( $p=0.951$ ), пасуља ( $p=0.359$ ), карфиола ( $p=0.110$ ) и шаргарепе ( $p=0.831$ ).

Утврђено је постојање статистички значајне разлике у конзумирању крушака ( $p=0.003$ ), грожђа ( $p=0.015$ ), малина ( $p=0.005$ ) и банана ( $p=0.005$ ) између испитаника студијске и контролне групе. Недељно крушке је конзумирало 45 испитаника са глиомом (46.4%), односно 60 испитаника контролне групе (30.5%). Грожђе је недељно конзумирало 38 испитаника са глиомом (39.2%), односно 53 испитаника контролне групе (26.9%), свакодневно 21 испитаник са глиомом (21.7%), односно 30 испитаника у контролној групи (15.2%). Малине је недељно конзумирало 23 испитаника студијске групе (23.7%), а у контролној групи 30 испитаника (15.2%), док је ову намирницу свакодневно конзумирало 20 испитаника са глиомом (20.6%), односно 23 испитаника контролне групе (11.7%). Такође, 49 испитаника је конзумирало банане недељно (50.5%), односно 73 испитаника контролне групе (37.1%). Свакодневно банане су конзумирала 22 испитаника студијске групе (22.7%), односно 29 испитаника контролне групе (14.7%).

Није утврђено постојање статистички значајне разлике у конзумирању цитрусног воћа [лимуна ( $p=0.893$ ), поморанце ( $p=0.077$ ), грејпфрута ( $p=0.821$ ), мандарине ( $p=0.238$ ) и јабука ( $p=0.229$ )].

#### 4.10.3. Конзумирање кајмака, пиринча, тестенина и зачина

У наредној табели приказани су резултати конзумирања намирница за које је показано да постоји статистички значајна разлика између испитаника са глиомом и испитаника контролне групе: кајмак, пиринач, тестенине, зачини (вегета, целер, сирће) (Табела 12).

**Табела 12: Конзумирање кајмака, пиринча, тестенина и зачина**

		Врло ретко	Месечно	Недељно	Свакодневно	P
Кајмак	Студијска група	25 (25.5%)	14 (14.3%)	33 (33.7%)	26 (26.5%)	0.005
	Контролна група	85 (43.1%)	33 (16.7%)	52 (26.4%)	27 (13.7%)	
Пиринач	Студијска група	11 (11.3%)	23 (23.7%)	48 (49.5%)	15 (15.5%)	0.026
	Контролна група	23 (11.7%)	48 (24.4%)	116 (58.9%)	10 (5.1%)	
Тестенине	Студијска група	17 (17.5%)	21 (21.6%)	38 (39.1%)	21 (21.6%)	0.045
	Контролна група	41 (20.8%)	46 (23.3%)	91 (46.2%)	19 (9.6%)	
Вегета	Студијска група	14 (14.4%)	4 (4.1%)	22 (22.7%)	56 (57.7%)	0.049
	Контролна група	10 (5.1%)	12 (6.1%)	48 (24.4%)	127(64.5%)	
Целер	Студијска група	35 (36.1%)	14(14.4%)	30 (30.9%)	17 (17.5%)	0.044
	Контролна група	53(26.9%)	36(18.3%)	44 (22.3%)	63(31.9%)	
Сирће	Студијска група	18 (18.6%)	10 (10.3%)	39 (40.2%)	29 (29.9%)	0.006
	Контролна група	46 (23.5%)	43 (21.8%)	45 (22.8%)	63 (31.9%)	

Утврђено је постојање статистички значајне разлике у конзумирању кајмака између студијске и контролне групе ( $p=0.005$ ). Кајмак недељно и чешће је конзумирало 59 испитаника са глиомом (59%), односно 79 испитаника контролне групе (39%).

Такође, утврђено је постојање статистички значајне разлике у конзумирању пиринча између испитиваних група ( $p=0.026$ ). Пиринч је свакодневно конзумирало 15 испитаника студијске групе (15.5%), а у контролној групи 10 испитаника (5.1%).

Статистички значајна разлика евидентирана је у конзумирању тестенина између испитаника са глиомом и контролне групе ( $p=0.026$ ). Свакодневно тестенине је конзумирао 21 испитаник са глиомом (21.6%), а у контролној групи 19 испитаника (9.6%).

Утврђено је постојање статистички значајне разлике између студијске и контролне групе у конзумирању вегете ( $p=0.049$ ), целера ( $p=0.044$ ) и сирћета ( $p=0.006$ ). Вегету је врло ретко конзумирало 14 испитаника студијске групе (14.4%), односно 10 испитаника контролне групе (5.1%). Целер је свакодневно конзумирало 17 испитаника са глиомом (17.5%), а у контролној групи 63 (31.9%). Недељно сирће је конзумирало 39 испитаника студијске групе (40.2%), односно 45 испитаника контролне групе (22.8%).

## 4.11. Мултиваријантна бинарна регресија по групама варијабли

### 4.11.1. Демографски фактори и ризик за настанак глиома

У наредној табели испитиван је утицај појединих демографских карактеристика на појаву глиома и то следећи параметри: пол, старост, године живота у месту рођења, промена места боравка, крвна група АБ, негативан резус фактор, телесна маса на рођењу, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (Табела 13).

**Табела 13. Утицај демографских фактора на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Пол	0.200 (0.019–2.067)	0.177
Године старости	1.007 (0.905–1.119)	0.904
Године живота у месту рођења	0.992 (0.954–1.032)	0.703
Промена места боравка	0.000 (0.000- )	0.998
<b>Крвна група АБ</b>	<b>15.458 (3.161–75.584)</b>	<b>0.001</b>

Негативан резус фактор	0.196 (0.016–2.420)	0.204
Телесна маса на рођењу	0.479 (0.172–1.331)	0.158
Телесна маса (кг)	1.364 (0.859–2.166)	0.188
Телесна висина (цм)	0.702 (0.440–1.120)	0.138
ИТМ (индекс телесне масе)	0.415 (0.099–1.773)	0.228

Што се тиче утицаја демографских карактеристика на појаву глиома, мултиваријантна бинарна регресија је показала да на појаву глиома утиче само крвна група АБ (OR=15.458, 95% CI 3.161-75.584, p=0.000). Крвна група АБ повећава ризик за настанак глиома за око 15.5 пута.

#### 4.11.2. Социјални статус и ризик за настанак глиома

У наредној табели испитиван је утицај социјалног статуса на појаву глиома, при чему су анализирани следећи параметри: године школе испитаника са глиомом и контролне групе, старост очева и мајки у тренутку рођења испитаника компарираних група и степен школске спреме родитеља обе групе (Табела 14).

**Табела 14. Утицај социјалног статуса на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Године школе	1.005(0.906–1.116)	0.924
<b>Године оца</b>	<b>1.103 (0.905–1.119)</b>	<b>0.020</b>
<b>Године мајке</b>	<b>0.853 (0.777–0.937)</b>	<b>0.001</b>
<b>Степен школске спреме оца /без школе/</b>	<b>0.232 (0.111–0.487)</b>	<b>&lt;0.0005</b>
Степен школска спреме мајке /без школе/	1.698 (0.735-3.921)	0.924

На појаву глиома утичу године оца у тренутку рођења испитаника (OR=1.103, 95% CI 0.905–1.119, p=0.020). Такође, на појаву глиома утиче старост мајке у тренутку рођења испитаника (OR=0.853 95% CI 0.777–0.937, p=0.001).

Такође, степен школске спреме оца утиче на појаву глиома (OR=0.232 95% CI 0.11– 0.487, p<0.0005).

#### 4.11.3. Породична историја и ризик за настанак глиома

У наредном поглављу анализиране су болести из породичне анамнезе испитаника студијске и контролне групе и ризик за појаву глиома (Табела 15).

**Табела 15. Утицај породичне историје на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Тумори мозга у породици	0.000(0,000– )	0.999
Епилепсија	0.385 (0.089–1.672)	0.203
Мигрена	0.999 (0.324–3.081)	0.998
Неуролошке болести	0.641 (0.292–1.406)	0.267
<b>Малигни тумори</b>	<b>1.821 (1.004–3.305)</b>	<b>0.049</b>
<b>Шећерна болест</b>	<b>0.520 (0.271–0.995)</b>	<b>0.048</b>
<b>Кардиоваскуларне болести</b>	<b>0.557 (0.325–0.953)</b>	<b>0.033</b>
Хроничне болести	1.687 (0.671–4.238)	0.266
Генетски синдроми	2999 (0.000 - )	1.000
Аутоимуне болести	5175 (0.000- )	0.999

На појаву глиома утичу малигни тумори у породици (OR=1.821 95%CI 1.004–3.305, p=0.049). Позитивна породична анамнеза за малигне туморе у породици повећава ризик за настанак глиома за око 2 пута. Међутим, позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести (OR=0.557 95% CI 0.325–0.953, p=0.033) и шећерну болест (OR=0.520 95% CI 0.271–0.995, p=0.048) је у инверзној вези са настанком глиома. Наиме, у контролној групи више од половине испитаника је имало позитивну породичну анамнезу за неку од кардиоваскуларних болести, најчешће хипертензије, у поређењу са контролном групом. Такође, 59 испитаника контролне групе је имало позитивну породичну анамнезу за шећерну болест.



#### 4.11.4. Лична историја и ризик за настанак глиома

У наредном поглављу испитиван је утицај болести из личне историје пацијената, затим утицај стреса, претходних операција, повреда главе, као и алергија на појаву глиома (Табела 16).

**Табела 16. Утицај личне историје на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Епилепсија	3.626 (0.238–55.236)	0.354
Мигрена	0.776 (80.108–5.407)	0.789
Мождани удар	0.614 (0.132–2.851)	0.534
Болести ЦНС-а	0.000(0.000– )	0.999
Заразне болести до 18. године	0.387 (0.146–1.024)	0.056
Заразне болести после 18. године живота	0.000(0.000– )	0.999
Инфективна моноклеоза	26204(0.000– )	0.999
Хронична инфекција	0.000(0.000– )	0.999
Шећерна болест	1.819 (0.763–4.334)	0.177
Малигни тумори	0.000(0.000– )	0.999
Кардиоваскуларне болести	46 (0.294–1.016)	0.056
<b>Стрес</b>	<b>3.024 (1.706–5.362)</b>	<b>&lt; 0.0005</b>
<b>Херпес симплекс</b>	<b>0.285 (0.090–0.902)</b>	<b>0.033</b>
Херпес гениталис	0.174 (0.024-1.257)	0.083
Бенигни тумори	1.489 (0.461-4.816)	0.506
Аутоимуне болести	6.597 (0.697– 62.444)	0.100
Повреда главе	0.591 (0.271–1.290)	0.187
Операција	1.537 (0.840–1.290)	0.163
Хроничне болести	3.029 (0.601 -15.271)	0.179

Алергија на лекове	0.472 (0.193–1.156)	0.100
Алергија на алергене	0.288 (0.033–2.541)	0.262

Мултиваријантна анализа је показала да на појаву глиома, из области личне анамнезе, утиче инфекција херпес симплекс вирусом (OR=0.285 95% CI 0.090–0.902, p=0.033). Инфекција херпес симплекс вирусом смањује ризик за појаву глиома.

Такође, на појаву глиома утиче стрес у последњих годину дана пре појаве болести (OR=3.024 95% CI 1.706–5.362, p<0.0005), при чему исти повећава ризик за настанак овог малигнитета за око 3 пута.

#### 4.11.5. Репродуктивни фактори и ризик за настанак глиома

Од репродуктивних фактора, аналогно подацима из литературе, који утичу на појаву глиома анализирани су следећи параметри: менарха, редовност менструација, године када је настала менопауза, број трудноћа, број порођаја, дужина дојења и употреба оралних контрацептивних средстава (Табела 17).

**Табела 17. Утицај репродуктивних фактора на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Прва менструација	0.949 (0.678-1.330)	0.763
<b>Редовност менструација</b>	<b>0.111 (0.021-0.575)</b>	<b>0.009</b>
Менопауза	1.461 (0.47-4.508)	0.510
Број трудноћа	0.755 (0.511-1.115)	0.158
<b>Број порођаја</b>	<b>2.995 (1.070-8.379)</b>	<b>0.037</b>
<b>Дужина дојења</b>	<b>1.214 (1.082-1.362)</b>	<b>0.001</b>
Употреба оралних контрацептива	9687 (0.000- )	0.999

Редовност менструације представља фактор ризика за настанак глиома. Жене које имају редовне менструације имају мањи ризик за настанак глиома (OR=0.111 95% CI 0.021–0.575, p=0.009). Дужина дојења, такође, утиче на појаву глиома. Жене које дуже доје децу (више од 10 месеци) имају већи ризик за настанак глиома (OR=1.214 95% CI 1.082–1.362, p=0.001) у поређењу са женама које доје децу мање од 6 месеци. Мањи ризик

за настанак глиома опсервиран је и код жена које су имале више од два порођаја (OR=1.214 95% CI 1.082–1.362, p=0.037).

#### 4.11.6. Хемијска једињења и ризик за настанак глиома

У наредном поглављу испитиван утицај употребе појединих врста хемијских једињења (хемијска једињења, пестицида), фарби и спрејева за косу, алергена, појединих врста лекова и витамина на појаву глиома (Табела 18).

**Табела 18. Утицај хемијских једињења на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Хемијска једињења	1.047 (0.449–2.441)	0.914
Пестициди	1.346 (0.607–2.983)	0.464
<b>Алергени</b>	<b>0.164 (0.037–0.724)</b>	<b>0.017</b>
Фарбе и спрејеви	0.631 (0.334–1.192)	0.156
Хемиотерапијски агенси	0.000 (0.000 - )	0.999
Лекови дуже од годину дана	0.977 (0.521–1.832)	0.943
Антихипертензиви	0.614 (0.322–1.171)	0.139
Статини	0.701 (0.215–2.287)	0.556
<b>Витамини</b>	<b>0.334 (0.173–0.643)</b>	<b>0.001</b>
Хормони	0.505 (0.070–3.642)	0.489

Настанак глиома је повезан са алергијом (ујед инсекта, кућна прашина,...), при чему испитаници са алергијом имају око пет пута мањи ризик од настанак глиома (OR=0.164 95%CI 0.037–0.724, p=0.017). Употреба витамина смањује ризик од настанка глиома за око 70% (OR = 0.334 95%CI 0.173–0.643, p=0.001).

#### 4.11.7. Физички фактори и ризик за настанак глиома

У наредном поглављу анализиран је утицај физичких фактора на појаву глиома и то: утицај зрачења на радном месту и употреба мобилних телефона (Табела 19).

**Табела 19. Утицај физичких фактора на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Зрачење	0.852 (0.246–2.946)	0.800
Мобилни телефон	0.959 (0.580-1.585)	0.870

Мултиваријантна бинарна регресија је показала да на појаву глиома не утиче изложеност зрачењу на радном месту (OR=0.852 95%CI 0.246–2.946, p=0.017), као и употреба мобилних телефона (OR=0.959 95%CI 0.580–1.585, p=0.017).

#### 4.11.8. Навике и ризик за настанак глиома

У поглављу о навикама анализирани су следећи параметри: пушење, конзумирање алкохола, кафе и чаја, као и бављење спортом и упражњавање рекреације (Табела 20).

**Табела 20. Утицај навика на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Пушачи Бивши пушачи непушачи	0.947 (0.521–1.721)	0.858
Конзумирање алкохола	0.883 (0.305–2.558)	0.818
Жестока пића	2.149 (0.738–6.255)	0.161
<b>Пиво</b>	<b>2.614 (1.155–5.916)</b>	<b>0.021</b>
Опијање	1.243 (0.535–2.886)	0.613
<b>Број шољица кафе дневно</b>	<b>1.314 (0.023–1.668)</b>	<b>0.032</b>
Спорт	1.802 (0.964–3.366)	0.065
Рекреација	1.604 (0.829–3.102)	0.161
Конзумирање чаја	0.808 (0.307–2.122)	0.665

Мултиваријантна анализа је показала да конзумирање пива повећава ризик за настанак глиома (OR=2.614 95% CI 1.155–5.916, p=0.021). Такође, резултати наше студије сугеришу да конзумирање већег броја шољица кафе дневно повећава ризик за појаву глиома (OR=1.314 95% CI 0.023–1.668, p=0.032).

#### 4.11.9. Исхрана и ризик за настанак глиома

У Табели 21 приказан је утицај појединих намирница на појаву глиома.

**Табела 21. Утицај исхране на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Банане недељно и чешће</b>	<b>3.511 (1.692–7.282)</b>	<b>0.001</b>
<b>Крушке недељно и чешће</b>	<b>4.436 (1.645–11.965)</b>	<b>0.003</b>
<b>Кајмак недељно и чешће</b>	<b>2.020 (1.013–4.028)</b>	<b>0.046</b>
Кромпир недељно и чешће	0.648 (0.201–2.088)	0.468
<b>Јаја недељно и чешће</b>	<b>4.947 (1.682–14.551)</b>	<b>0.004</b>
Пиринач недељно и чешће	0.669 (0.306–1.462)	0.313
Купус недељно и чешће	0.963 (0.417–2.178)	0.909
Карфиол недељно и чешће	1.136 (0.519–2.487)	0.750
Грожђе недељно и чешће	0.654 (0.256–1.674)	0.376
Тестенине недељно и чешће	1.450 (0.713–2.494)	0.305
Свињско месо недељно и чешће	0.643 (0.309–1.341)	0.239
Спанаћ недељно и чешће	0.803 (0.368–1.752)	0.582
Шаргарепа недељно и чешће	0.681 (0.272–1.708)	0.413
<b>Малине недељно и чешће</b>	<b>2.774 (1.201–6.411)</b>	<b>0.017</b>
<b>Вегета недељно и чешће</b>	<b>0.221 (0.088–0.553)</b>	<b>0.001</b>
Живинско месо недељно и чешће	0.644 (0.294–1.397)	0.265
Салата недељно и чешће	1.716 (0.761–3.867)	0.193
Лимун недељно и чешће	1.887 (0.820–4.343)	0.135
Целер недељно и чешће	0.558 (0.279–1.117)	0.100
Телеће и јагњеће месо недељно и чешће	1.932 (0.920–4.057)	0.082
<b>Поморанца недељно и чешће</b>	<b>0.305 (0.127–0.735)</b>	<b>0.008</b>

<b>Сирће недељно и чешће</b>	<b>2.991 (1.363–6.566)</b>	<b>0.006</b>
Риба недељно и чешће	0.864 (0.422–1.768)	0.689
Грејпфрут недељно и чешће	0.381 (0.159–0.914)	0.031
Шунка, кобасице и виршле	1.845 (0.794–4.286)	0.155
Мандарине недељно и чешће	1.194 (0.506–2.815)	0.686
Сланина недељно и чешће	0.543 (0.248–1.187)	0.126
<b>Јабукe недељно и чешће</b>	<b>0.150 (0.049–0.460)</b>	<b>0.001</b>
Конзервирана храна	0.791 (0.363–1.721)	0.554

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија је показала да, када је у питању исхрана, конзумирање банана (OR=3.511 95%CI 1.692–7.282, p=0.001), крушака, (OR=4.436 95%CI 1.645–11.965, p=0.003), кајмака (OR=2.020 95%CI 1.013–4.028, p=0.046), јаја (OR=4.947 95%CI 1.682–14.551, p=0.004), малина (OR=2.774 95%CI 1.201–6.411, p=0.017) и сирћета (OR=2.991 95%CI 1.363–6.566, p=0.006) недељно и чешће повећава ризик од појаве глиома.

Међутим, конзумирање вегете (OR=0.221 95%CI 0.088–0.553, p=0.001), поморанци (OR =0.305 95% CI 0.127–0.735, p=0.008) и јабука (OR=0.221 95%CI 0.049–0.460, p=0.001) недељно и чешће смањује ризик од појаве глиома.

#### **4.12. Утицај свих испитиваних варијабли на појаву глиома**

Наредна табела (Табела 22) настала је тако што је мултиваријантна бинарна логистичка регресија примењена на оне варијабле које су имале статистички значајан утицај на појаву глиома у групама (демографски фактори, социјални статус, породична историја, лична историја, репродуктивни фактори, хемијски и физички фактори, навике и исхрана), при чему је укључена Валдова метода уназад.

**Табела 22. Утицај испитиваних варијабли на појаву глиома**

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
Малигни тумор у породици	3.563 (1.558–8.146)	0.040
Шећерна болест у породици	0.269 (0.108–0.669)	0.005
Алергени	0.070 (0.015–0.429)	0.003
Стрес	6.610 (3.153–13.856)	<0.0005
Конзумирање пива	5.131 (2.722–18.820)	<0.0005
Узимање витамина	0.159 (0.066–0.386)	<0.0005
Телесна тежина	0.966 (0.942–0.991)	0.008
Банане недељно и чешће	3.967 (1.836–8.571)	< 0.0005
Крушке недељно и чешће	5.238 (2.381–11.523)	< 0.0005

Показало се да малигни тумори у породици (OR=3.563 95%CI 1.558–8.146, p=0.040), стрес (OR=6.610 95%CI 3.153–13.856, p<0.0005), конзумирање пива (OR=5.131 95%CI 2.722–18.820, p<0.0005), конзумирање банана недељно и чешће (OR=3.967 95%CI 1.836–8.571, p <0.0005), конзумирање крушака недељно и чешће (OR=5.238 95%CI 2.381–11.523, p<0.0005) повећавају ризик од настанка глиома.

Позитивна породична анамнеза за шећерну болест у породици (OR=0.269 95%CI 0.108–0.669, p=0.005), алергени (OR=0.070 95%CI 0.015–0.429, p=0.003), узимање витамина (OR=0.159 95% CI 0.066–0.386, p<0.0005), и већа телесна тежина (OR=0.966 95%CI 0.942–0.991, p= 0.008) смањују ризик за појаву глиома.

## 5. ДИСКУСИЈА

---

Глиоми су најчешћи примарни тумори мозга. Чине 24,7% свих тумора мозга и 74,6% свих малигних тумора централног нервног система. Глиобластома мултиформе чине већину глиома (55,4%). Резултати нашег истраживања указују да је глиобластома мултиформе најзаступљенији тип глиома (77,1%), док су на другом месту астроцитни типови тумора, а на трећем олигодендроглијални што је у складу са подацима из литературе.

Глиоми су најчешће били локализовани у фронталном режњу (34,2%), потом у темпоралном (25,3%) и паријеталном режњу (10,1%), док су друге локализације биле заступљене у знатно мањим процентима.

Од укупног броја испитаника са глиомом, било је 59 мушкараца и 41 жена. Резултати претходних истраживања сугеришу да се глиоми чешће јављају код мушког пола, међутим резултати наше опсервационе студије нису указали на статистички значајну разлику међу половима. Просечна старост испитаника са глиомом је била 59 година.

Резултати нашег истраживања показали су да су се испитаници студијске и контролне групе статистички значајно разликовали у погледу телесне масе и индекса телесне масе. Наиме, средња вредност телесне масе испитаника студијске групе била је већа од средње вредности телесне масе испитаника контролне групе. Такође, средња вредност индекса телесне масе (ИТМ) испитаника са глиомом била је већа у поређењу са испитаницима контролне групе. Између испитаника две групе није било разлике у погледу телесне висине и телесне масе на рођењу. Епидемиолошке студије које су испитивале везу између гојазности и глиома дале су неконзистентне резултате. Две недавне проспективне кохортне студије су указале да је висина повезана са повећаним ризиком за настанак глиома (204). Резултати једне проспективне кохортне студије, која је обухватила испитанике старости између 50. и 71. године, указали су да гојазност у 18-ој години живота повећава ризик за настанак глиома у каснијем животном добу, док бављење физичком активношћу између 15. и 18. године живота смањује ризик за настанак глиома. Повећан индекс телесне масе, осим гојазности у 35. години, и бављење физичком



активношћу након 18. године живота не представља фактор ризика за настанак глиома (205). Резултати проспективне кохортне студије која је укључила 148 случајева глиома сугерисали су да не постоји значајна веза између индекса телесне масе (ИТМ) и висине и ризика за настанак глиома (164). Сматра се да је физичка активност у ранијем животном добу повезана са мањим ризиком за настанак глиома, што није случај са бављењем физичком активношћу у каснијем животном добу. Резултати једне велике проспективне кохортне студије која је обухватила 340 случајева глиома слажу се са резултатима претходних студија у којима није потврђена веза између ризика за настанак глиома и индекса телесне масе (165). Међутим, једна студија је објавила резултате који сугеришу да са повећањем телесне масе расте ризик за настанак малигнух тумора мозга код мушкараца из Кореје (166) и код жена са Исланда (167). Million Women Study која је обухватила 646 испитаница са глиомом опсервирала је позитивну корелацију између висине и ризика за настанак глиома; ризик се повећава 24% за сваких додатних 10 cm висине (169). NIH-AARP кохортна студија, која је обухватила 480 случајева глиома, показала је да телесна висина одраслих преко 190 cm (у односу на испитанике мање од 160 cm) два пута повећава ризик за настанак глиома (170). У великој проспективној студији, у којој су учествовали ученици из Копенхагена између 1930. и 1986. године, нађено је да је већа висина сваке године између 7. и 13. године повезана са већим ризиком за настанак глиома, нарочито за настанак глиобластома код мушкараца, али не и код жена. Међутим, већи ИТМ између 7. и 13. године живота није повезан са повећаним ризиком за настанак глиома. Опсервирано је да је већа тежина на рођењу повезана са повећаним ризиком за настанак глиома у одраслом добу (168). Резултати мета анализе која је обухватила 16 студија са 3 048 случајева глиома показали су да прекомерна телесна маса и гојазност нису повезани са ризиком за настанак глиома (206). Резултати мета анализе, која је обухватила 14 кохортних и 8 случај контрола студија, показали су да гојазност и ИТМ преко 30 представља фактор ризика за настанак глиома, нарочито код жена (207).

Резултати наше студије показали су да се испитаници студијске и контролне групе статистички значајно разликују у дистрибуцији АБ крвне групе. Наиме, 31% испитаника са глиомом је имао АБ крвну групу, за разлику од испитаника контролне групе у којој је њих 10,5% имало АБ крвну групу. Такође, мултиваријантна анализа је показала да крвна група АБ повећава ризик за настанак глиома 15,5. Ово је прва студија у Србији која је

испитивала дистрибуцију крвних група међу испитаницима са глиомом. Такође, за разлику од претходних истраживања, први пут је показано да АБ крвна група повећава ризик за настанак глиома. Мали број студија у претходном периоду је истраживао везу између крвних група и ризика за настанак глиома. Pears и сарадници су објавили резултате студије, која је обухватила 473 испитаника са астроцитомом, која је указала да је био мањи број пацијената са О крвном групом (208). Резултати студије која је испитивала дистрибуцију крвних група код испитаника са астроцитном лозом глиома указали су, такође, да је мањи број пацијената са О и Б крвном групом (209). Међутим, резултати случај контрола студије која је обухватила 160 испитаника са глиомом и исти број контрола показали су да нема разлике у дистрибуцији крвних група између ове две групе (210). Резултати Stranga и сарадника указали су да је било више пацијената мушког пола са А крвном групом (211). У студији у којој је испитивана дистрибуција крвних група код 112 испитаника са примарним тумором централног нервног система, показано је да је најзаступљенија Б крвна група (56,2%) (212). У турској популацији најчешћа крвна група код пацијента са глиобластомом мултиформе била је А крвна група (213). Такође, студија у Јордану објавила је исте резултате. Наиме, код пацијената са глиобластомом мултоформе најзаступљенија је била А крвна група (214).

Између испитаника са глиомом и испитаника контролне групе није било разлике у нивоу образовања и запослености. Међутим, средња вредност година школе испитаника са глиомом била је мања у односу на испитанике контролне групе. Резултати су показали да се глиоми чешће јављају код испитаника чији родитељи немају основно образовање. До сада није било студија које су испитивале везу између нивоа образовања родитеља и ризика за настанак глиома. Досадашња истраживања сугеришу да виши социоекономски статус повећава ризик за настанак глиома, при чему је једно од објашњења чешће коришћење мобилних телефона и виши ИТМ (215).

Резултати нашег истраживања указују да је позитивна породична анамнеза за малигне туморе повезана са повећаним ризиком за настанак глиома. Према нашим подацима, малигни тумори у породици повећавају ризик за настанак глиома око 2 пута. Наши резултати су у складу да са резултатима претходних истраживања. Резултати једне студије указују да је ризик за настанак глиома повећан најмање два пута код испитаника са историјом карцинома желуца, простате и Ходчкиновог лимфома у првом степену сродства. Такође, ризик за настанак глиома је најмање два пута повећан код испитаника старости између 18. и 49. година који имају породичну историју карцинома колона. Ризик

за настанак глиома је повећан код испитаника који имају два или више чланова породице са карциномом (216,217,218). Повећан ризик за настанак глиома регистрован је међу испитаницима који имају породичну историју бенигнух тумора мозга (219). Међутим, резултати наше студије нису потврдили ове резултате. Испитаници који имају глиом у првом степену сродства имају два пута већи ризик за настанак ове болести у Утах популационом канцер регистру, 1,6 пута већи ризик према подацима исландског регистра за канцер и 1,7 пута већи ризик према подацима шведског регистра за канцер (220). Испитаници који имају глиом имају два пута већи ризик за настанак карцинома желуца. Ризик за настанак оба тумора, карцинома колоне и глиома, је повећан код носилаца генских алтерација ДНА репарирајућег система (хередитарни неполипозни колон канцер синдром) и вероватно у мутацијама *adenomatous polyposis coli gene* (221). Резултати неколико студија сугеришу да је ризик за настанак глиома повећан код испитаника са позитивном породичном анамнезом за карцином простате (222). Повећан ризик за настанак глиома није обсервиран међу испитаницима са породичном историјом меланома, карцинома панкреаса, дојке, ендометријума и штитне жлезде (223). Упркос томе што резултати наше студије сугеришу на повећан ризик за настанак глиома код испитаника са породичном историјом карцинома, недостатак ове студије је сувише мали узорак да би се утврдило која врста карцинома повећава ризик за настанак глиома.

Резултати наше студије сугеришу да је позитивна породична анамнеза за шећерну болест у инверзној вези са настанком глиома. Наиме, испитаници који у својој породичној анамнези имају шећерну болест имају смањен ризик за настанак глиома. Међутим, у нашој студији није опсервирана значајна веза између шећерне болести у личној историји и ризика за настанак глиома. Наши резултати нису у складу са резултатима претходних студија који сугеришу да су хипергликемија или претходна историја шећерне болести у личној историји у инверзној вези са ризиком за настанком глиома. Резултати студије која је укључила 962 глиома сугеришу да је ризик за настанак глиома смањен за 42% код испитаника који су у својој личној анамнези имају шећерну болест. Инверзна веза између ризика за настанак глиома и шећерне болести је израженија међу испитаницима који имају ИТМ између 18.5 и 24.9 (57). Резултати мета анализе која је укључила 580 000 испитаника из 7 случај контрола студија и 4 кохортне студије сугеришу да је ризик за настанак глиома значајно смањен код испитаника који имају дијабетес. Инверзна повезаност је израженија код испитаника мушког пола и код припадника Кавкаске расе (58). У студији у којој је анализирано 2005 случајева са глиомом и 20050 контрола

евидентирано је да дијабетес смањује ризик за настанак глиома, нарочито глиобластома мултиформе. Смањење ризика је нарочито изражено код мушкараца са глиобластомом који имају дугогодишњу шећерну болест са лошом гликорегулацијом. Међутим, у овој студији није пронађена значајна веза између ризика за настанак глиома и коришћења метформина, препарата сулфонилуреје или инсулина (59).

Резултати наше студије сугеришу да су испитаници контролне групе имали чешће кардиоваскуларне болести како у својој личној, тако и у породичној анамнези. Такође, мултиваријантна анализа је показала да кардиоваскуларне болести у породичној анамнези смањују ризик за настанак глиома. Обзиром на мали узорак, нису детаљно анализирани поједине врсте кардиоваскуларних болести и њихов утицај на настанак глиома. До сада није било већих истраживања која су испитивала везу између кардиоваскуларних болести и ризика за настанак глиома. Резултати једне студије сугеришу да је преваленца хипертензије и других кардиоваскуларних болести већа код испитаника са глиомом старости преко 45 година, док је преваленца болести периферних крвних судова мања код испитаника са глиомом. Међутим, преваленца хипертензије код испитаника са глиомом је нижа у односу на генералну популацију (224).

Испитаници студијске и контролне групе су се статистички значајно разликовали у присуству стреса у последњих годину дана пре појаве болести. Мултиваријантна анализа је показала да стрес повећава ризик за настанак глиома 3 пута. До сада није било студија које су испитивале утицај стреса на појаву глиома.

Резултати наше опсервационе студије сугеришу на инверзну повезаност између алергија и ризика за настанак глиома. Наиме, присуство алергије смањује ризик за настанак глиома за око 5 пута. Наши резултати су у складу са резултатима других студија, који, такође, указују на инверзну повезаност између алергија и глиома. Ризик за настанак глиома је значајно смањен код људи који болују од астме, екцема, алергијског ринитиса и других типова алергије, при чему нису опсервиране разлике између појединих патохистолошких типова глиома. Смањен ризик за настанак малигнитета код људи који имају неку врсту алергије опсервиран је код неколико других типова карцинома, као што је карцином панкреаса и леукемија.

Сматра се да је за развој атопије одговорно рано излагање организма инфекцијама (225). Све врсте атопијских болести одликују се продукцијом Th2 цитокина IL4 и IL13. Ген, чији је полиморфизан повезан са повећаним ризиком за настанак астме, који кодира ланац за IL4 рецептор заједнички је за IL4 и IL13 сигнални пут. Постоје подаци који сугеришу да

је овај полморфизам повезан са смањеним ризиком за настанак глиома. Th2 цитокини делују као неуропротектори регулишући хуморални имунитет, тј. стимулишући Б лимфоците на производњу антитела (226). Wiemels и сарадници су пронашли да је алергија на млеко, орахе и полен чешћа код пацијената са глиомом него у контролној групи (227). Студија McCarthy-ја и сарадника, која је обухватила 419 испитаника са глиомом и 612 контрола, сугерише да је ризик за настанак глиома инверзно повезан са било којим типом алергије: сезонска алергија, алергија на лекове, алергија на храну и животиње. Такође, ризик за настанак глиома се смањивао са повећањем броја алергија у личној историји, док није нађена веза између година када се први пут јавила алергија и ризика за настанак глиома (228). Међутим, резултати једне претходне студије сугеришу да се ризик за настанак глиома више смањује ако испитанци имају алергију у тренутку испитивања (229). Такође, резултати друге студије су указали да је смањење ризика за настанак глиома ограничено на испитанике који тренутно имају било коју алергијску болест, изузев астме (230). Недавне епидемиолошке студије су показале да испитаници са глиомом имају 1,5 до 4 пута мање алергија у поређењу са контролном групом. Резултати мета анализе сугеришу на инверзну везу између глиома и атопије: ризик за настанак глиома је за 40% мањи код испитаника који имају историју алергије, за 30% мањи код испитаника који имају историју екцема и за 30% мањи код оних који имају историју астме (231). Мета анализа која је обухватила 9986 случајева глиома и 118950 контрола указала је да алергијске болести значајно смањују ризик за настанак глиома (232). Резултати недавне епидемиолошке случај контрола студије, која је обухватила 4533 случаја глиома и 4171 контроле, сугеришу да испитаници, који у својој историји имају податак о респираторној алергији, имају за 30% мањи ризик за настанак глиома у поређењу са здравим испитаницима. Слични резултати добијени су и за испитанике који су у својој личној историји имали астму или екцем (233). Инверзна веза између ризика за настанак глиома и алергија може бити узрокована супресијом имуног система самим тумором. Познато је да испитаници са глиомом имају супримиран имуни систем у смислу одложеног имунолошког одговора, поседују мали број циркулишућих Т лимфоцита, мањи број антитела и поремећену цитотоксичност Т лимфоцита (234).

Епидемиолошке студије које су испитивале везу између коришћења антихистаминика и ризика за настанак глиома дале су неконзистентне резултате. Резултати недавне случај контрола студије сугеришу да је редовна примена антихистаминика код испитаника са историјом астме или алергије повезана са повећаним

ризиком за настанак глиома. Такође, резултати ове студије сугеришу да позитивна лична анамнеза за богиње код испитаника који немају историју алергија или астми има снажно протективно дејство на настанак глиома (235).

Резултати наше студије сугеришу да инфекција херпес симплекс вирусом смањује ризик за настанак глиома. Наш резултат је у складу са резултатима других студија. Резултати епидемиолошких студија, које су испитивале везу између инфекција неуротропним вирусима и ризика за настанак глиома, указали су да претходне инфекције вирусима имају протективно дејство на настанак глиома. Цитомегаловирус (CMV) је присутан код већине глиома и неке његове биолошке карактеристике сугеришу да можда суделује у малигном фентипу. С друге стране, запажено је да је ниво IgG антитела на варичела зостер вирус (VZV) значајно нижи код испитаника са глиомом у поређењу са испитаницима контролне групе. Природа протективног дејства антитела на VZV још увек није јасна. Недавна студија је показала да VZV може да инфицира ћелије глиома повећавајући на тај начин цитотоксичност Т лимфоцита. Резултати појединачних серолошких студија за четири неуротропна вируса: херпес симплекс вирус (HSV), CMV, Ебштајн Бар вирус (EBV), VZV указују да је једино ниво антитела на VZV у значајној инверзној вези са ризиком за настанак глиома, што је потврдила и недавна студија (236,237,238).

Бројне епидемиолошке студије испитивале су везу између репродуктивних фактора и ризика за настанак глиома. У складу са претходним истраживањима и у нашој студији испитивали смо следеће параметре: старост у време прве менструације, године менопаузе, редовност менструације, број трудноћа, број порођаја, дужину дојења и коришћење оралних контрацептивних средстава.

Резултати наше опсервационе студије нису указали на везу између година менархе и ризика за настанак глиома. Просечна старост испитаница са глиомом и испитаница контролне групе за време менархе била је око 13 година. Међутим, епидемиолошке студије које су обухватиле већи број испитаница сугеришу да су старије године менархе повезане са повећаним ризиком за настанак глиома. Резултати случај контрола студије (342 случаја глиома и 527 контрола) указују да је ризик за настанак глиома 1,6 пута већи код жена које су имале менарху у 14. години и касније (239). Студија која је испитивала везу између 5 репродуктивних фактора и ризика за настанак глиома код жена обухватила је 357 жена са глиомом и 822 контроле. Резултати ове студије сугеришу да је старије

животно доба прве менструације повезано са повећаним ризиком за настанак глиома. У поређењу са женама које су имале прву менструацију пре 12. године, жене које су имале менструацију између 12. и 13. године имају 1,7 пута већи ризик за настанак глиома, док жене које су имале прву менструацију после 14. године имају 1,9 пута већи ризик за настанак глиома (240). У мета анализи, која је обухватила шест случај контрола студија, опсервирано је да су старије године менархе повезане са повећаним ризиком за настанак глиома за 40% (241). Две проспективне кохортне студије су потврдиле резултате претходне мета анализе. У студији Sabat-а и сарадника, аутори су објавили значајну везу између глиома и менархе у 15. години живота и касније у поређењу са женама које су имале прву менструацију у 12. години живота и раније (242). У другој проспективној анализи која је заснована на канадској националној скрининг студији, која је укључила скоро 90 000 жена међу којима је идентификовано 120 испитаница са глиомом, старије године менархе су повезане са повећаним ризиком за настанак глиома (81). У мултисистемској анализи је опсервирано да менарха након 15. године живота повећава ризик за настанак глиома у поређењу са испитаницама које су прву менструацију добиле пре 12. године (243).

Резултати наше студије нису указали на значајну везу између година постменопаузалног статуса и ризика за настанак глиома, што је у складу са резултатима других студија.

Резултати наше случај контрола студије су показали да жене које су имале више од два порођаја имају мањи ризик за настанак глиома. Према подацима из литературе, не постоје докази који подржавају везу између трудноће и ризика за настанак глиома. Популациона случај контрола студија у Немачкој није потврдила везу између броја трудноћа и ризика за настанак глиома (244). Друге две случај контрола студије су указале на могуће протективно дејство код жена које су рађале, мада је оно изражено само у пременопаузалном периоду. Резултати једне студије сугеришу на гранично повећан ризик код жена које никада нису рађале, мада то друге студије нису потврдиле (245). Резултати популационе случај контрола студије, која је обухватила 626 испитаница са глиомом и 1774 испитанице контролне групе, указују да су жене које су биле трудне имале гранично мањи ризик у поређењу са женама које нису рађале, док је запажен значајан тренд смањења ризика са повећањем броја трудноћа. Такође, жене које су се породиле први пут након 35. године имале су већи ризик за настанак глиома у поређењу са женама које су се први пут породиле пре 20. године (246). Што се тиче старости приликом првог порођаја,

результати једне случај контрола студије сугеришу на инверзну повезаност између ризика за настанак глиома и порођаја у ранијем животном добу у поређењу са женама које никада нису рађале.

У нашој студији, статистички значајна разлика опсервирана је у дужини дојења између испитаница са глиомом и испитаница контролне групе. Дужина дојења испитаница са глиомом је била дужа у поређењу са дужином дојења испитаница контролне групе. Мултиваријантна анализа је показала да дуже дојење повећава ризик за настанак глиома. Наши резултати су у складу са резултатима претходних истраживања. Резултати студије Nuanga и сарадника указали су да су испитанице са глиомом чешће дојиле децу дуже од 18 месеци у поређењу са испитаницама контролне групе (239). Резултати једне случај контрола студије су показали да дојење преко 36 месеци повећава ризик за настанак глиома у пређењу са дојењем краћим од три месеца (246).

Примена оралних контрацептивних лекова није повезана са ризиком за настанак глиома, резултат је нашег истраживања. Резултати других епидемиолошких студија били су неконзистентни. Неколико случај контрола студија је опсервирало инверзну везу између употребе оралних контрацептива и ризика за настанак глиома (247,248). Међутим, проспективне студије нису пронашле везу између примене егзогених хормона и ризика за настанак глиома (242, 79). Мултисистемска анализа, која је обухватила 968 испитаница са глиомом и 1322 испитанице контролне групе, указала је да дуготрајна примена оралних контрацептивних средстава (преко 10 година) у поређењу са женама које никада нису користиле орална контрацептивна средства смањује ризик за настанак глиома (243).

Резултати наше студије сугеришу да изложеност пестицидима не представља ризик за настанак глиома. Кохортна студија из Шведске сугерише на позитивну везу између ризика за настанак глиома и појединих професија као што су: пољопривредници, шумари и радници у хортикултури. Међутим, професионална изложеност пестицидима није повезана са повећаним ризиком за настанак глиома (92). Међутим, резултати случај контрола студије из Италије указали су на четири пута повећан ризик за настанак глиома међу пољопривредницима који су изложени инсектицидима и фунгицидима, односно три пута повећан ризик код оних који су изложени хербицидима (91). Резултати студије Upper Midwest Health Study која је обухватила 341 испитаницу са глиомом и 528 испитаница контролне групе указали су на повећан ризик за настанак глиома код употребе карбамата, али овај ризик није статистички значајан. Такође, није опсервирана веза између ризика за



настанак глиома и 12 других врста пестицида (95). Lee и сарадници су објавили резултате случај контрола студије у Небраски која је укључила 251-ог испитаника са глиомом и 498 испитаника контролне групе. Међу мушкарцима, који живе на фарми или се баве пољопривредом, опсервиран је значајно повећан ризик за настанак глиома. Статистички значајна веза опсервирана је између употребе следећих хербицида: метрибузин, паракват и инсектицида буфенкарба. Међутим, ова веза није уочена код жена (96). Резултати студије која је испитивала ризик за настанак глиома и менингеома и изложености пестицидима, а која је обухватила 462 испитаника са глиомом, 195 испитаника са менингеомом и 765 испитаника контролне групе нису указали на везу између изложености хербицидима и инсектицидима и ризика за настанак глиома како код мушкараца, тако и код жена (93).

Резултати случај контрола студије која је обухватила 798 испитаника са патохистолошки потврђеним примарним интракранијалним глиомом и 1175 испитаника контролне групе нису пронашли везу између коришћења пестицида и ризика за настанак глиома код људи који се баве пољопривредом. Међутим, уочено је да изложеност кућним и баштенским пестицидима смањује ризик за настанак глиома (94).

Резултати наше студије показали су да су испитаници контролне групе чешће користили фарбе за косу у поређењу са испитаницима глиомом. Такође, просечно време фарбања пацијената контролне групе било је дуже у поређењу са испитаницима студијске групе. Наши резултати су у супротности са резултатима других студија. Alketrues и сарадници су први објавили да нема статистички значајне повезаности између сталног фарбања и ризика за настанак глиома (100). Међутим, Heineman и сарадници су утврдили да је ризик повећан код жена које користе сталне фарбе за косу, али не и код оних које користе преливе. Такође, опсервиран је повећан ризик за настанак глиома код жена које се фарбају у браон боју (98). Такође, Bluhm и сарадници су потврдили ову хипотезу, тј. повремено коришћење полутрајних и привремених фарби није повезано са ризиком за настанак глиома. Већи ризик опсервиран је код жена које су користиле смеђу боју дуже од двадесет година и црвену боју за косу мање од 10 година (99). Резултати мета анализе, која је обухватила 6 студија у периоду од 1986. до 2009. године, нису указали на ризик за настанак глиома у зависности од употребе било које врсте фарбе за косу (101).

Резултати наше студије сугеришу да нема статистички значајне разлике између испитиваних група у коришћењу статина. Резултати претходних истраживања, углавном,

сугеришу да примена статина смањује ризик за настанак глиома. Прва студија која је испитивала везу између коришћења статина и ризика за настанак глиома обухватила је 458 испитаника са глиомом и 353 испитаника контролне групе. Резултати су указали да употреба симвастатина и ловастина дуже од шест месеци смањује ризик за настанак глиома, као и да се тај ризик смањује са дужом употребом статина (>120 месеци). Резултати за употребу ровастатина, аторвастатина и правастатина нису били статистички значајни (249). Студија Gaista и сарадника, која је обухватила 2656 испитаника са глиомом и 18480 испитаника контролне групе, указала је да дуготрајна употреба статина смањује ризик за настанак глиома. Ефекат дуготрајне примене статина је израженији код жена и мушкараца млађих од 60 година у поређењу са женама и мушкарцима старијим од 60 година (250). Резултати последње опсервационе студије у Енглеској која је обухватила 2469 испитаника са глиомом и 24690 испитаника контролне групе нису подржали резултате претходних студија о вези између употребе статина и ризика за настанак глиома (251).

Резултати нашег истраживања сугеришу да постоји статистички значајна разлика у коришћењу антихипертензива између испитиваних група. Наиме, испитаници контролне групе су чешће користили антихипертензиве за разлику од испитаника студијске групе. Такође, даљом анализом примене појединих врста антихипертензива нађено је да АЦЕ инхибиторе више користе испитаници са глиомом. Подаци из литературе о примени антихипертензива и ризика за настанак глиома су ограничени. Резултати студије која је укључила 306 испитаника са глиомом и 1108 испитаника контролне групе, указали су на повећан ризик за настанак глиома код испитаника који су користили било који антихипертензивни лек. Такође, повећан ризик је опсервиран код пацијената који су имали кумулативну дозу антихипертензива >180 мг, у поређењу са онима код којих је била кумулативна доза мања од 180 мг. Даљом анализом појединачне употребе антихипертензива није нађена статистички значајна разлика (252).

У нашој студији није опсервирана веза између употребе антихистаминика и ризика за настанак глиома. У једној мултинационалној студији резултати су указали да је коришћење антихистаминика повезано са 30% мањим ризиком за настанак глиома (111). Резултати студије у Енглеској указали су на несигнификантно смањење ризика за настанак глиома код људи који су користили антихистаминике за лечење алергијског ринитиса и коњуктивитиса (112). Такође, резултати сродне студије су указали да примена антихистаминика код пацијената који имају алергију смањује ризик за настанак глиома за

22%. У овој студији 51% контрола је користило антихистаминике, у поређењу са 48% случајева (113). Међутим, резултати једне студије која је укључила 325 глиома и 600 контрола су показали да је дуготрајна употреба антихистаминика код испитаника који имају историју астме или алергије повезана са повећањем ризика за настанак глиома за 3,5 пута (114). Amirian и сарадници су објавили резултате случај контрола студије која је обухватила 362 испитаника са патохистолошки потврђеним глиомом и 462 испитаника контролне групе. Ови резултати сугеришу да је коришћење антихистаминика повезано са ризиком за настанак глиома код пацијената са позитивном историјом за алергијске болести (115). Резултати студије која је обухватила 1339 испитаника са глиомом и 1534 испитаника контролне групе указују да коришћење антихистаминика повећава ризик за настанак глиома за 64%. Међу испитаницима који су у својој личној анамнези имали историју астме или алергије и који су користили антихистаминике дуже од 10 година, запажено је да коришћење истих повећава ризик за настанак анапластичних тумора за 2,94 пута (116).

У нашој студији није било разлике у коришћењу аспирина између испитаника студијске и испитаника контролне групе. Резултати других студија указују на инверзну повезаност између примене аспирина и ризика за настанак глиома. Резултати случај контрола студије која је обухватила 236 испитаника са глиобластомом мултиформе и 401-ог испитаника контролне групе, а који су користили нестероидне антиинфламаторне лекове (апсирин, бруфен и напроксен) сугеришу на инверзну повезаност између NSAID и GMB (117). Такође, резултати студије која је обухватила 325 испитаника са глиомом и 600 испитаника контролне групе сугеришу да употреба нестероидних антиинфламаторних лекова смањује ризик за настанак глиома за 33% (118). Scheurer и сарадници су објавили да примена нестероидних антиинфламаторних лекова мање од 10 година има протективно дејство, тј. смањује ризик за настанак глиома, нарочито глиобластома мултиформе (119). Проспективна кохортна студија (National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study) која је испитивала везу између коришћења NSAID и ризика за настанак глиома обухватила је 341-ог испитаника са глиомом (264 глиобластома). Резултати ове студије нису подржали везу између регуларне примене аспирина (више од 2 пута недељно) и ризика за настанак глиома и глиобластома у поређењу са испитаницима који не користе апсирин (120). Резултати случај контрола студије која је обухватила 517 случајева и 400 контрола сугеришу да је дуготрајна примена NSAID (>120 месеци више од 2 пута недељно) у инверзној вези са ризиком за настанак глиома (121). Gaist и сарадници, у

студији која је обухватила 2688 глиома и 18848 контрола, су објавили да дуготрајна примена ниских доза аспирина смањује ризик за настанак глиома (122). Резултати случај контрола студије која је обухватила 5052 глиома и 42678 контрола нису опсервирани везу између NSAID и ризика за настанак глиома (123). Такође, резултати мета анализе нису подржали везу између примене NSAID и ризика за настанак глиома (124).

Резултати нашег истраживања сугеришу да не постоји статистички значајна разлика у погледу изложености зрачењу на радном месту, изложености зрачењу у дијагностичке сврхе, као ни у погледу коришћења мобилних телефона између испитиваних група. Једна од најактивнијих организација која објављује студије о коришћењу мобилних телефона је Interphone Group која функционише под покровитељством IARC. Ова студија је укључила 2708 испитаника са глиомом и 2409 испитаника са менингеомом из 13 земаља. Резултати ове студије нису пронашли везу ни између глиома ни између менингеома и коришћења мобилних телефона, чак ни након 10 година употребе истих. Студија Interphone Group је пронашла једино већи ризик за настанак глиома у темпоралном лобусу и то за оне испитанике који су пријавили понављано коришћење мобилног телефона на истој страни. OR је био 0.81 за оне испитанике који су користили мобилни телефон најмање једном недељно у последњих шест месеци, док је OR био 1.40 у групи испитаника који су користили мобилни телефон више од 1640 пута. Резултати које је објавила Интерфон студија били су великој мери контрардикторни (126). Резултати једне студије сугеришу да се ризик за настанак глиома повећава код испитаника који мобилни телефон користе дуже од десет година и процењено је да је тај ризик већи код људи који су почели да користе мобилни телефон пре двадесете године (127). Друга студија, коју је радио исти аутор, указала је на већи ризик код испитаника који користе мобилни телефон више од 2000 сати (128). Сматра се да латентни период од 10 година представља фактор ризика за настанак глиома (129). Резултати кохортне студије која је објављена у Данској 2011. године сугеришу да коришћење мобилних телефона није повезано са ризиком за настанак глиома (130). На састанку IARC групе, на којој је учествовало 30 научника, закључено је да радиофреквентни електромагнетни таласи представљају потенцијални фактор ризика за настанак глиома (253).

Резултати нашег истраживања су показали да није било статистички значајне разлике у дистрибуцији пушења између студијске и контролне групе, броју попушених цигарета дневно како код пушача, тако и код бивших пушача. Међутим, евидентирано је

да су испитаници контролне групе, како пушачи тако и бивши пушачи, имали дужи пушачки стаж. Бројне епидемиолошке студије су испитивале везу између пушења и ризика за настанак глиома, али су резултати били контрадикторни. Резултати мета анализе, која је обухватила 17 случај контрола студија до 2008. године, показали су да пушење није повезано са повећаним ризиком за настанак глиома. Такође, ова мета анализа је показала да пушачи немају повећан ризик за настанак глиома у поређењу са бившим пушачима (137). Међутим, резултати две студије сугеришу на могућу везу између пушења и ризика за настанак глиома. Efirid и сарадници су објавили резултате кохортне студије у Калифорнији, који су резултат 21-годишњег праћења 130 пацијената са глиомом. Они су указали на повећан ризик за настанак глиома код жена које су пушиле више од једне пакле цигарета дневно. Такође, жене бивши пушачи имају већи ризик у поређењу са садашњим пушачима (135). Silvera и сарадници сугеришу на повећан ризик за настанак глиома код жена бивших пушача у поређењу са женама непушачима. Такође, ризик за настанак глиома је већи код жена које су престале да пуше пре мање од 10 година (136). Постоји неколико претпоставки које објашњавају могућу везу између повећаног ризика за настанак глиома код жена у поређењу са мушкарцима. Прво, неколико студија на животињама је показало да пушење повећава ниво полних хормона који промовишу туморску прогресију. Друго, у појединим студијама је опсервирано да је ризик од карцинома који су повезани са пушењем (као што су карцином једњака, плућа и усне дупље) већи код жена него код мушкараца. Треће, жене су подложније карциногенима из цигарета због веће фреквенце мутација гена p53 и K-RAS, који повећавају ниво карциногених продуката у оболелом ткиву повећавајући експресију ензима фамилије P450, смањујући капацитете ДНА репарације и можда индукујући настанак глиома (254). Последња мета анализа која је истраживала везу између пушења и ризика за настанак глиома обухватила је 19 случај контрола и 6 кохортних студија. Резултати ове мета анализе указују на значајно повећање ризика за настанак глиома код пушача у поређењу са људима који никада нису пушили. Такође, ови резултати су показали да је овај ризик повећан међу становницима Азије и Аустралије, док је смањен међу становницима Европе. У овој студији утврђено је да нема разлике међу половима. Ова мета анализа је испитивала везу између састава цигарета и ризика за настанак глиома, при чему су резултати показали да нема разлике између ризика за настанак глиома и врсте цигарета. Објављени су различити резултати о ризику за настанак глиома и година почетка пушења. У овој мета анализи упоређивани су пушачи који су почели да пуше пре

20-те године живота и после 20-те године при чему су добијени следећи резултати: збирни резултати су указали да је ризик за настанак глиома већи код оних који су почели да пуше после двадесете године живота у поређењу са онима који су били млађи. Такође, у овој мета анализи анализирани су и други параметри као што су: трајање пушења, интензитет пушења и број попушених цигарета годишње по методу Grenland и сарадници. Ови резултати указали су на линеарни тренд између пушења и ризика за настанак глиома, тј, ризик за настанак глиома се повећава са бројем попушених цигарета дневно. Показано је да не постоји инверзна или позитивна веза између времена престанка пушења и ризика за настанак глиома (134). Резултати случај контрола студије у Кини која је обухватила 4556 испитаника са глиомом и 9112 испитаника контролне групе показали су да пушење повећава ризик за настанак глиома у кинеској популацији (255). Резултати случај контрола студије која је обухватила 166 случајева глиома указали су на повећан ризик за настанак глиома код мушкараца са нижим нивоом образовања у поређењу са смањењем ризика код жена са високим нивоом образовања (256). Резултати последње мета анализе, која је обухватила 17 случај контрола студија и учешће 2,3 милиона испитаника, сугеришу да не постоји значајна веза између ризика за настанак глиома и пушења (138). Резултати проспективне кохортне студије нису указали на везу између пушачког стажа, броја попушених цигарета, година почетка пушења и ризика за настанак глиома код мушкараца и жена (139). Резултати студије сугеришу да бивши пушачи имају већи ризик за настанак глиома у поређењу са садашњим пушачима. Такође, запажена је инверзна повезаност између пушача који су престали да пуше пре 10 и више година у поређењу са онима који су престали да пуше пре мање од 10 година.

Према нашим сазнањима, није било разлике у броју испитаника који су се изјаснили да конзумирају алкохол између студијске и контролне групе. Међутим, наша студија је показала да је конзумирање пива повећава ризик за настанак глиома. Такође, испитаници студијске групе имали су већи просечан број опијања на месечном нивоу у поређењу са контролном групом. Резултати кохортне студије у Мелбурну, која је укључила 39444 испитаника са 67 глиобластома, са 15-годишњим праћењем, сугеришу да је конзумирање алкохола и ризик за настанак глиома дозно зависно; тј. конзумирање више од 10 g алкохола дневно повећава ризика за настанак глиобластома за 16%. Такође, показано је да су они који су конзумирали алкохол имали три пута већи ризик у поређењима са онима који нису пили (143). Резултати највеће случај контрола студије, а која је испитивала везу између конзумирања алкохола и ризика за настанак глиома са 416

случајева глиома, нису потврдили ову везу (146). С друге стране, две студије које су обухватиле мање од 150 испитаника са глиомом, сугерисале су да конзумирање вина (146), односно конзумирање пива (145) повећава ризик за настанак глиома.

Проспективна кохортна студија, која је резултат 10.5 годишењег праћења 492 испитаника мушког пола са глиомом и 212 жена са глиомом, указала је да конзумирање веће количине алкохола, нарочито пива, смањује ризик за настанак глиома, посебно код мушкараца (>2 пића дневно у поређењу са <1 пићем недељно) (257).

Резултати нашег истраживања сугеришу да конзумирање кафе и чаја није повезано са ризиком за настанак глиома. Међутим, евидентирано је постоји статистички значајна разлика у броју попијених шољица кафе дневно између оболелих од глиома и контролне групе. Конзумирање већег броја шољица кафе дневно повећава ризик за настанак глиома. Наши резултати су у супротности са резултатима других студија које указују или на инверзну повезаност између конзумирања кафе и ризика за настанак глиома или на недостатак те повезаности. Резултати три проспективне кохортне студије, које су обухватиле 335 испитаника са глиомом, указале су да је конзумирање пет или више шољица кафе дневно повезано са смањењем ризика за настанак глиома. Инверзна, мада слабија веза је пронађена између конзумирања кафе, кафе напитака, чаја, газираних пића и ризика за настанак глиома. Такође, није опсервирана веза између конзумирања кафе без кофеина и ризика за настанак глиома. Код мушкараца је запажена статистички значајна инверзна веза између конзумирања кафе и ризика за настанак глиома. Резултати ових студија су указали да конзумирање пића са кофеином, укључујући кафу и чај, може да смањи ризик за настанак глиома (149). Друга проспективна студија, Michaud и сарадника обухватила је 343 испитаника са глиомом. Ово истраживање није показало никакву везу између укупног уноса кафе и чаја, чаја или кафе и ризика за настанак глиома. Међутим, опсервирано је статистички значајна инверзна повезаност између укупног уноса кафе и чаја (>100 мл) и ризика за настанак глиома у поређењу са уносом мањим од 100 мл. Запажена је јача инверзна веза између конзумирања кофеинских деривата и ризика за настанак глиома код мушкараца (150). Резултати треће проспективне кохортне студије (NIH-AARP Diet and Health Study) која је обухватила 904 испитаника са глиомом указују да постоји гранична инверзна веза између конзумирања кофеина и ризика за настанак глиома. Такође, нису пронађени докази који би потврдили дозно-зависну везу између укупног уноса кофеина или кофеинских деривата и ризика за настанак глиома

(153). Међутим, у две случаја контрола студије није уочена веза између конзумирања кафе (154) и чаја (156) и ризика за настанак глиома. У другој случај контрола студији, која је обухватила жене из Лос Анђелса, укупан унос кафе, чаја и кока коле је инверзно повезан са ризиком за настанак глиома (151). Инверзну повезаност између „кофеинских“ пића и ризика за настанак глиома код жена потврдили су и резултати случај контрола студије из Мелбурна (152). Међутим, резултати случај контрола студије из Сан Франциска нису указали на повезаност између конзумирања кафе, чаја и кофеинских деривата и ризика за настанак глиома (156). Резултати последње мета анализе која је обухватила 4 кохортне и 2 случај контрола студије са 2100 случајева глиома сугеришу недостатак повезаности између конзумирања кафе и ризика за настанак глиома, и ако постоји тај ризик, он није статистички значајан (157).

Испитаници са глиомом су чешће конзумирали недељно телеће и јагњеће месо, као и конзервирану храну у поређењу са испитаницима контролне групе сугерише наша студија. Такође, испитаници студијске групе су чешће конзумирали јаја недељно у поређењу са испитаницима контролне групе. Мултиваријантна анализа је показала да конзумирање јаја недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома. У претходним истраживањима, посебна пажња посвећена је вези између конзумирања меса и ризика за настанак глиома. Већина резултата о вези између потрошње меса и ризика за настанак глиома потиче из случај контрола студија, док су резултати из кохортних студија веома ретки. Резултати неколико случај контрола студија указују на везу између уноса укупне количине меса, сухомеснатих производа, месних прерађевина и ризика за настанак глиома (177,178). Међутим, у међународној случај контрола студији, која је је обухватила резултате из осам студијских центара из 6 земаља, нађени су гранични резултати о вези између уноса црвеног меса и ризика за настанак глиома (259). Резултати мета анализе, која је обухватила 6 опсервационих студија, указали су да је ризик за настанак глиома за 48% повећан код пацијента који су конзумирали сушено месо. Аутори мета анализе сугеришу да је конзумирање сушеног меса заједно са нитрозоједињењима повезано са повећаним ризиком за настанак глиома (179). Поред тога, резултати две велике кохортне студије објављене након 2003.године показали су да нема значајне везе између конзумирања црвеног меса и месних прерађевина и ризика за настанак глиома (260,261). Резултати једне мета анализе која је обухватила 14 студија (укључујући 3641 испитаника који су конзумирали прерађено месо и 3 студије које су укључиле 1156 испитаника са глиомом који су конзумирали црвено месо) указали су да је ризик за настанак глиома



повећан код људи који конзумирају месне прерађевине. Овај ризик опсервиран је у случај контрола студијама, али не и у кохортним (180). У последњој мета анализи анализирана је веза између уноса црвеног меса (сировог, месних прерађевина и укупан унос) и ризика за настанак глиома. Резултати случај контрола студија су указали на значајну везу између уноса необрађеног црвеног меса и ризика за настанак глиома. Међутим, резултати кохортних студија указали су да укупан унос црвеног меса, било прерађеног или непрерађеног није повезан са ризиком за настанак глиома (181). Резултати једне студије указали су на позитивну везу између конзумирања црвеног меса и ризика за настанак глиома (182). Резултати једне случај контрола студије сугеришу на повећан ризик за настанак глиома код људи који више конзумирају свињско месо и прерађевине од свињског меса (укључујући сланину, шунку и кобасицу) у поређењу са људима који никада не конзумирају ове врсте намирница (262).

Испитаници са глиомом су чешће конзумирали зелену салату и кромпир у поређењу са испитаницима контролне групе показало је наше истраживање. У нашој студији, мултиваријанта анализа је показала да конзумирање крушака, банана и малина недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома, док конзумирање јабука и поморанци недељно и чешће смањује ризик за настанак глиома. Неколико претходних студија је испитивало везу између конзумирања поврћа и воћа и ризика за настанак глиома. Претпоставља се да поврће из породице купуса (купус, броколи, карфиол) игра улогу у етиологији глиома. Резултати експерименталних студија су показали да поврће из породице купуса садржи неколико једињења, нпр. изотијоцијанат сулфорапан који стимулише метаболизам лекова и других ксенобиотика код људи (263,264,265). Веома мали број претходних епидемиолошких студија је објавило резултате о утицају појединих врста поврћа на ризик за настанак глиома. Резултати случај контрола студије из Немачке нису показали да конзумирање поврћа има утицај на настанак глиома, постоје само мали докази да конзумирање сокова од поврћа смањује ризик за настанак глиома (186). Резултати друге случај контрола студије из Сан Франциска, такође, су показали сличне резултате (187). Међутим, случај контрола студија из Кине сугерише на смањен ризик за настанак глиома код испитаника који конзумирају поврће (189). Ни и сарадници су објавили значајну инверзну повезаност између уноса воћа и свежег поврћа и ризика за настанак глиома (190). Резултати случај контрола студије из Небраске опсервирани су да је повећано конзумирање тамно жутог и тамно зеленог поврћа повезано са смањењем ризика за настанак глиома (191). Резултати проспективне кохортне студије нису указали

на статистички значајну везу између уноса воћа, поврћа, жуто наранџастог поврћа, зеленог лиснатог поврћа или воћа и поврћа богатих витамином Ц и ризика за настанак глиома. Опсервирано је гранично статистички значајно смањење ризика за настанак глиома код жена које су конзумирале поврће из породице купуса (броколи, карфиол, купус) (188). Резултати интернационалне случај контрола студије сугеришу да је конзумирање зеленог лиснатог и жуто наранџастог поврћа инверзно повезано са ризиком за настанак глиома. Ова инверзна повезаност је нарочито изражена код конзумирања жуто наранџастог поврћа и астроцитома и глиобластома. Такође, резултати ове студије сугеришу да конзумирање цитрусног воћа повећава ризик за настанак глиома (266). У једној проспективној студији није примећена веза између конзумирања воћа у конзервама или смрзнутог воћа, сувог воћа, свежег агрума, и другог свежег воћа (јабукe, банане и крушке) или незаслађеног или заслађеног воћног сока и ризика за настанак глиома (192). Резултати последње мета анализе, која је обухватила 5562 испитаника са глиомом који су конзумирали поврће и 3994 испитаника који су конзумирали воће, сугеришу да конзумирање поврћа има протективни ефекат на настанак глиома, док унос воћа може имати протективни ефекат на настанак глиома код Азијске популације (267). Епидемиолошке студије су показале да исхрана богата флавоноидима, нарочито кверцетином (поморанце, грејпфрут, мандарине, лимун) може имати улогу у спречавању или инхибицији туморогенезе. Ин витро студије су показале да кверцетин садржан у флавоноидима смањује пролиферацију U138 MG у ћелијама хуманих глиома, док испољава цитопротективне ефекте у култури нормалних ћелија. Поред тога, грејпфрут садржи висок ниво егзогених полиамина који су важни поликатјони неопходни за функцију ДНА и РНА. Инциденца глиома је инверзно повезана са конзумирањем тамно жутог поврћа и пасуља. Генерално, постоји значајна инверзна повезаност између ризика за настанак глиома и конзумирања провитамина А, алфа и бета каротена и влакана из пасуља (268).

Резултати наше студије показали су да је унос витамина у инверзној вези са појавом глиома. Наиме, мултиваријабилна анализа је показала да конзумирање витамина смањује ризик за настанак глиома за око 70%. Бројне студије су испитивале везу између конзумирања витамина Ц и ризика за настанак глиома при чему су резултати били неконзистенти. Последња мета анализа која је обухватила 15 студија (2 кохортне и 13 случај контрола студија) укључила је 3409 испитаника са глиомом код којих је

испитивана веза између уноса витамина Ц и ризика за настанак глиома. Резултати ове студије указали су да унос витамина Ц смањује ризика за настанак глиома, нарочито међу Американцима (269). Епидемиолошке студије које су испитивале везу између уноса витамина Е и ризика за настанак глиома су дале неконзистентне резултате. Последња мета анализа која је обухватила 20 студија (3180 случајева глиома) показала је да унос витамина Ц није повезан са ризиком за настанак глиома (270). Бројне епидемиолошке студије су испитивале везу између уноса витамина А и ризика за настанак глиома. Две студије сугеришу могућу инверзну повезаност између уноса витамина А и ризика за настанак глиома (271,272). Међутим, пет случај контрола студија указало је на негативну везу између њих (273,274,275,276,277). Надаље, Gils и сарадници су пронашли повећан ризик за настанак глиома код мушкараца са високим уносом витамина А (274). Резултати последње мета анализе, која је обухватила 16 студија (8 случај контрола студија са 1841 случајева глиома и 4123 контрола), сугерисала је да унос витамина А може спречити појаву глиома (278).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

---

У складу са поставеним хипотезама и циљевима студије, као и на основу добијених резултата истраживања, могу се извести следећи најважнији закључци:

- Испитаници студијске групе су имали већу телесну масу и индекс телесне масе у односу на испитанике контролне групе.
- Испитаници студијске и контролне групе су се статистички значајно разликовали у дистрибуцији крвне групе АБ (31.5% vs. 10.5%).
- Највећи број оболелих од глиома забележен је у Шумадијском округу 37.7%, затим Рашком 12.3 %, Поморавском 12% и Златиборском округу 7.3%.
- Глибластиома мултиформе је чинио 77.8 % свих глиома.
- Глиоми су се најчешће јављали у фронталном режњу (34.2%), потом темпоралном (25.3%), паријеталном (10.1%) и окципиталном режњу (3.8%).
- Очеви испитаника студијске групе су били нижег нивоа образовања у односу на очеве испитаника контролне групе.
- Мајке испитаника студијске групе су биле нижег нивоа образовања у односу на мајке испитаника контролне групе.
- Малигне болести у породици су се чешће јављале код испитаника студијске групе, док су се шећерна болест и кардиоваскуларне болести у породици чешће јављале код испитаника контролне групе.
- Малигне болести у личној анамнези и стрес су се чешће јављали код испитаника студијске групе, за разлику од кардиоваскуларних и заразних болести које су биле чешће у контролној групи.
- Испитанице студијске групе су имале чешће нередовне менструалне циклусе, већи број порођаја и дуже време дојења у односу на испитанице контролне групе.
- Испитаници контролне групе су чешће имали алергију на лекове и алергене у односу на испитанике студијске групе.
- Испитаници студијске групе су чешће били изложени нитро бојама и пестицидима за разлику од испитаника контролне групе.

- Испитаници студијске групе су чешће конзумирали пиво и имали већи број опијања на месечном нивоу за разлику од испитаника контролне групе.
- Испитаници студијске групе су чешће конзумирали телеће и јагњеће месо, конзервирану храну и јаја на недељном нивоу у поређењу са испитаницима контролне групе.
- Испитаници студијске групе су чешће конзумирали кромпир, крушке, грожђе, малине, банане, кајмак, пиринач, тестенине и сирће у односу на испитнике контролне групе.
- Крвна група АБ повећава ризик за настанак глиома за око 15.5 пута.
- Позитивна породична анамнеза за малигне туморе у породици повећава ризик за настанак глиома за око 2 пута, док позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести и шећерну болест смањује ризик за настанак глиома.
- Инфекција херпес симплекс вирусом смањује ризик за појаву глиома.
- Стрес у последњих годину дана пре појаве болести повећава ризик за настанак глиома за око 3 пута.
- Жене које имају редовне менструације и већи број порођаја имају мањи ризик за настанак глиома, док жене које дуже доје децу (више од 10 месеци) имају већи ризик за настанак глиома.
- Алергије смањују ризик за настанак глиома за око 5 пута, док употреба витамина смањује ризик за настанак глиома за око 70%.
- Конзумирање пива и већег броја шољица кафе дневно повећава ризик за настанак глиома.
- Конзумирање банана, крушака, кајмака, јаја, малина и сирћета недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома
- Конзумирање вегете, поморанци и јабука недељно и чешће смањује ризик за настанак глиома.

## 7. СКРАЋЕНИЦЕ

---

ALA- аминоклевуична киселина

ALS- амиотрофична латерална склероза

ATRX-енгл. alfa-thalassemia/mental-retardation syndrome-X gena

BRCA-енгл. Breast Cancer 1

Gy-греј

Gr-грам

DC- дендритске ћелије

DMBT- енгл.Deleted In Malignant Brain Tumors 1

CD4- енгл. Cluster of differentiation 4

CD8- енгл. Cluster of differentiation 8

CDK4- циклин зависне киназе 4

CDK6- циклин зависне киназе 6

CDKN2A -циклин зависне киназе 2А

CDKN2B- циклин зависне киназе 2Б

CDKN2C- циклин зависне киназе 2Ц

Cho-холин

CIS- енгл. Capicua Transcriptional Repressor

CMV- цитомегаловирус

COX2- енгл.cyclooxygenase 2

Cr-креатин

Cm-центиметар

EBV- Ебштајн Бар вирус

EGRF- енгл. epidermal growth receptor factor

FUBP- енгл. Far Upstream Binding Protein

2HG-2-хидроксиглутарат

HLA- енгл. *Human Leukocyte Antigen*

HMG-CoA-3-метил-4-хидроксиглутарил-коензим А

HPD- енгл. Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase

HSV-херпес симплекс вирус

HSP- Heat Shock Protein

GTP-гуанозин три фосфат

IARC-меѓународна агенција за истраживање рака

IgG-имуноглобулин Г

IgE-имуноглобулин Е

IGF-инсулину сличан фактор раста 1

IDH- изоцитрат дехидрогеназа

ИТМ-индекс телесне масе

КТ- компјутеризована томографија

МАРК- протеин киназа активирана митогеном (енгл. Mitogen Activated Protein Kinase)

MGMT- енгл. methylguani-methyltransferaze

MDM2-енгл. Mouse double minute 2

MDM4- енгл. Mouse double minute 4

МЕТ- енгл. mesenchymal-epithelial transition factor

ММР-2- матрикс металопротеиназа 2

ММР-9- матрикс металопротеиназа 9

mRNA-информациона рибонуклеинска киселина

НАА- Н-ацетил аспартат

NSAID-нестероидни антиинфламаторни лекови

NF- енгл. neurofibromatosis

OR-odds ratio

PDGF- енгл. platelet-derived growth factor

PPAR- $\gamma$ - пероксизом пролиферативни активирајући рецептор

PTEN—енгл. phosphatase and tensin homolog

P13K -phosphatidylinositol 3-kinase

RAF-енгл. rapidly accelerated fibrosarcoma

RECIST-енгл. Response Evaluation in Solid Tumors

Rh-резус фактор

RTK-рецептор тирозин киназа

Rb- Ретинобластома протеин

Sy- синдром

TCGA- енгл. The Cancer Genome Atlas

TERT- енгл. Telomerase reverse transcriptase

VEGF – енгл. Vascular Endothelial Growth Factor



## 8. РЕФЕРЕНЦЕ

---

1. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a Brief Review of History, Molecular Genetics, Animal Models and Novel Therapeutic Strategies. *Arch Immunol Ther Exp.* 2013;61:25-41.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: [http://globocan.iarc.fr\(link is external\)](http://globocan.iarc.fr(link is external)), accessed December 2013.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-1403.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):1-75.
5. Sun T, Plutynski A, Ward S and Rubin J. An integrative view on sex differences in brain tumor. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(17):3323–3342.
6. <http://www.cancerresearchuk.org/>
7. Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2013, Beograd 2016 Dostupno na: <http://www.batut.org.rs>
8. Bailey PC, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenesis Basis, with a Correlated Study of Prognosis. *Can Med Assoc J.* 1926;16(7):872.
9. Kernohan JW, Mabon RF. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(3):71-5.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97–109.
11. von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P. Diffuse astrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon, France: IACR Press, 2007: 25–39.

12. Reifenberger G, Kros JM, Louis DN, Collins VP. Oligodendroglioma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon, France: IARC Press, 2007:54–59.
13. Simonet G, Gaviani P, Botturi A, Innocenti A, Lamperti E, Silvani A. Clinical management of grade III oligodendroglioma. *Cancer Manag and Res.* 2015;7:213–223.
14. Le Mercier M, Hastir D, Moles Lopez X, Nève N, Maris C, Trepant A, et al. A simplified approach for the molecular classification of glioblastomas. *PLoS One.* 2012;7(9):45475.
15. Walker C, Baborie A, Crooks D, Wilkins S, Jenkinson MD. Biology, genetics and imaging of glial cell tumours. *Br J Radiol.* 2011;84(2):90-106.
16. Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D, Habib AA. Epidermal growth factor receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance. *Neoplasia.* 2010;12:675–684.
17. Wang H, Xu T, Jiang Y, Xu H, Yan Y, Fu D, et al. The Challenges and the Promise of Molecular Targeted Therapy in Malignant Gliomas. *Neoplasia.* 2015;17(3):239-255.
18. Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, Date I. Mechanisms of Tumor Development and Anti-angiogenic Therapy in Glioblastoma Multiforme. *Neurol Med Chir.* 2013;53(11):755–763.
19. Smith JS, Alderete B, Minn Y, Borell TJ, Perry A, Mohapatra G, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene.* 1999;18(28):4144–4152.
20. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807–12.
21. Hodges T, Chou BD, Bigner DD, Yan H, Sampson J. Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1): what it means to the neurosurgeon. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1176-1180-
22. Cohen A, Holmen S and Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345.
23. Thon N, Kreth S, Kreth FW. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *Onco Targets Ther.* 2013;27(6):1363-72.
24. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012;3(7):709-22.
25. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):551-9.

26. Vigneswaran K, Neill Sand Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med.* 2015;3(7):95.
27. Suvà ML. Genetics and epigenetics of gliomas. *Swiss Med Wkly.* 2014; 30:144:14018.
28. Huse JT, Wallace M, Aldape KD, Berger MS, Bettegowda C, Brat DJ, et al. Where are we now? And where are we going? A report from the Accelerate Brain Cancer Cure (ABC2) low-grade glioma research workshop. *Neuro Oncol.* 2014;16(2):173-8.
29. Verhak R, Hoadley K, Purdom P, Wang V, Qi Y, Wilkerson M, et al. An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98.
30. Forst D, Nahed B, Loeffler J, Batchelor T. Low-Grade Gliomas. *Oncologist.* 2014;19(4):403–413.
31. Simoneti G, Gaviani A, Silvani A, Innocenti A, Lamperti E, Silvani A, et al. Clinical management of grade III oligodendroglioma. *Cancer Manag Res.* 2015;7:213–223.
32. Chandana S, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumor in adults. *Am Fam Physician.* 2008;77(10):1423-1430.
33. Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res.* 2014;24(6):149-70.
34. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011;84(2):107–11.
35. Shim H, Wei L, Holder CA. Use of high-resolution volumetric MR spectroscopic imaging in assessing treatment response of glioblastoma to an HDAC inhibitor. *Am J Roentgenol.* 2014;203(2):158-65.
36. Mabray M, Barajas R and Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8–23.
37. Baloš D, Gavrilović S, Lavrić S. Proton magnetic resonance spectroscopy and apparent diffusion coefficient in evaluation of solid brain lesions. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(7):637–644.
38. Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG. Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases. *Neurosurgery.* 2001;49(4):830–835.
39. Carlsson SK, Brothers SP and Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med.* 2014;6(11):1359–1370.

40. Chaichana KL, Pinheiro L and Brem H. Delivery of local therapeutics to the brain: working toward advancing treatment for malignant gliomas. *Ther Deliv.* 2015;6(3):353–369.
41. Hau E, Shen H, Clark C, Graham PH, Koh ES, McDonald K. The evolving roles and controversies of radiotherapy in the treatment of glioblastoma. *J Med Radiat Sci.* 2016;63(2):114-23.
42. Larson EW, Peterson HE, Lamoreaux WT, MacKay AR, Fairbanks RK, Call JA, et al. Clinical outcomes following salvage Gamma Knife radiosurgery for recurrent glioblastoma. *World J Clin Oncol.* 2014;10:5(2):142-148.
43. Sengupt S, Marrinan J, Frishman C and Sampath P. Impact of Temozolomide on Immune Response during Malignant Glioma Chemotherapy. *Clin Dev Immunol.* 2012; 7 pages doi:10.1155/2012/831090
44. Batchelor T, Reardon D, Groot J, Wick and Weller M. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Current Status and Future Prospects. *Clin Cancer Res.* 2014;20(22):5612–5619.
45. Narita Y. Bevacizumab for glioblastoma. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1759–1765.
46. Soda Y, Myskiw C, Rommel A and Verma I. Mechanisms of Neovascularization and Resistance to Antiangiogenic Therapies in Glioblastoma Multiforme. *J Mol Med.* 2013;91(4): 439–448.
47. Thomas A, Ernstoff M and Fadul C. Immunotherapy for the Treatment of Glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59–68.
48. Taemin BA, Sayegh ET, Fakurnejad S, Oyon D, Lamano JB, DiDomenico JD, et al. Vaccine Therapies in Malignant Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(1):508.
49. Desjardins A, Vlahovic G, Friedman HS. Vaccine Therapy, Oncolytic Viruses, and Gliomas. *Oncology.* 2016;30(3):211-8.
50. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved?. *World Neurosurg.* 2014;82(1–2):257–265.
51. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurg.* 2011;114(3):587–594.
52. Ilić M. Maligni tumori-odabrana poglavlja. Kragujevac 2012.106-166
53. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-1002 available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>, last update: 17 June 2011

54. Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. American Cancer Society. (2007). Global cancer Facts and figures 2007.
55. Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS, Sioka C. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol.* 2010;12(1):104-13.
56. Malmer B, Adatto P, Armstrong G. GLIOGENE an International Consortium to Understand Familial Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1730-4.
57. Scheurer ME, Etzel CJ, Liu M. Familial aggregation of glioma: a pooled analysis. *Am J Epidemiol.* 2010;172(10):1099-107.
58. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA and Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1600–1608.
59. Malmer B, Gronberg H, Bergenheim A T, Lenner P and Henriksson R. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *Int J Cancer.* 1999; 81:366–370.
60. Hemminki K, Li X and Collins VP. Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2001;12(3):195–199.
61. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33:1674-85.
62. Aronson SM, Aronson BE. Central nervous system in diabetes mellitus: lowered frequency of certain intracranial neoplasms. *Arch Neurol.* 1965;12:390–8.
63. Kitahara CM, Linet MS, Brenner AV. Personal history of diabetes, genetic susceptibility to diabetes, and risk of brain glioma: a pooled analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):47-54
64. Zhao L, Zheng Z, Huang P. Diabetes mellitus and the risk of glioma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(4):4483-9.
65. Seliger C, Ricci C, Meier CR. Diabetes, use of antidiabetic drugs, and the risk of glioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(3):340-9.
66. Pandey JP. Genetic and Viral Etiology of Glioblastoma-a Unifying Hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(6):1061-3.
67. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J, et al. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):929–938.

68. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lonn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2005; 65(14): 6459–6465.
69. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M, Gillespie GY, Bharara S, King PH, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res.* 2002; 62(12):3347–3350.
70. Poltermann S, Schlehofer B, Steindorf K, Schnitzler P, Geletneky K, Schlehofer JR. Lack of association of herpesviruses with brain tumors. *J Neurovirol.* 2006;12(2):90–99.
71. Sjöström S, Hjalmar U, Juto P. Human immunoglobulin G levels of viruses and associated glioma risk. *Cancer Causes Control.* 2011;22:9
72. Lee ST, Bracci P, Zhou M, Rice T, Wiencke J, Wrensch M, et al. Interaction of allergy history and antibodies to specific varicella-zoster virus proteins on glioma risk. *Int J Cancer.* 2014;134(9):2199-210.
73. Amirian ES, Marquez-Do D, Bondy ML, Scheurer ME. Anti-human-cytomegalovirus immunoglobulin G levels in glioma risk and prognosis. *Cancer Med.* 2013;2(1):57-62.
74. Huang K, Whelan EA, Ruder AM. Reproductive factors and risk of glioma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1583-8.
75. Santagati S, Melcangi RC, Celotti F, Martini L, Maggi A. Estrogen receptor is expressed in different types of glial cells in culture. *J Neurochem.* 1994;63(6):2058–64.
76. Brandacher G, Winkler C, Schroecksnadel K, Margreiter R, Fuchs D. Antitumoral activity of interferon-gamma involved in impaired immune function in cancer patients. *Curr Drug Metab.* 2006;7:599–612.
77. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston-Martin S, Lönn S, Söderberg KC, et al. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. *Int J Cancer.* 2003;106(3):423–8.
78. Girón-González JA, Moral FJ, Elvira J, García-Gil D, Guerrero F, Gavilán I, et al. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(1):31–6.
79. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Hormonal and reproductive factors and risk of glioma: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2006;118(5):1321–4.

80. Onland-Moret NC, Peeters PH, van Gils CH, Clavel-Chapelon F, Key T, Tjønneland A, et al. Age at menarche in relation to adult height: the EPIC study. *Am J Epidemiol.* 2005;162(7):623–32.
81. Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JR. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med.* 1987;316:229–34.
82. Key TJ, Pike MC, Wang DY, Moore JW. Long term effects of a first pregnancy on serum concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepiandrosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(6):1651–3.
83. Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, Ulrich CM, Stanczyk FZ, McTiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1296–301.
84. Grattan DR. The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res* 2001;133:153 – 71.
85. DeVito WJ, Okulicz WC, Stone S, Avakian C. Prolactin-stimulated mitogenesis of cultured astrocytes. *Endocrinology.* 1992;130(5): 2549–56.
86. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF: Occupational risk factors for cancer of the central nervous system: a case–control study on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med.* 1998;33(3):247–255.
87. Lacourt A, Cardis E, Pintos J, Richardson L, Kincl L, Benke G, et al. INTEROCC case-control study: lack of association between glioma tumors and occupational exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents. *BMC Public Health.* 2013;12:13:340.
88. Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreón T, et al. Research recommendations for selected IARC-classified agents. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(10):1355–62.
89. 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; 44(7):663–8.
90. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1678–83.

91. Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, Berrino F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol.* 1988;128(4):778–785.
92. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Plato N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med.* 2002;42(3):214–227.
93. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 2008;167(8):976-85.
94. Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, Waters M, Carreon T, Butler MA, et al. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health.* 2012;11:39.
95. Carreón T, Butler MA, Ruder AM, Waters MA, Davis-King KE, Calvert GM, et al. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect.* 2005;113(5):546-51.
96. Lee W, Colt J, Heineman E, McComb R, Weisenburger D, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med.* 2005;62(11):786-92.
97. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev.* 1995;4(1):31–43.
98. Heineman EF, Ward MH, McComb RD, Weisenburger DD, Zahm SH. Hair dyes and risk of glioma among Nebraska women. *Cancer Causes Control.* 2005;16(7):857–864.
99. Bluhm EC, Zahm SH, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, et al. Personal hair dye use and risks of glioma, meningioma, and acoustic neuroma among adults. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):63–71.
100. Altekruse SF, Henley SJ, Thun MJ. Deaths from hematopoietic and other cancers in relation to permanent hair dye use in a large prospective study (United States). *Cancer Causes Control.* 1999;10(6):617–625.
101. Shao C, Qi ZY, Hui GZ, and Wang Z. Personal hair dyes use and risk of glioma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(9):757–765.
102. Jakobisiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statins. *Int J Oncol.* 2003;23(4):1055-69.



103. Vuletic S, Riekse RG, Marcovina SM, Peskind ER, Hazzard WR, Alberts JJ. Statins of different brain penetrability differentially affect CSF PLTP activity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):392–398.
104. Holland EC. Gliomagenesis: genetic alterations and mouse models. *Nat Rev Genet*. 2001;2(2):120–129.
105. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1544–1550.
106. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J*. 2001;22(15):1343–1352.
107. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. *N*-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case–control study. *Cancer Res*. 1982;42(12):5240–5245.
108. Batty GD, Shipley MJ, Marmot MG, Davey Smith G. Blood pressure and site-specific cancer mortality: evidence from the original Whitehall Study. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1243–1247.
109. Houben MPWA, Louwman WJ, Tijssen CC, Teepen JLJM, Van Duijn CM, Coebergh JWW. Hypertension as a risk factor for glioma? Evidence from a population-based study of comorbidity in glioma patients. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1256–1260.
110. Houben MP, Coebergh JW, Herings RM, Casparie MK, Tijssen CC, van Duijn CM, et al. The association between antihypertensive drugs and glioma. *Br J Cancer*. 2006;94(5):752-6.
111. 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(2):155–60.
112. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*. 2006;119(9):2165–72.
113. Wigertz A, Lonn S, Schwartzbaum J, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):941–50.
114. Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR, et al. Long-term anti-inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(5):1277-81
115. Amirian ES, Marquez-Do D, Bondy ML, Scheurer ME. Antihistamine use and immunoglobulin E levels in glioma risk and prognosis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):908-12

116. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer*. 2011;129(9):2290-6.
117. Sivak-Sears NR, Schwartzbaum JA, Mücke R, Moghadassi M, Wrensch M. Case-control study of use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and glioblastoma multiforme. *Am J Epidemiol*. 2004;159(12):1131-9.
118. Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR, et al. Long-term anti-inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(5):1277-81.
119. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer*. 2011;129(9):2290-6.
120. Daugherty SE, Moore SC, Pfeiffer RM, Inskip PD, Park Y, Hollenbeck A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(12):2027-34.
121. Ferris JS, McCoy L, Neugut AI, Wrensch M, Lai R. HMG CoA reductase inhibitors, NSAIDs and risk of glioma. *Int J Cancer*. 2012;131(6):1031-7.
122. Gaist D, García-Rodríguez LA, Sørensen HT, Hallas J, Friis S. Use of low-dose aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of glioma: a case-control study. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1189-94.
123. Bannon FJ, O'Rourke MA, Murray LJ, Hughes CM, Gavin AT, Fleming SJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and brain tumour risk: a case-control study within the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Causes Control*. 2013;24(11):2027-34.
124. Li Y, Lu Y, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and brain tumour risk: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):58-68.
125. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, Mc Carthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiat Res*. 2011;175(6):790–796.
126. 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.
127. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol*. 2011;38(5):1465-74.

128. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumors: a case-control study on deceased cases and controls. *Neuroepidemiology*. 2010;35(2):109-14.
129. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or =10 years. *Occup Environ Med*. 2007;64(9):626-32.
130. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schüz J. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ*. 2011;19:343.
131. Smoking and cancer. [<http://www.cancer.ca/en/prevention-and-screening/live-well/smoking-and-tobacco/smoking-and-cancer/?region=qc>]
132. Bogovski P, Bogovski S. Animal Species in which N-nitroso compounds induce cancer. *Int J Cancer*. 1981;27(4):471–474.
133. Hawkins BT, Egleton RD, Davis TP: Modulation of cerebral microvascular permeability by endothelial nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(1):212–219.
134. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk: Evidence from a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2447.
135. Efid JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol*. 2004;68(1):57–69.
136. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and risk of glioma: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1848–1851.
137. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2009;20:1927–1938.
138. Li HX, Peng XX, Zong Q, Zhang K, Wang MX, Liu YZ, et al. Cigarette smoking and risk of adult glioma: a meta-analysis of 24 observational studies involving more than 2.3 million individuals. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:3511–3523.
139. Holick C, Giovannucci E, Rosner B, Stamfer M, Michaud D. Prospective study of cigarette smoking and adult glioma: Dosage, duration, and latency. *Neuro-Oncology*. 2007;9:326–334.
140. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica*. 2011;6(4):313–320.
141. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7:149–156.

142. Galeone C, Malerba S, Rota M, Bagnardi V, Negri E, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. *Ann. Oncol.* 2013;24(2):514–523
143. Baglietto L, Giles GG, English DR, Karahalios A, Hopper JL, Severi G. Alcohol consumption and risk of glioblastoma; evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Int. J. Cancer.* 2011;128(8):1929–1934.
144. Burch JD, Craib KJ, Choi BC, Miller AB, Risch HA, Howe GR. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(4):601–9.
145. Hu J, La Vecchia C, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Jia X, et al. Diet and brain cancer in adults: a case-control study in northeast China. *Int J Cancer.* 1999;81(1):20–3.
146. Hurley SF, McNeil JJ, Donnan GA, Forbes A, Salzberg M, Giles GG. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for glioma: a case-control study in Melbourne, Australia. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(4):442–6.
147. Kang SS, Han KS, Ku BM, Lee YK, Hong J, Shin HY, et al. Caffeine-mediated inhibition of calcium release channel inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtype 3 blocks glioblastoma invasion and extends survival. *Cancer Res.* 2010;70(3):1173–83.
148. Huber WW, Scharf G, Nagel G, Prustomersky S, Schulte-Hermann R, Kaina B. Coffee and its chemopreventive components kahweol and cafestol increase the activity of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase in rat liver—comparison with phase II xenobiotic metabolism. *Mutat Res.* 2003;522(1-2):57–68.
149. Holick CN, Smith SG, Giovannucci E, Michaud DS. Coffee, tea, caffeine intake, and risk of adult glioma in three prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):39-47.
150. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1145-50.
151. Blowers L, Preston-Martin S, Mack WJ. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):5–12.
152. Giles GG, McNeil JJ, Donnan G, Webley C, Staples MP, Ireland PD, et al. Dietary factors and the risk of glioma in adults: results of a case-control study in Melbourne, Australia. *Int J Cancer.* 1994; 59(3):357–362.

153. Dubrow R, Darefsky AS, Freedman ND, Hollenbeck AR, Sinha R. Coffee, tea, soda, and caffeine intake in relation to risk of adult glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control*. 2012;23(5):757-68.
154. Burch JD, Craib KJ, Choi BC, Miller AB, Risch HA, Howe GR. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *J Natl Cancer Inst*. 1987;78:601–609
155. Hochberg F, Toniolo P, Cole P, Salcman M. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neurooncol*. 1990;8(1):55–60.
156. 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(1):13–24.
157. Malerba S, Galeone C, Pelucchi C, Turati F, Hashibe M, La Vecchia C, et al. Meta-analysis of coffee and tea consumption and the risk of glioma in adults. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):267-7.
158. Le RD, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev*. 2001;22(1):53–74.
159. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key T, Ferrucci L, Carter B, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):461–8.
160. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev*. 2001;23(2):313–42.
161. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia*. 1997;40(2):25–31.
162. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*. 2003;35(11-12):694–704.
163. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41(1):25–34.
164. Wiedmann M, Brunborg C, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, Helseth E, et al. Body mass index and the risk of meningioma, glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study). *Br J Cancer*. 2013;109(1):289-94.
165. Michaud DS, Bové G, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1385-92.

166. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4742–54.
167. Tulinius H, Sigfusson N, Sigvaldason H, Bjarnadottir K, Tryggvadottir L. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6(11):863–73.
168. Kitahara CM, Gamborg M, Rajaraman P, Sørensen TI, Baker JL. A prospective study of height and body mass index in childhood, birth weight, and risk of adult glioma over 40 years of follow-up. *Am J Epidemiol*. 2014;180(8):821-9.
169. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 2008;99(1):185–90.
170. Moore SC, Rajaraman P, Dubrow R, Darefsky AS, Koebnick C, Hollenbeck A, et al. Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res*. 2009;69(21):8349–55.
171. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(1):44-55.
172. Tricker AR. *N*-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6(3):226–68.
173. Maekawa A, Mitsumori K. Spontaneous occurrence and chemical induction of neurogenic tumors in rats - Influence of host factors and specificity of chemical structure. *Crit Rev Toxicol*. 1990;20(4):287-310.
174. IARC. Ingested nitrates and nitrites. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks in humans, vol. 94. Ingested nitrates and nitrites, and cyanobacterial peptide toxins 2006. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php> (accessed June 4, 2010).
175. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal *N*-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res*. 2003;63(10):2358-60.
176. Hattori T, Andoh T, Sakai N, Yamada H, Kameyama Y, Ohki K, et al. Membrane phospholipid composition and membrane fluidity of human brain tumour: A spin label study. *Neurol Res*. 1987;9(1):38-43.
177. Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control*. 2002;13(7):647–55.

178. Blowers L, Preston-Martin S, Mack WJ. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):5–12.
179. Huncharek M, Kupelnick B, Wheeler L. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: A meta-analysis of nine observational studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2003;22(2):129–37.
180. Wei Y, Zou D, Cao D, Xie P. Association between processed meat and red meat consumption and risk for glioma: a meta-analysis from 14 articles. *Nutrition*. 2015;31(1):45-50.
181. Saneei P, Willett W, Esmailzadeh A. Red and processed meat consumption and risk of glioma in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Res Med Sci*. 2015;20(6):602-12.
182. Benisi-Kohansal S, Shayanfar M, Mohammad-Shirazi M, Tabibi H, Sharifi G, Saneei P, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet in relation to glioma: a case-control study. *Br J Nutr*. 2016;115(6):1108-16.
183. Michaud DS, Holick CN, Batchelor TT, Giovannucci E, Hunter DJ. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):570–7.
184. Dubrow R, Darefsky AS, Park Y, Mayne ST, Moore SC, Kilfoy B, et al. Dietary components related to N-nitroso compound formation: A prospective study of adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1709–22.
185. Astley SB, Hughes DA, Wright AJ, Elliott RM, Southon S. DNA damage and susceptibility to oxidative damage in lymphocytes: effects of carotenoids in vitro and in vivo. *Br J Nutr*. 2004;91(1):53–61.
186. Boeing H, Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *Int J Cancer*. 1993;53(4):561–565.
187. 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(1):13–24.
188. Holick CN, Giovannucci EL, Rosner B, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of intake of fruit, vegetables, and carotenoids and the risk of adult glioma. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):877-86.
189. Hu J, La VC, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Jia X, et al. Diet and brain cancer in adults: A case-control study in northeast China. *Int J Cancer*. 1999;81(1):20–23.

190. Hu J, Johnson KC, Mao Y, Guo L, Zhao X, Jia X, et al. Risk factors for glioma in adults: a case-control study in northeast China. *Cancer Detect Prev.* 1998;22(2):100–8.
191. Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control.* 2002;13(7):647–655.
192. Mills PK, Preston-Martin S, Annegers JF, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuroepidemiology.* 1989;8(5):266–75.
193. Terry MB, Howe G, Pogoda JM, Zhang FF, Ahlbom A, Choi W, et al. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol.* 2009;19(3):161–71.
194. Steck PA, Hadi A, Lotan R, Yun g WK. In hibition of epidermal growth factor receptor retinoic acid in glioma cells. *J Cell Biochem.* 1990;42(2):83–94.
195. Zang C, Wachter M, Liu H, Posch MG, Fenner MH, Stadelmann C et al. Ligands for PPARgamma and RAR cause induction of growth inhibition and apoptosis in human glioblastomas. *J Neurooncol.* 2003;65(2):107–118.
196. Puduvalli VK, Saito Y, Xu R, Kouraklis GP, Levin VA, Kyritsis AP. Fenretin ide activates caspases and induces apoptosis in gliomas. *Clin Cancer Res.* 1999;5(8):2230–2235.
197. Naidu KA, Tang JL, Prockop LD, Nicosia SV, Coppola D. Antiproliferative and apoptotic effect of ascorb yl stearate in human glioblastoma multiforme cells: modulation of insulin- like growth factor-I receptor (IGF-IR) expression. *J Neurooncol.* 2001;54(1):15–22.
198. Baudet C, Chevalier G, Naveilhan P, Binderup L, Brachet P, Wion D. Cytotoxic effects of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and synthetic vitamin D3 analogues on a glioma cell line. *Cancer Lett.* 1996;100(1-2):3–10.
199. Canova C, Baudet C, Chevalier G, Brachet P, Wion D. Noradrenaline inhib its the programmed cell death induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in glioma. *Eur J Pharmacol.* 1997;319(2-3):365–368.
200. Trouillas P, Honnorat J, Bret P, Jouvet A, Gerard JP. Redifferentiation therapy in brain tumors: long- lasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under long term 1-alpha- hydroxycholecalciferol. *J Neurooncol.* 2001;51(1):57–66.
201. Betti M, Minelli A, Canonico B, Castaldo P, Magi S, Aisa MC, et al. Antiproliferative effects of tocopherols (vitamin E) on murine glioma C6 cells: homologue-specific control of PKC/ERK and cyclin signaling. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(3):464–472.



202. Kyritsis A, Bondy M and Levin V. Modulation of glioma risk and progression by dietary nutrients and anti-inflammatory agents. *Nutr Cancer*. 2011;63(2):174–184.
203. Zhou S, Wang X, Tan Y, Qiu L, Fang H, Li W. Association between vitamin C intake and glioma risk: evidence from a meta analysis. *Neuroepidemiology*. 2015;44(1):39-44.
204. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114(1): 71–83.
205. Moore SC, Rajaraman P, Dubrow R, Darefsky A, Koebnick C, Hollenbeck A, et al. Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res*. 2009;69(21):8349–8355.
206. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(15):1342-50.
207. Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Perlepe C, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Sergentanis IN, Psaltopoulou T. Obesity and Risk for Brain/CNS Tumors, Gliomas and Meningiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136974.
208. Yates PO and Pearce KM. Recent change in blood-group distribution of astrocytomas. *Lancet*. 1960;1(7117):194-5.
209. Selvestrone B, Cooper DR. ABO blood group and astrocytomas. *J Neurosurg*. 1961;18:602-604.
210. Peter O, Yates PO. Malignant glioma and ABO blood group. *Br Med J*. 1964;1(5378):310.
211. Strang RR, Tovi D, Lopez J. Astrocytomas and the ABO blood groups. *J Med Genet*. 1966;3:274.
212. Akhtar K, Mehdi G, Sherwani R, Sofi L. Relationship between various cancers and ABO blood groups—a Northern India experience. *The Internet journal of Pathology*. 2010;13(1):1-4.
213. Akca Z, Mutlu H, Erden A, Buyukcelik A, Sezer Y, Inal A. The relationship between ABO blood group and glioblastoma multiforme. *Med-Science*. 2014;3(4):1639-47.
214. Allouh MZ, Al Barbarawi MM, Hiasat MY, Al-Qaralleh MA, Ababneh EI. Glioblastoma and ABO blood groups: further evidence of an association between the distribution of blood group antigens and brain tumours. *Blood Transfus*. 2016 Jun 30:1-5

215. Porter AB, Lachance DH, Johnson DR. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):179-85.
216. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, and Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*.1994;86(21):1600–1608.
217. Malmer B, Gronberg H, Bergenheim AT, Lenner P, and Henriksson R. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *Int J Cancer*.1999;81(3):366–370.
218. Hemminki K, Li X, and Collins VP. Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001;12(3):195–199.
219. Hill DA, Inskip PD, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, et al. Cancer in First-Degree Relatives and Risk of Glioma in Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(3):1443–1448.
220. Lindelof B, and Eklund, G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet*.2001;358(9294):1696–1698.
221. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer*. 1996;65(4):422–425.
222. Grönberg H, Bergh A, Damber JE, Emanuelsson M. Cancer risk in families with hereditary prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;89(6):1315–1321.
223. Paunu N, Pukkala E, Laippala P, Sankila R, Isola J, Miettinen H, et al. Cancer incidence in families with multiple glioma patients. *Int J Cancer*. 2002; 97(6):819–822.
224. Houben MP, Louwman WJ, Tijssen CC, Teepen JL, Van Duijn CM, Coebergh JW. Hypertension as a risk factor for glioma? Evidence from a population-based study of comorbidity in glioma patients. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1256–1260.
225. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*. 2006;119(9):2165–2172.
226. Nano R, Ceroni M. The immunobiology of malignant gliomas. *Funct Neurol*. 2005;20: 39–42.
227. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer*. 2002;98:609–15.

228. McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, Erdal S, Vick N, Ali-Osman F, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(2):370-8.
229. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer.* 2006;119(9):2165–72.
230. Wigertz A, Lonn S, Schwartzbaum J, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):941–50.
231. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl CancerInst* 2007;99(20):1544–50.
232. Zhao H, Cai W, Su S, Zhi D, Lu J, Liu S. Allergic conditions reduce the risk of glioma: a meta-analysis based on 128,936 subjects. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3875-80.
233. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2):282-90.
234. Walker PR, Calzascia T, Dietrich PY. All in the head: obstacles for immune rejection of brain tumours. *Immunology.* 2002;107(1):28–38.
235. Amirian ES, Marquez-Do D, Bondy ML, Scheurer ME. Antihistamine Use and Immunoglobulin E Levels in Glioma Risk and Prognosis. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(6):908-12.
236. Lee ST, Bracci P, Zhou M, Rice T, Wiencke J, Wrensch M, Wiemels J. Interaction of allergy history and antibodies to specific Varicellazoster virus proteins on glioma risk. *Int J Cancer.* 2014;134(9):2199–2210.
237. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, Kalejta RF, McGregor Dallas SR, Smit M, et al. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012;14(3):246–55.
238. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J, et al. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zostervirus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* 2005;161(10):929–38.
239. Huang K, Whelan EA, Ruder AM. Reproductive factors and risk of glioma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1583-8.
240. Wang SS, Hartge P, Yeager M, Carreón T, Ruder AM, Linet M, et al. Joint associations between genetic variants and reproductive factors in glioma risk among women. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):901-8.

241. Qi ZY, Shao C, Zhang X, Hui GZ, Wang Z. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: a meta-analysis of 11 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(7):e68695
242. Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Rohan TE. Reproductive factors and exogenous hormone use and risk of adult glioma in women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2011;128(4):944-50.
243. Krishnamachari B, Il'yasova D, Scheurer ME, Bondy ML, Wrensch M, Davis FG. A pooled multisite analysis of the effect of female reproductive hormones on glioma risk. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):1007-13.
244. Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J. Association between brain tumors and menopausal status. *J Nat Cancer Inst* 1992;84(17):1346-9.
245. Anic GM, Madden MH, Nabors LB, Olson JJ, LaRocca RV, Thompson ZJ, et al. Reproductive Factors and Risk of Primary Brain Tumors in Women. *J Neurooncol*. 2014;118(2):297-304.
246. Wigertz A, Lönn S, Hall P. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(10):2663-70.
247. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 2005;114(5):797-805.
248. Felini MJ, Olshan AF, Schroeder JC, Carozza SE, Miike R, Rice T, et al. Reproductive factors and hormone use and risk of adult gliomas. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):87-96.
249. Ferris J, McCoy L, Neugut A, Wrensch M, Lai R. HMG CoA reductase inhibitors, NSAIDs and risk of glioma. *Int J Cancer*. 2012;131(6):1031-1037.
250. Gaist D, Andersen L, Hallas J, Sørensen HT, Schrøder HD, Friis S. Use of statins and risk of glioma: a nationwide case-control study in Denmark. *Br J Cancer*. 2013;108(3):715-20.
251. Seliger C, Meier CR, Becker C, Jick SS, Bogdahn U, Hau P, et al. Statin use and risk of glioma: population-based case-control analysis. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(9):947-52.
252. Houben MP, Coebergh JW, Herings RM, Casparie MK, Tijssen CC, van Duijn CM, et al. The association between antihypertensive drugs and glioma. *Br J Cancer*. 2006;94(5):752-6.
253. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):624-6.

254. Li HX, Peng XX, Zong Q, Zhang K, Wang MX, Liu YZ, et al. Cigarette smoking and risk of adult glioma: a meta-analysis of 24 observational studies involving more than 2.3 million individuals. *OncoTargets and Ther.* 2016;9:3511–3523.
255. Hou L, Jiang J, Liu B. Smoking and adult glioma: a population-based case-control study in China. *Neuro Oncol.* 2016;18(1):105-13.
256. Vida S, Richardson L, Cardis E, Krewski D, McBride M, Parent ME, et al. Brain tumours and cigarette smoking: analysis of the INTERPHONE Canada case–control study. *Environ Health.* 2014;13:55
257. Braganza MZ, Rajaraman P, Park Y, Inskip PD, Freedman ND, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and risk of glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer.* 2014;110(1):242-8.
258. Qi ZY, Shao C, Yang C, Wang Z, Hui GZ. Alcohol consumption and risk of glioma: a meta-analysis of 19 observational studies. *Nutrients.* 2014;6(2):504-16.
259. Terry MB, Howe G, Pogoda JM, Zhang FF, Ahlbom A, Choi W, et al. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: A histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol.* 2009;19(3):161–7.
260. Michaud DS, Holick CN, Batchelor TT, Giovannucci E, Hunter DJ. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):570–7.
261. Dubrow R, Darefsky AS, Park Y, Mayne ST, Moore SC, Kilfoy B, et al. Dietary components related to N-nitroso compound formation: A prospective study of adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(7):1709–22.
262. Mills PK, Preston Martin S, Annegers JF, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuroepidemiology* 1989;8(5):266–75.
263. Bradfield CA, Chang Y, Bjeldanes LF. Effects of commonly consumed vegetables on hepatic xenobiotic-metabolizing enzymes in the mouse. *Food Chem Toxicol.* 1985;23(10):899–904.
264. Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(6):2399–403.

265. Pantuck EJ, Pantuck CB, Garland WA, Min BH, Wattenberg LW, Anderson KE et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(1):88–95.
266. Terry MB, Howe G, Pogoda JM. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol.* 2009;19(3):161-71.
267. Li Y. Association between fruit and vegetable intake and risk for glioma: a meta-analysis. *Nutrition.* 2014;30(11-12):1272-8.
268. Kyritsis A, Bondy M, Levin V. Modulation of glioma risk and progression by dietary nutrients and anti-inflammatory agents. *Nutr Cancer.* 2011;63(2):174–184.
269. Zhou S, Wang X, Tan Y, Qiu L, Fang H, Li W. Association between vitamin C intake and glioma risk: evidence from a meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2015;44(1):39-44.
270. Qin S, Wang M, Zhang T, Zhang S. Vitamin E intake is not associated with glioma risk: evidence from a meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):253-8.
271. Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control.* 2002;13(7):647–655.
272. Tedeschi-Blok N, Lee M, Sison JD, Miike R, Wrensch M. Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: A case-control study. *BMC Cancer.* 2006;6:148.
273. Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, Buckley JD, Meadows AT. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: A report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control.* 1994;5(2):177–187.
274. Giles GG, McNeil JJ, Donnan G, Webley C, Staples MP, Ireland PD, et al. Dietary factors and the risk of glioma in adults: Results of a case-control study in Melbourne, Australia. *Int J Cancer.* 1994;59(3):357–362.
275. Blowers L, Preston-Martin S, Mack WJ. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):5–12.
276. Hu J, La Vecchia C, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Jia X, et al. Diet and brain cancer in adults: A case-control study in northeast China. *Int J Cancer.* 1999;81(1):20–23.
277. DeLorenze GN, McCoy L, Tsai AL, Quesenberry CP, Rice T, Il'yasova D, et al. Daily intake of antioxidants in relation to survival among adult patients diagnosed with malignant glioma. *BMC Cancer.* 2010;10:215.

278. Lv W, Zhong X, Xu L, and Han W. Association between Dietary Vitamin A Intake and the Risk of Glioma: Evidence from a Meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(11):8897–8904.

## 9. Биографија

---

Ана Азаћац Арсић рођена је 27.06.1984. године у Ивањици. Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2003. године и успешно завршила 2009. године са просечном оценом 9,59. Школске 2009/10 године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Онкологија.

Две године (од 2011. до 2013. године) обављала је посао сарадника у настави на предмету Неурологија. Изабрана је у звање истраживача сарадника за ужу научну област Неурологија 2015. године. Активно учествује у извођењу наставе на Интегрисаним академским студијама медицине, Интегрисаним академским студијама фармације, Интегрисаним академским студијама стоматологије и Основним струковним студијама (струковна сестра и струковни физиотерапеут).

Од 2010. године волонтира на Клиници за неурологију, Клинички центар Крагујевац. Специјализацију из неурологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2014. године.

Члан је Лекарске коморе Србије, Друштва младих неуролога и Српског лекарског друштва.

Говори енглески и руски језик. Удата је и мајка двоје деце.



## 10. Библиографија

---

- **Azanjac Arsić A**, Miletić Drakulić S, Vesić K, Tončev G. ABO blood group and risk of glioma: a case control study from Serbia. *Vojnosanitetski pregled* 2017; DOI: 10.2298/VSP161230104A **M23 (IF 0,367)**
- Bošković Matić T, Gavrilović A, Simović S, Aleksić D, Vesić K, **Azanjac Arsić A**, Tončev S, Miletić Drakulić S. Specific polymorphism 4G/5G gene for PA1-1 as a possible cause of cerebral venous thrombosis: a case report. *Ser J Exp Clin Res.* 2017; 18(2): 169-173 **M51**
- **Azanjac A**, Tončev G, Vesić K, Gavrilović A, Bošković Matić T, Miletić Drakulić S. The clinical outcome and therapeutic treatment of a patient with double seronegative myasthenia gravis. *Ser J Exp Clin Res* 2014; 15 (1): 43-45 **M52**
- **Азањац А**, Гавриловић А, Бошковић Матић Т и Весић К. Глиоматоза мозга. *Med Čas* 2014; 48 (1): 41-43. **M53-1 бод**
- Весић К, Гавриловић А, Бошковић Матић Т и **Азањац А**: Милер Фишеров синдром. *Med Čas* 2013; 47(3): 153-155 **M53-1 бод**
- M.Savić, I.Kučević, A.Ranković, M.Radisavljević, **A.Azanjac**, V.Lj.Jakovljević: Oxidative stress in rheumatoid arthritis: results of a clinical study. *Medicus* 2005; 6(2): 80-81. **M52 - 1.5 бод**
- Jakovljević M, Savić M, Kučević I, Đurić A, Radisavljević M, **Azanjac A**, Đurić D: The effects of dipyridamole on coronary flow, nitrite outflow and oxidative stress during coronary autoregulation in isolated rat heart. *Medicus* 2005; 6(2):57-61 **M52; 1,5 бод**

# ПРИЛОГ

## 8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број-РБ:**

**Идентификациони број-ИБР:**

**Тип документације-ТД:** Монографска публикација

**Тип записа-ТЗ:** Текстуални штампани материјал

**Врста рада-ВР:** Докторска дисертација

**Аутор-АУ:** Ана Азањац Арсић

**Ментор/Коментор-МН:** Проф. др Гордана Тончев

**Наслов рада-НР:** Анализа фактора ризика за настанак глиома

**Језик публикације-ЈП:** српски/ћирилица

**Језик извода-ЈИ:** српски/енглески

**Земља публиковања – ЗП:** Република Србија

**Уже географско подручје – УГП:** Централна Србија

**Година – ГО:** 2018. година

**Издавач – ИЗ:** Ауторски репринт

**Место и адреса – МС:** 34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република Србија

**Физички опис рада – ФО:** 127 страна, 22 табеле, 10 графикана

**Научна област – УДК:** Медицина

**Научна дисциплина – ДИ:** Онкологија

**Предметна одредница/кључне речи – ПО:** глиом, фактори ризика

**Чува се – ЧУ:** У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**Важна напомена – ВН:**

**Извод-ИД:**

**Увод:** Глиоми су најчешћи примарни тумори мозга чија је етиологија непозната. Циљ ове случај контрола студије је био да испита везу између глиома и различитих фактора ризика.

**Пацијенти и методе истраживања:** Случај контрола студија је обухватила 100 испитаника са патохистолошки потврђеним глиомом и 200 испитаника контролне групе мечованих по полу и годинама без малигних болести у личној и породичној историји у Клиничком центру Крагујевац. Након потписивања Информисаног пристанка сви пацијенти су попуњавали Епидемиолошки упитник. За статистичку обраду података коришћена је мултиваријантна логистичка регресија.

**Резултати:** Резултати мултиваријантне логистичке регресије сугеришу да малигни тумори у породици (OR=3.563 95%CI 1.558–8.146, p=0.040), стрес (OR=6.610 95%CI 3.153–13.856, p<0.0005), конзумирање пива (OR=5.131 95%CI 2.722–18.820, p<0.0005), конзумирање банана недељно и чешће (OR=3.967 95%CI 1.836–8.571, p <0.0005), конзумирање крушака недељно и чешће (OR=5.238 95%CI 2.381–11.523, p<0.0005) повећавају ризик од настанка глиома. Позитивна породична анамнеза за шећерну болест (OR=0.269 95% CI 0.108–0.669, p=0.005), алергије (OR=0.070 95%CI 0.015–0.429, p=0.003), узимање витамина (OR=0.159 95%CI 0.066–0.386, p<0.0005) и већа телесна тежина (OR=0.966 95%CI 0.942–0.991, p= 0.008) смањују ризик за појаву глиома.

**Закључак:** Позитивна породична анамнеза за малигне туморе у породици повећава ризик за настанак глиома око два пута. Стрес у последњих годину дана пре појаве болести повећава ризик за настанак глиома за око 3 пута. Такође, конзумирање пива, банана и крушака недељно и чешће повећава ризик за настанак глиома.

Опсервирана је значајна инверзна веза између позитивне породичне анамнеза за шећерну болест и веће телесне тежине и ризика за настанак глиома. Алергије смањују ризик за настанак глиома за око 5 пута, док употреба витамина смањује ризик за настанак глиома за око 70%.

**Кључне речи:** глиом, фактори ризика

Датум прихватања теме од стране ННВ – ДП: 24.09.2014.

Датум одбране-ДО:

Чланови комисије – КО:

1. Проф. др Татјана Пекмезовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Епидемиологија, председник
2. Проф. др Даница Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област Хирургија, члан
3. Доц. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Неурологија, члан

## 8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC**

**FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

**Accession number – ANO:**

**Identification number – INO:**

**Documentation type – DT:** Monographic publication

**Type of record – TR:** Textual printed material

**Contents code – CC:** Ph. D. Thesis

**Author – AU:** Ana Azanjac Arsic

**Menthor/co-mentor – MN:** Professor Gordana Toncev, M.D. Ph.D.

**Title – TI:** Analysis risk factors for glioma occurrence

**Language of text – LT:** Serbian / Cyrillic

**Language of abstract:** Serbian / English

**Country of publication – CP:** Republic of Serbia

**Locality of publication – LP:** Central Serbia

**Publication year – PY:** 2018

**Publisher – PU:** Author reprint

**Publication place – PP:** 34 000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Republic of Serbia

**Physical description – PD:** 127 pages, 22 tables, 10 graphics

**Scientific field – SF:** Medicine

**Scientific discipline – SD:** Oncology

**Subject/key words – SKW:** glioma, risk factors

**UDC**

**Holding data:** Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

**Note – N:**

## **Abstract –AB:**

**Introduction:** Gliomas are the most common primary brain tumors and the etiology is unknown. The purpose of this case control study was to examine the association between glioma and different risk factors.

**Patients and methods:** The case-control study included 100 pathologically confirmed cases of glioma and 200 age- and sex-matched controls without malignant diseases in personal and family history at the Clinical centre Kragujevac. After signing the informed consent all the patients filled out an epidemiological questionnaire. Multivariate logistic regression is used in statistical data processing.

**Results:** Results multivariate logistic regression suggest that positive family history of malignant disease (OR=3.563 95%CI 1.558–8.146, p=0.040), stress (OR=6.610 95%CI 3.153–13.856, p<0.0005), consuming beer (OR=5.131 95%CI 2.722–18.820, p<0.0005), consuming bananas per week and more often (OR=3.967 95%CI 1.836–8.571, p<0.0005), consuming pears per week and more often (OR=5.238 95%CI 2.381–11.523, p<0.0005), positive family history of diabetes mellitus (OR=0.269 95%CI 0.108–0.669, p=0.005), allergies (OR=0.070 95%CI 0.015–0.429, p=0.003), taking vitamins (OR=0.159 95%CI 0.066–0.386, p<0.0005) and higher body weight (OR=0.966 95%CI 0.942–0.991, p=0.008) decreased risk of glioma.

**Conclusion:** Positive family history of malignant disease increased risk of glioma for about 2-fold. Stress in the last year before the onset of the disease increased risk of glioma for about 3-fold. Also, consuming beer, banana and pears per week and more often increased risk of glioma. We observed significant inverse association between positive family history of diabetes mellitus and higher body weight and risk of glioma. Allergies decreased risk of glioma for about 5-fold, while the use of vitamins decreased risk of glioma by about 70%.

**Key words:** glioma, risk factors

**Accepted by the Scientific Board on – ASB:** 24<sup>th</sup> September 2014.

**Defended on – DE:**

**Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) – DB:**

1. **Full Professor, Tatjana Pekmezovic**, M.D, Ph.D, Medical Faculty, University of Belgrade, Chairman;
2. **Full Professor, Danica Grujicic**, M.D, Ph.D, Medical Faculty, University of Belgrade, member;
3. **Assistant Professor, Svetlana Miletic Drakulic**, M.D, Ph.D, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member.

**Образац 1**

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Ана Азањац Арсић \_\_\_\_\_,

изјављујем да докторска дисертација поднасловом:

Анализа фактора ризика за настанак глиома

\_\_\_\_\_

која је одбрањена на Факултету \_\_\_\_\_ медицинских наука

\_\_\_\_\_

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ године,

\_\_\_\_\_

потпис аутора



## Образац 2

### ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ана Азањац Арсић,

дозвољавам

недозвољавам

Универзитетској библиотеци Крагујевцу даначини дватрајна умножена примерка у  
електронској форми докторске дисертације под насловом:

Анализа фактора ризика за настанак глиома

---

---

---

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и тоу целини, као и да поједан примерак тако умножене  
докторске дисертације учинити трајно доступним јавности путем дигиталног  
репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног  
министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајно умножене примерке  
у електронској форми наведеног докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Уколико ауторизабреданедозволи припадницима јавности дата ко доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведене докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности дата ко доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство-дели тип под истим условима
- 3) Ауторство-без прерада
- 4) Ауторство-некомерцијално
- 5) Ауторство-некомерцијално-дели тип под истим условима
- 6) Ауторство-некомерцијално-без прераде

У , године,

ПОТПИС

аутора

---



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
**VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA**  
Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**

Tel/faks: +381 11 2669689  
[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

### **ACCEPTED MANUSCRIPT**

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **ABO BLOOD GROUP AND RISK OF GLIOMA: A CASE CONTROL STUDY FROM SERBIA**

Authors: **Ana Azanjac Arsić\***, **Svetlana Miletić Drakulić\*,#**, **Katarina Vesić\***, **Gordana Tončev\*,#**; *Vojnosanitetski Pregled* (2018); Online First September, 2017.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP161230104A>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

**ABO BLOOD GROUP AND RISK OF GLIOMA: A CASE CONTROL STUDY FROM SERBIA**

Ana Azanjac Arsić<sup>\*</sup>, Svetlana Miletić Drakulić<sup>\*,#</sup>, Katarina Vesić<sup>\*</sup>, Gordana Tončev<sup>\*,#</sup>

<sup>\*</sup>University of Kragujevac Faculty of Medical Sciences, Department of Neurology, Kragujevac, Serbia

<sup>#</sup>Clinic of neurology, Clinical Center Kragujevac, Serbia

Corresponding author:

Ana Azanjac Arsić

34000 Kragujevac

e-mail: ana.azanjac@yahoo.com

# **ABO BLOOD GROUP AND RISK OF GLIOMA: A CASE CONTROL STUDY FROM SERBIA**

## **Abstract**

**Background/Aim.** Gliomas are the most common primary brain tumors and the etiology is unknown. The aim of this study was to investigate possible association between incidence of glioma and certain blood groups.

**Methods.** The case-control study included 100 pathologically confirmed cases of glioma at the Clinical Center of Kragujevac, Serbia, between 2014 and 2015, and 200 age- and sex-matched controls without malignant diseases in personal and family history at the same institution. After signing the informed consent all the patients filled out an epidemiological questionnaire.

**Results.** In an analysis comparing glioma patients with control group, a significant association ( $p < 0.0005$ ) was observed in relation to the blood group AB. Furthermore, didn't observe significant association in relation to the blood group A ( $p = 0.070$ ), blood group B ( $p = 0.256$ ), blood group O ( $p = 0.768$ ) between compared groups. Also, in an analysis comparing glioma patients with control group, a significant association was observed in relation to the years spent in hometown ( $p = 0.035$ ), changing of the place residence ( $p = 0.007$ ), body weight ( $p = 0.002$ ) and body mass index ( $p < 0.0005$ ). Univariate binary logistic regression showed that higher number of years spent in hometown (OR 1.01195% CI 1.000–1.023,  $p = 0.043$ ), increased body weight (OR 0.97695% CI 0.959–0.993,  $p = 0.006$ ) and increased body mass index (OR 0.89895% CI 0.839–0.961,  $p = 0.002$ ) increase the risk of glioma. However, change of the place residence decrease the risk of glioma (OR 0.32795% CI 0.147–0.727,  $p = 0.006$ ). Univariate binary logistic regression analysis revealed that individuals with group AB were at 3.5-fold increased risk of developing glioma compared to individuals with other ABO blood groups (OR 3.42995% CI 1.83–6.41,  $p < 0.0005$ ). Also, there was more male patients with glioma with group AB ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** In a present study, we demonstrated that individuals with group AB have an increased risk of developing glioma.

**Key words:** glioma, blood groups, risk factors

## **Apstrakt**

**Uvod/Cilj:** Gliom je najčešći primarni tumor mozga čija je etiologija nepoznata. Cilj ove studije je bionda ispita da li je učestalost glioma povezana sa određenom krvnom grupom.

**Metod:** Slučaj kontrolne studije uključila 100 ispitanika sa patohistološki potvrđenim gliomom u Kliničkom centru Kragujevac, u Srbiji, između 2014. i 2015. godine i 200 ispitanika kontrolne grupe ukrštenih populacija iz godine u godinu makoj nisu imali istoriju malignih bolesti u ličnoj i porodičnoj anamnezi. Nakon potpisivanja pristanka svi pacijenti su popunjavali epidemiološki upitnik.

**Rezultati:** U analizi, u kojoj su upoređivani pacijenti sa gliomom i pacijenti kontrolne grupe, značajna veza ( $p < 0.005$ ) opservirana je za AB krvnu grupu. Nadalje, nije zapažena statistički značajna veza za krvnu grupu A ( $p = 0.070$ ), B ( $p = 0.256$ ) i O ( $p = 0.768$ ) između poređenih grupa. Poređenjem pacijenata sa gliomom i pacijenata kontrolne grupe, opservirana je statistički značajna veza u vezi godina života provedenih u mestu rođenja ( $p = 0.035$ ), promene mesta boravka ( $p = 0.007$ ), telesne mase ( $p = 0.002$ ) i indeksa telesne mase ( $p < 0.0005$ ). Primenom univarijantne binarne logističke regresije pokazano je da veći broj godina života provedenih u mestu rođenja (OR 1.01195% CI 1.000–1.023,  $p = 0.043$ ), povećanje telesne mase (OR 0.97695% CI 0.959–0.993,  $p = 0.006$ ) i povećanje indeksa telesne mase (OR 0.89895% CI 0.839–0.961) povećavaju rizik za nastanak glioma. Međutim, promena mesta boravka smanjuje rizik za nastanak glioma (OR 0.32795% CI 0.147–0.727,  $p = 0.006$ ). Primenom univarijantne binarne logističke regresije otkriveno je da kod individua sa krvnom grupom AB postoji 3.5 puta veći rizik za nastanak glioma upoređenju sa osobama sa drugim krvnim grupama (OR 3.42995% CI 1.83–6.41,  $p < 0.0005$ ). Takođe, bilo je više pacijenata muškog pola sa gliomom koji nisu imali krvnu grupu AB ( $p = 0.001$ ).

**Zaključak:** Ova studija, pokazuje da kod individua sa krvnom grupom AB postoji povećan rizik za nastanak glioma.

**Ključne reči:** gliomi, krvne grupe, faktori rizika

## Introduction

Gliomas are the most common primary brain tumors (1). They account for approximately 27% of all brain and central nervous system tumors and about 80% of malignant brain tumors. Gliomas are tumors arising from glial or precursor cells and include astrocytoma, glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma, mixed glioma, malignant glioma, not otherwise specified (NOS) and few rare histologies (2).

The etiology of glioma is unknown. Several possible risk factors for glioma have been suggested in the past, but with the exception of ionizing radiation, none has been consistently confirmed (3,4). Several studies have investigated the relationship between blood groups ABO and glioma risk and demonstrated conflicting results (5,6,7, 8, 9,10). The scientist Landsteiner found the blood group ABO system in 1901 in the University of Vienna. Locus ABO is localized on chromosome 9 and gene ABO is inherited in an autosomal dominant (11). The A and B antigens are complex carbohydrate molecules and they represent extracellular domains on the surface membrane of red blood cells. The A and B alleles of the ABO locus encode different enzyme glycosyltransferases, adding N-acetylgalactosamine and D-galactose on a common precursor of the side chain, the H determinant, which is then converted into the A or B antigen. Group O individuals lack such functional enzymes, and express unchanged H determinant. In addition to the surface of red blood cells, A and B antigens are found on a variety of human cells and tissues, including epithelial cells, neurons, platelets and vascular endothelium (12,13).

Distribution of the four different blood groups varies between countries. Generally, blood group O has the highest prevalence, while blood group AB has the lowest (14). In Serbia, the proportion of ABO blood groups is 41.5% for A, 37.5% for O, 16% for B and about 5.5% for AB (15).

The aim of this study was to examine the incidence of glioma in patients with different blood groups ABO.

## Materials and methods

The study group included a series of 100 consecutive patients (59 males, mean age  $59.76 \pm 10.76$  years and 41 females, mean age  $58.36 \pm 8.95$  years) (Table 1) with pathohistologically verified diagnosis of glioma according to the WHO criteria [ICD-O-3] (16) (Fig 1.). Of these 100 patients blood groups were available in 96 patients. The study was realized according to the Declaration of Helsinki and performed in accordance with Ethics Committee of Clinical Center Kragujevac. The criteria for inclusion into the study were patients who have had consultative decision evaluated on the basis of stages of the disease and the general condition of the patient. Also the criteria for inclusion into the study were primary, previously untreated glioma. Criteria for exclusion from the study were previously diagnosed and treated glioma and glioma recidivans. The patients were treated surgically, followed by radio and chemotherapy at the Center for Oncology, Clinical Center Kragujevac. Data were collected between April 2015 and May 2016. The control group included 200 patients matched by sex and age (109 males, mean age  $59.32 \pm 10.71$  years and 91 females, mean age  $58.09 \pm 9.12$  years) (Table 1) who were hospitalized in the Clinical Centre Kragujevac, without malignant diseases in personal and family history. Of these 200 patients blood group were available in 172 patients. After obtaining patient consent, a questionnaire based on the reviewed literature data and personal considerations was collected detailed information. It included questions about different factors supposed to be possible risk or protective factors.

The first part of the questionnaire referred to demographic features of the patients (sex, age, birth and residency places, blood type, Rh (D) antigen, school education, occupation, number of family members, the size of the home space). The second part of the questionnaire included the family history of chronic diseases, including brain tumors and other malignant tumors. The third part of the questionnaire referred to the personal history of the disease including reproductive risk factors. The fourth part deals with information on the risks of exposure to external factors, the fifth included data on habits (smoking, drinking coffee, tea, alcohol) and the sixth part referred to information about nutrition.



## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software version 19.0. For the comparison of qualitative variables between the patients with glioma and the control group, a chi-square test was used. Categorical variables were represented as frequencies and percentages. A univariate analysis using logistic regression techniques, including odds ratio (OR), was performed to determine the effects of blood groups on the dependent variable (glioma). A  $P$  value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

Table 1 shows the demographic and personal characteristics of patients and controls. Differences in years spent in hometown between study and control group was statistically significant ( $p=0.035$ ). The control group patients were more frequently changing of the place of residence than patients with glioma ( $p=0.007$ ). Also, observed statistically significant differences between compared groups in relation to the body weight ( $p=0.002$ ) and to the body mass index ( $p<0.0005$ ). Patients with glioma had a higher body weight and higher body mass index in comparison to the patients of the control group.

In an analysis comparing patients with glioma with control group patients, a significant association ( $p<0.005$ ) was observed in relation to the blood group AB. Furthermore, no significant association was observed in relation to the blood group A ( $p=0.070$ ), blood group B ( $p=0.256$ ), blood group O ( $p=0.768$ ) among patients with glioma and control groups (Table 2).

In the group of patients with glioma, 32.3% of patients had blood type AB, 25.0% of blood group A, 10.4% blood group B and 32.3% of blood group O. The ratios of blood groups AB, A, B and O were 12.2% vs. 32.6% vs. 18.5% vs. 34.9% in patients control group, respectively (Table 2).

Comparing the male patients with glioma and control group as blood groups ABO, a significant association was observed in relation to the blood group AB ( $p=0.001$ ). There was no significant difference regarding blood group A ( $p=0.726$ ), blood group B ( $p=0.668$ ), blood group O ( $p=0.726$ ) (Table 3).

Comparing the female patients with glioma and control group as blood group AB, differences did not reach significance there ( $p=0.057$ ). Also, there was no significant difference regarding blood group A ( $p=0.288$ ), blood group B ( $p=0.549$ ) and blood group O ( $p=0.522$ ) (Table 4).

Univariate binary logistic regression showed that higher number of years spent in hometown (OR 1.011 95% CI 1.000–1.023,  $p=0.043$ ) increased body weight (0.976 95% CI 0.959–0.993) and increased body mass index (OR 0.898 95% CI 0.839–0.961) increases the risk of glioma. However, change of the place of residence decreases the risk of glioma about three times (OR 0.327 95% CI 0.147–0.727,  $p=0.006$ ) (Table 5).

Univariate binary logistic regression analysis revealed that individuals with group AB were at 3.5-fold increased risk of developing glioma compared to individuals with other blood groups (OR 3.429 95% CI 1.834–6.411,  $p<0.0005$ ). Blood groups A (OR 0.696 95% CI 0.402–1.204,  $p=0.195$ ), B (OR 0.690 95% CI 0.321–1.485,  $p=0.343$ ), O (OR 1.064 95% CI 0.632–1.792,  $p=0.816$ ) were not significantly associated with glioma risk (Table 5).

## Discussion

In our study, we have demonstrated that the distribution of blood groups in patients with glioma differ significantly than the control group, with a higher incidence of glioma reported in individuals with blood group AB. Previous studies have shown different results about the ratios of blood groups in patients with glioma. The study of Yates and Pearce, which was conducted on 473 cases with astrocytoma excluding glioblastoma multiforme, showed that in 164 patients who were diagnosed before 1945 year, distribution of blood groups was normal. In 305 patients analyzed after that year, a statistically significantly lower number of glioma in patients with blood group O has been noticed (5). Selvestrone et al. have also examined the relationship between the blood groups and astrocytic brain tumors, including glioblastoma multiforme, and they found a statistically significantly lower number of patients with B and O blood types (6). The study of Carter et al. recruited 160 patients with glioma and the same number of controls, observed no significant difference in the distribution of blood groups between glioma patients and controls from the Oxford region in the United Kingdom (7). Stranget al. did not detect significant difference in the distribution of blood group between 900 astrocytoma patients and the control population. However, once adjusted for sex, there was significantly more male cerebral astrocytoma patients with group A ( $p < 0.05$ ) (8). In the last meta-analysis (11) which examined the relationship between blood groups and cancer risk were included 89 studies (82 case control studies and 7 cohort studies). This study analyzed 1674 patients with glioma and results suggested that blood groups were not significantly associated with glioma risk (9). In a recent study, Allouh et al. reported a significant association between the distribution of blood group ABO antigens and glioblastoma multiforme in Jordanians, with a higher incidence reported in persons with blood group A (10). In the last five decades, relationship between blood groups ABO and carcinoma has been extensively investigated.

Mechanisms that explain the relationship between blood groups ABO and cancer risk are unclear. Several hypotheses have been proposed, including a modulatory role of blood group ABO antigens. Blood group antigens (A, B) are expressed on the surface of red blood cells and numerous other tissues. For a variety of tumour types, the blood group antigens expressed on the surface of malignant cells was found to be different from the antigens expressed on normal cells (17). Modified expression of blood group antigen on the surface of cancer cells may alter cell motility, sensitivity to apoptosis and immune escape, and thus influence the initiation and spread of cancer (18). Also, blood group ABO system regulates the level of circulating proinflammatory and adhesion molecules (such as E-selectin, P-selectin and intracellular adhesion molecule-1), which are important for tumourigenesis. Chronic inflammation has been extensively linked with cancer development and provides a potential mechanism by which ABO antigens may influence cancer risk. One of the possible explanations about the role of the blood group ABO in tumourigenesis process is the recent discovery of vWF that is an important modulator of angiogenesis and apoptosis. Individuals with other blood groups have significantly higher levels of plasma concentrations of vWF compared to individuals with blood group O. On the other hand, vWF may not have a significant role in cancer progression, and elevated vWF levels simply be an indication of the extent of endothelial dysfunction caused by tumour growth (19). Some research has shown that the structure of certain tumour antigens is similar to the structure of antigens of ABO blood groups system. For example, Smith and Prietopresented Forssmann antigen. This antigen is synthesized predominantly in stomach and colon cancer and structurally it is identical to the A antigen determinant (20). One study found neoexpression of ABO blood group antigens in hepatocellular carcinoma tissues (21). These mechanisms are biologically plausible to explain the association between ABO blood group and risk of cancer, the underlying mechanisms for the discrepancy among different cancer sites still remains a challenge.

Also, our results suggested that change of place residence decreases risk of glioma and that high number years spent in hometown increases the risk of glioma. Until now, there have been no studies that have examined the relationship between the change of the place residence and number years spent in hometown and risk of glioma. In this case control study, increased body weight and increased body mass index increases risk of glioma. Our

findings on body weight and body mass index and glioma risk are similar to previous study (22, 23, 24).

### **Conclusion**

To our knowledge, this is the first study that has examined the frequency of blood group in patients with glioma among the Serbian population. Also, for the first time our study results suggest that blood group AB increases the risk of glioma.

The results of our study suggest that the blood group AB can be one of hereditary factors which have influence on the occurrence of glioma. It is needed further research on a much larger sample, which would confirm these findings as well as potential mechanisms by which the blood group ABO system affects the occurrence of glioma.

### **Disclosure**

The authors report no conflict of interest.

Table1 Demographic and personal characteristics of patients and controls

Variable	Patients with glioma (n=100)	Control group (n=200)	p-value
Age±SD (years)			
Male	59.76±10.76	59.32±10.71	0.779
Sex, n (%)			
Male	59 (59%)	109 (54.5%)	0.537
Years spent in	47.39 ±20.94	41.69 ±23.45	0.035
Change of the place	8 (8%)	42 (21%)	0.007
Birthweight (kg)	3.14 ±0.57	3.63 ±3.01	0.108
Bodyweight (kg)	82.88 ±12.64	77.23 ±17.04	0.002
Bodyheight (cm)	172.84 ±7.62	173.09 ±9.65	0.813
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.57 ±5.01	25.72 ±3.30	<0.0005
Rh factor (-)	8 (8%)	25 (12.5%)	0.921

Table2 Comparison of blood groups between patients with glioma and control group.

Groups	Patients with glioma	Control groups	Pvalue
AB Group	31 (32.3%)	21 (12.2%)	<0.0005
A Group	24 (25.0%)	63 (36.6%)	0.070
B Group	10 (10.4%)	28 (16.3%)	0.256
O Group	31 (32.3%)	60 (34.9%)	0.768
Total	96(100%)	172 (100%)	

Table3 Distribution of bloodgroupsinmale patientswithglioma and controlgroup

Groups	Patients with glioma	Controlgroup	P value
AB Group	18 (31.6%)	8 (8.7%)	0.001
A Group	14 (24.6%)	30 (32.6%)	0.726
B Group	7 (12.3%)	17 (18.5%)	0.668
O group	18 (31.6%)	37 (40.2%)	0.726
Total	57 (100%)	92 (100%)	

Table4 Distribution of bloodgroupsin femalepatientswithglioma and control group

Groups	Patients with glioma	Controlgroup	P value
AB Group	13 (33.3%)	13 (16.3%)	0.057
A Group	10 (25.6%)	33 (41.3%)	0.288
B Group	3 (7.7%)	11 (13.8%)	0.549
O group	13 (33.3%)	23 (28.8%)	0.522
Total	39 (100%)	80 (100%)	

Table5 Uni variateregressionanalysisoftherelationshipbetweendemographicfeatures,ABObloodgroup and glioma

Variable	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age	1.004 (0.980 – 1.029)	0.728
sex	0.832 (0.512 – 1.353)	0.495
Yearsspent inhometown	1.011 (1.000 – 1.023)	0.043
Change oftheplace residence	0.327 (0.147 – 0.727)	0.006
Birthweight	0.590 (0.317 – 1.101)	0.097
Bodyweight (kg)	0.976 (0.959 – 0.993)	0.006
Bodyheight (cm)	0.997 (0.970 – 1.025)	0.826
BMI(kg/m2)	0.898 (0.839 – 0.961)	0.002
Rh factor (-)	1.104 (0.857 – 1.423)	0.442
Blood group AB	3.429 (1.834– 6.411)	< 0.0005
Blood groupA	0.696 (0.402-1.204)	0.195
Blood group B	0.690 (0.321-1.485)	0.343
Blood groupO	1.064 (0.632-1.792)	0.816

## REFERENCES

12849

1. *Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al.* The epidemiology of glioma in adults: A "state of the science" review. *Neuro Oncol* 2014; 16(7):896–913.
2. *Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015; 17 Suppl 4: iv1–iv62.
3. *Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, et al.* GLIOGENE An International Consortium to Understand Familial Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(9): 1730–4.
4. *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.
5. *Yates PO, Pearce KM.* Recent change in blood-group distribution of astrocytomas. *Lancet* 1960; 1(7117): 194–5.
6. *Selvestrone B, Cooper DR.* ABO blood group and astrocytomas. *J Neurosurg* 1961; 18: 602–4.
7. *Yates PO.* Malignant glioma and ABO blood group. *Br Med J* 1964; 1(5378): 310.
8. *Strang RR, Tovi D, Lopez J.* Astrocytomas and the ABO blood groups. *J Med Genet* 1966; 3: 274–5.
9. *Akhtar K, Mehdi G, Sherwani R, Sofi L.* Relationship between various cancers and ABO blood groups: A Northern India experience. *Int J Pathol* 2010; 13(1): 1–4.
10. *Akca Z, Mutlu H, Erden A, Buyukcelik A, Sezer Y, Inal A.* The relationship between ABO blood group and glioblastoma multiforme. *Med Sci* 2014; 3(4): 1639–47.
11. *Zhang B, He N, Huang Y, Song F, Chen K.* ABO blood groups and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(11): 4643–50.
12. *Allouh MZ, Barbarawi AM, Hiasat MY, Al-Qaralleh MA, Ababneh EI.*



Glioblastoma and ABO blood groups: Further evidence of an association between the distribution of blood group antigens and brain tumours. *Blood Transfus* 2017; 15(6): 543–7.

13. *Landsteiner K*. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. In: *Harper PS*, editor. *Landmarks in Medical Genetics*. Oxford: Oxford University Press; 1901, p. 112–4.
14. *Franchini M, Liubruno GM*. ABO blood group: Old dogma, new perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(8): 1545–53.
15. *Liubruno GM, Franchini M*. Beyond immunohaematology: The role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus* 2013; 11(4): 491–9.
16. *Hsiao L, Liu N, You S, Hwang L*. ABO blood group and the risk of cancer among middle-aged people in Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015; 11(4): e31–6.
17. *Jovanović SS, Veljković DK*. *Imunobiološki i klinički značaj krvnih grupa*. Beograd: Intra Net Communication; 2009.
18. *Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK*, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–20.
19. *Franchini M, Lippi G*. The intriguing relationship between the ABO blood group, cardiovascular disease, and cancer. *BMC Med* 2015; 13: 7.

Received on December 30, 2016.

Revised on March 24, 2017.

Accepted on July 06, 2017.

Online

First September,

2

