

# ویژگی ها و درجه های مختلف تومورهای اولیه مغزی در بیماران بستری شده در بیمارستان الزهرای اصفهان بر اساس طبقه بندی WHO (۱۳۷۹-۱۳۷۵)

پروین محزونی<sup>۱</sup>، فرشته محمدی زاده<sup>۱</sup>

یافته / سال ششم / شماره ۲۰

## چکیده

**مقدمه:** حدود نیمی از تومورهای مغزی اولیه و بقیه متاستاتیک هستند. تومورهای سیستم عصبی خصوصیات منحصر بفردی دارند که آنها را از نئوپلاسم های سایر نواحی بدن متمایز می سازد. سازمان بهداشت جهانی تومورهای سیستم عصبی مرکزی را براساس میزان بدخیمی به درجه های ۱ تا ۴ طبقه بندی نموده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی توزیع سنی - جنسی و محل آناتومیک و درجه های مختلف تومورهای اولیه بر اساس طبقه بندی WHO بود.

**مواد و روشها:** این مطالعه روی ۴۰۰ بیمار مبتلا به تومورهای اولیه مغزی بستری شده در بیمارستان الزهرای اصفهان در یک دوره پنج ساله صورت گرفته است. اطلاعات مربوط به سن، جنس و محل آناتومیک از پرونده بیماران استخراج شد. نوع آسیب شناختی هر ضایعه براساس مطالعه ماکروسکوپی و میکروسکوپی نمونه جراحی شده تعیین گردیده و بر پایه تشخیص، درجه هریک از نمونه ها طبق درجه بندی WHO مشخص شده است.

**یافته ها:** اختلاف معنی داری بین فراوانی نسبی تومورهای اولیه مغزی در دو جنس مشاهده نشد. اکثریت مبتلایان بیش از ۳۵ سال داشتند. شایعترین محل آناتومیک گرفتاری، نیمکره های مغزی و شایع ترین نوع تومور مننژیوم بود. اکثریت تومورها در درجه ۱ درجه بندی سازمان بهداشت جهانی قرار داشتند.

**نتیجه گیری:** برخلاف نتایج به دست آمده در مورد توزیع جنسی تومورهای اولیه مغزی در این مطالعه، در سایر مطالعات ابتلای مردان به این تومورها شایع تر از زنان گزارش شده است. به علاوه در منابع موجود گلیوما به عنوان شایع ترین تومور اولیه مغزی ذکر شده در حالی که در این بررسی مننژیوم فراوان ترین تومور مشاهده شده بوده است.

**واژه های کلیدی:** تومورهای اولیه مغزی، طبقه بندی تومور WHO، بیماران بستری

۱- استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه بخش آسیب شناختی

مقدمه

حدود نیمی از تومورهای مغزی اولیه و بقیه آنها متاستاتیک هستند (۱). تومورهای سیستم عصبی مرکزی (CNS)<sup>۱</sup> خصوصیات منحصر بفردی دارند که آنها را از نئوپلاسم های نواحی دیگر بدن جدا می سازد (۱). تمایز بین ضایعات خوش خیم و بدخیم در CNS نسبت به دیگر اعضا کمتر آشکار است. برخی تومورهای گلیال با خصوصیات میکروسکوپی خوش خیم مانند میتوز اندک، یک شکل بودن هسته ها و رشد کم ممکن است در نواحی وسیعی از مغز ارتشاح یابند و به این ترتیب منجر به نقیصه های بالینی شدید و پیش آگهی ضعیف گردند. امکان برداشتن نئوپلاسم های ارتشاح یابنده گلیال بدون آسیب رساندن به عملکرد عصبی محدود است. به علاوه محل آناتومیک نئوپلاسم ممکن است صرف نظر از طبقه بندی میکروسکوپی آن پیامدهای مرگبار داشته باشد. الگوی انتشار نئوپلاسم های اولیه CNS نیز با تومورهای دیگر متفاوت است. حتی بدخیم ترین گلیوم ها هم به ندرت به خارج CNS متاستاز می دهند. فضای زیر عنکبوتیه<sup>۲</sup> فراهم کننده مسیری برای انتشار است، به گونه ای که کاشته شدن در طول مغز و طناب نخاعی ممکن است در نئوپلاسم های مغزی اعم از شدیداً آناپلاستیک یا خوب تمایز یافته که به مسیرهای مایع مغزی نخاعی راه یافته اند روی دهد (۱).

طبقه بندی بافت شناسی تجدید شده سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای تومورهای سیستم عصبی مرکزی در سال ۱۹۹۳ توسط کلی هاوس<sup>۳</sup> منتشر شد (۲). به دنبال آن با پیشرفت در زمینه شناخت بافت زایی تومورهای CNS که اخیراً بر پایه بررسی های آسیب شناسی مولکولی، immunohistochemistry و مطالعات آسیب شناسی بالینی حاصل شده است، طبقه بندی ۱۹۹۳ سازمان بهداشت جهانی با طبقه بندی سال ۲۰۰۰ این سازمان جایگزین گردید (۳). این طبقه بندی که توسط کلی هاوس و کاوونی<sup>۴</sup> منتشر گردیده است، تومورهای سیستم عصبی مرکزی و سیستم عصبی محیطی را در برمی گیرد (۴). گروه های

اصلی تومورها در این طبقه بندی عبارتند از تومورهای بافت نوروایی تلیال، تومورهای اعصاب محیطی، تومورهای مننژ، لنفوم ها و نئوپلاسم های هماتوپویتیک، تومورهای ژرم سل و تومورهای ناحیه سلاتورسیکا، کیست ها، ضایعات شبه تومور. گسترش موضعی از تومورهای ناحیه ای و تومورهای دسته بندی نشده از این طبقه بندی حذف گردیده اند. طبقه بندی WHO در عین حال تومورهای سیستم عصبی را به چهار درجه از grade I (خوش خیم) تا grade IV (بدخیم) تقسیم می کند (جدول ۱).

این تقسیم بندی بیشتر براساس آمار بقای (survival data) بیماران است تا خصوصیات آسیب شناسی بافتی، بنابراین مؤلفان آن براین نکته تأکید دارند که این سیستم درجه بندی باید به عنوان یک درجه بندی بدخیمی<sup>۵</sup> تلقی شود (۵). چندین سیستم درجه بندی دیگر در مراکز سرطان شناسی اعصاب آمریکای شمالی و اروپا پایه ریزی شده، با این حال سیستم WHO از جمله مقبول ترین سیستم ها برای درجه بندی تومورهای CNS است (۵).

مشخصه توزیع سنی تومورهای CNS به صورت یک قله در دوران کودکی، افزایش شیوع از اوایل دهه سوم تا سن ۷۰ سالگی و سپس افت آن با افزایش سن است. شیوع در مردان در تمام سنین بیش از زنان است (۵،۶). تومورهای CNS در دوران کودکی با دوران بزرگسالی متفاوت است (۷). این تفاوت به ویژه به لحاظ توزیع انواع بافت شناختی و نیز موقعیت آناتومیک این تومورها صدق می کند (۸). در بچه ها آستروسیتوما و مدولوبلاستوما شایع تر از انواع دیگر است، درحالی که در بزرگسالان گلیوما و مننژیوما شایع ترند. موقعیت تومور در بچه ها اکثراً زیر چادرینه<sup>۶</sup> و در بزرگسالان بیشتر بالای چادرینه<sup>۷</sup> است (۱،۵).

- |                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| 1. Central nervous system | 5. Malignancy Scale |
| 2. Subarachnoid Space     | 6. Infratentorial   |
| 3. Kleihues               | 7. Supratentorial   |
| 4. Cavenee                |                     |

جدول ۱- سیستم درجه بندی سازمان بهداشت جهانی برای تومورهای سیستم عصبی مرکزی

## World Health Organization (WHO) Grading System (Malignancy Scale) of CNS Tumors

| Tumor Group                     | Tumor Type                             | Grade |    |     |    |
|---------------------------------|--|-------|----|-----|----|
|                                 |  | I     | II | III | IV |
| Astrocytic tumors               | Subependymal giant cell                | X     |    |     |    |
|                                 | Pilocytic                              | X     |    |     |    |
|                                 | Low grade                              |       | X  |     |    |
|                                 | Pleomorphic xanthoastrocytoma          |       | X  | X   |    |
|                                 | Anaplastic                             |       |    | X   |    |
| Oligodendrogliomas              | Glioblastoma                           |       |    |     | X  |
|                                 | Low grade                              |       | X  |     |    |
| Oligoastrocytomas               | Anaplastic                             |       |    | X   |    |
|                                 | Low grade                              |       | X  |     |    |
| Ependymal tumors                | Anaplastic                             |       |    | X   |    |
|                                 | Subependymoma                          | X     |    |     |    |
|                                 | Myxopapillary                          | X     |    |     |    |
|                                 | Low grade                              |       | X  |     |    |
| Choroid plexus tumors           | Anaplastic                             |       |    | X   |    |
|                                 | Papilloma                              | X     |    |     |    |
| Neuronal/glia tumors            | Carcinoma                              |       |    | X   |    |
|                                 | Gangliocytoma                          | X     |    |     |    |
|                                 | Ganglioglioma                          | X     | X  |     |    |
|                                 | Desmoplastic infantile ganglioma       | X     |    |     |    |
| Pineal tumors                   | Dysembryoplastic neuroepithelial tumor | X     |    |     |    |
|                                 | Central neurocytoma                    |       | X  |     |    |
|                                 | Pineocytoma                            |       | X  |     |    |
|                                 | Pineocytoma/pineoblastoma              |       |    | X   | X  |
| Embryonal tumors                | Pineoblastoma                          |       |    |     | X  |
|                                 | Medulloblastoma                        |       |    |     |    |
|                                 | Other primitive neuroectodermal tumors |       |    |     | X  |
|                                 | Medulloepithelioma                     |       |    |     | X  |
|                                 | Neuroblastoma                          |       |    |     | X  |
| Central and spinal nerve tumors | Ependymblastoma                        |       |    |     | X  |
|                                 | Schwannoma                             | X     |    |     |    |
|                                 | Malignant peripheral nerve tumor       |       |    | X   | X  |
| Meningeal tumors                | Meningioma                             | X     |    |     |    |
|                                 | Atypical meningioma                    |       | X  |     |    |
|                                 | Papillary meningioma                   |       | X  | X   |    |
|                                 | Hemangiopericytoma                     |       | X  | X   |    |
|                                 | Anaplastic meningioma                  |       |    | X   |    |

نژادی نیز در میزان شیوع مؤثرند (۵). به علاوه سکونت در روستا در برخی مطالعات با افزایش خطر گلیوما همراه بوده است (۹). این همراهی به تماس های کشاورزی مانند ویروس های حیوانی و مواد آفت کش نسبت داده شده است (۱۰). هدف از انجام این پژوهش، بررسی تومورهای اولیه مغزی به منظور تعیین فراوانی انواع آسیب شناختی و درجه های مختلف ارائه شده توسط WHO انجام گرفت.

شیوع تومورهای CNS از جمعیتی به جمعیت دیگر متفاوت است. وضعیت اجتماعی اقتصادی ممکن است بخشی از تنوع در شیوع و مرگ و میر تومورهای CNS بین جمعیت های مختلف را توضیح دهد. جمعیت های با سطح اجتماعی - اقتصادی بالاتر دسترسی بیشتری به مراقبت های بهداشتی و فن آوری پیشرفته پزشکی دارند. شیوع تومورهای CNS در کشورهای آسیایی کمتر است و ممکن است تفاوت های ژنتیکی و عوامل محیطی نقشی در این میان داشته باشد. زیر گروه های

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی و گذشته‌نگر با هدف تعیین توزیع فراوانی انواع آسیب شناختی و درجه های مختلف تومورهای اولیه ارائه شده توسط WHO و نیز تعیین نحوه توزیع آناتومیک، سنی و جنسی این تومورها صورت گرفته است. جمعیت تحت مطالعه، بیماران بستری شده در بخش جراحی اعصاب بیمارستان الزهراى اصفهان به علت تومورهای اولیه مغزی در یک دوره پنج ساله (از آغاز سال ۱۳۷۵ تا پایان سال ۱۳۷۹) هستند که برای برداشتن تومور تحت عمل جراحی قرار گرفته اند. اطلاعات مربوط به سن و جنس بیماران از شرح حال موجود در پرونده و اطلاعات مربوط به محل آناتومیک ضایعه براساس گزارش های تصویربرداری و نیز شرح عمل جراحی بیماران استخراج گردید. نوع آسیب شناختی هر یک از این تومورها براساس نتیجه مطالعه ماکروسکوپی و میکروسکوپی نمونه جراحی شده تعیین گردیده است. در مورد هر نمونه درجه تومور براساس سیستم درجه بندی WHO و با توجه به تشخیص آسیب شناسی ضایعه مشخص شد. مواردی که در ثبت اطلاعات آنها نقصی وجود داشت از مطالعه حذف شدند و به این ترتیب در نهایت ۴۰۰ بیمار در مطالعه وارد گردیدند.

یافته ها

از ۴۰۰ بیمار مطالعه شده، ۲۰۵ نفر (۵۱/۲) مرد و ۱۹۵ نفر (۴۸/۸) زن بودند. به این ترتیب اختلاف معنی داری بین فراوانی نسبی تومورهای اولیه مغزی بین دو جنس مشاهده نگردید.

از ۴۰۰ بیمار (۶۱/۷۵) بیشترین فراوانی تومورهای اولیه مغزی به سن بالای ۳۵ سال اختصاص داشت (جدول شماره ۲).

جدول ۲- مقایسه فراوانی نسبی تومورهای اولیه مغزی در دو جنس

| جنس   | فراوانی | مطلق | نسبی |
|-------|---------|------|------|
| مرد   | ۲۰۵     | ۵۱/۲ | %    |
| زن    | ۱۹۵     | ۴۸/۸ | %    |
| مجموع | ۴۰۰     | ۱۰۰  | %    |

از ۴۰۰ بیمار ۱۸۴ نفر (۴۶٪) مبتلا به مننژیوما، ۱۳۵ نفر (۳۳/۷۵٪) مبتلا به انواع تومورهای آستروسیتیک (فیبریلى آستروسیتوما، آناپلاستیک آستروسیتوما، گلیوبلاستوما مولتی فور و پیلوسیتیک آستروسیتوما)، ۲۸ نفر (۷٪) مبتلا به شوانوم زاویه مخچه‌ای پل مغزی، ۲۶ نفر (۶/۵٪) مبتلا به اولیگودندروگلیوما، ۸ نفر (۲٪) مبتلا به تومورهای نوروگلیال، ۵ نفر (۱٪) مبتلا به مدولوبلاستوما، ۴ نفر (۱٪) مبتلا به پاپیلوماى شبکه کورویید، ۴ نفر (۱٪) مبتلا به آپاندیموما، ۴ نفر (۱٪) مبتلا به تومور بدخیم پوشش اعصاب محیطی و ۲ نفر (۰/۵٪) مبتلا به اولیگوآستروسیتوما بودند. هیچ موردی از تومورهای پینه‌آل و تومورهای ژرم سل وجود نداشت. به این ترتیب مننژیوما با اختصاص دادن ۴۶ درصد کل موارد به خود شایع ترین تومور اولیه مغزی مشاهده شده در این مطالعه بود.

شایع ترین محل آناتومیک رفتاری نمیکره های مغزی با ۲۹۷ مورد (۷۴/۲۵٪) و حفره خلفی<sup>۱</sup> با ۳۰ مورد (۷/۵٪) بود. تومور بطن ها و سایر نواحی شیوع کمتر دیده شد.

از ۴۰۰ مورد مطالعه شده، بیشترین فراوانی به تومورهای grade I (۵۰/۷۵٪) اختصاص داشت (جدول شماره ۳).

جدول ۳- توزیع فراوانی تومورهای اولیه مغزی بر حسب سن

| نسبی   | مطلق | فراوانی         |
|--------|------|-----------------|
| ۵/۷۵٪  | ۲۳   | کمتر از ۵ سال   |
| ۷٪     | ۲۸   | ۱۵ - ۶ سال      |
| ۲۵/۵٪  | ۱۰۲  | ۳۴ - ۱۶ سال     |
| ۶۱/۷۵٪ | ۲۴۷  | بیشتر از ۳۵ سال |
| ۱۰۰٪   | ۴۰۰  | مجموع           |

با در نظر گرفتن تومورهای درجه ۱ و ۲ به عنوان Low-grade و تومورهای درجه ۳ و ۴ به عنوان High-grade، ۲۸۷ مورد (۷۱/۷۵٪) تومورها از نوع درجه پایین و ۱۱۳ مورد (۲۸/۲۵٪) از نوع درجه بالا بودند. به این ترتیب فراوانی تومورهای درجه پائین با اختلاف معنی دار بیشتر از فراوانی تومورهای درجه بالا بود ( $P < ۰/۰۵$ ).

1. Posterior fossa

## بحث

در این مطالعه اختلاف معنی‌داری بین فراوانی نسبی تومورهای اولیه مغزی در مردان و زنان مشاهده نشد. این نتیجه با نتایج اکثر مطالعات از جمله مطالعه<sup>۱</sup> ماو<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۱۹۹۱ (۱۱)، مطالعه<sup>۲</sup> سوراویکز<sup>۲</sup> و همکاران در ۱۹۹۹ (۱۲)، و مطالعه<sup>۳</sup> پارکین<sup>۳</sup> و همکاران در ۱۹۹۷ (۶) که همگی شیوع این تومورها را در مردان با اختلاف معنی‌دار بیشتر از زنان عنوان کرده اند تفاوت نشان می‌دهد. در هیچ یک از مطالعات توزیع یکسان تومورهای اولیه مغزی بین زنان و مردان گزارش نشده بود.

در بررسی حاضر مننژیوما با فراوانی ۰/۴۶٪، فراوان ترین نوع تومور اولیه مغزی بود و پس از آن تومورهای گلیال از انواع مختلف (آستروسیتیک، اولیگودندروگلیوما و اولیگوآستروسیتوما) ۰/۴۰/۷۵٪ کل موارد را بخود اختصاص داده اند. این نتیجه با بعضی منابع (۱،۵) و برخی مطالعات از جمله مطالعه<sup>۴</sup> والکر<sup>۴</sup> و همکاران در ۱۹۸۵ (۱۳) و بهین<sup>۵</sup> و همکاران در ۲۰۰۳ (۱۴) که در همه آنها گلیوما به عنوان شایعترین تومور اولیه مغزی ذکر شده است، مطابقت ندارد. در عین حال در مطالعه<sup>۶</sup> سوراویکز<sup>۶</sup> و همکاران در ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۹۹ (۱۲) و نیز مطالعه<sup>۷</sup> کوراستو<sup>۷</sup> و همکاران در ژاپن در سال ۲۰۰۱ (۱۵) همانند بررسی حاضر مننژیوما شایع ترین نوع تومور اولیه مغزی بوده است. در این مطالعه شایع ترین محل گرفتاری نیمکره های مغزی بود. در منابع موجود شایع ترین محل گرفتاری در بزرگسالی نیمکره های مغزی و شایع ترین محل گرفتاری در دوران کودکی زیر چادرینه ذکر شده است (۱،۵،۷).

طبق نتایج مطالعه حاضر براساس سیستم درجه‌بندی WHO برای تومورهای اولیه CNS، بیشترین فراوانی مربوط به تومورهای grade I و کمترین فراوانی مربوط به تومورهای grade III بوده است و در مجموع فراوانی نسبی ضایعات درجه پائین (درجه های ۱ و ۲) ۰/۷۱/۷٪ و فراوانی نسبی ضایعات درجه بالا (درجه های ۳ و ۴) ۰/۲۸/۳٪ بود. به این ترتیب تومورهای درجه پایین با اختلاف معنی‌دار شیوع

بیشتری نسبت به تومورهای درجه بالا نشان داد ( $P < 0/05$ ). در هیچ یک از مطالعات در دسترس، بررسی مشابهی روی تومورهای اولیه مغزی با در نظر گرفتن آنها به عنوان یک مجموعه بدون لحاظ کردن مواردی مانند سن مبتلایان صورت نگرفته شود. تفاوت مشاهده شده در توزیع جنسی تومورهای اولیه مغزی در این مطالعه با مطالعات مشابه و منابع موجود، ممکن است ناشی از تفاوت های واقعی به لحاظ موقعیت جغرافیایی و نژادی باشد و از سوی دیگر علت این اختلاف را می‌توان به محدود بودن جمعیت تحت مطالعه نسبت داد که نتایج آن همیشه قابل تعمیم به کل جمعیت نیست.

مشاهده مننژیوم به عنوان فراوان ترین تومور اولیه مغزی در این مطالعه را نیز می‌توان به عنوان یک تفاوت آماری واقعی در این زمینه با بسیاری از جوامع دیگر در نظر گرفت. در عین حال باید به این نکته توجه داشت که این مطالعه یک مطالعه بیمارستانی<sup>۷</sup> است که نتایج آن ممکن است در برخی موارد با نتایج مطالعه روی کل جمعیت<sup>۸</sup> متفاوت باشد. مطالعات بیمارستانی همواره متأثر از عواملی نظیر انتخابی بودن بیماران است. مثلاً در زمینه موضوع این بحث برخی تومورهای مغزی در نقاط پرخطر داخل جمجمه مانند ساقه مغز یا بطن چهار ممکن است کاندید جراحی نبوده و از ابتدا با روش های دیگر مانند پرتو درمانی تحت درمان قرار گیرند. به این ترتیب این بیماران فاقد سابقه جراحی به علت تومور بوده و در این مطالعه وارد نشده‌اند. این مسئله در مورد گلیوما با احتمال بیشتر اتفاق می‌افتد؛ درحالی که مننژیوما در اکثر موارد توموری در دسترس است. به این ترتیب به نظر می‌رسد که درصد بیشتری از موارد مننژیوم تحت عمل جراحی قرار گرفته و در بررسی آماری مطالعه وارد شده اند.

1. Mao  
2. Surawicz  
3. Parkin  
4. Walker

5. Walker  
6. Kurasto  
7. Hospital- based study  
8. Population- based study

**References**

1. Girolami U, Anthony DC, Frosch MP. The central nervous system. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999
2. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the central nervous system, 2nd Ed. International Histological classification of tumours, vol 21. Berlin, Springer-Verlag, 1993
3. Richert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst*, 2001; 17: 503-5011
4. Kleihues P, Cavenee WK. Tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2000
5. Kaye AH, Laws JR. Brain tumors, an encyclopedic approach. 2nd Ed. Churchill Livingstone, 2001
6. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: International agency for research on cancer, vol VII. IARC Scientific Publication No. 143, 1997
7. McKeever PE. The brain, spinal cord and meninges. In: Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999
8. Lacayo A, Farmer PM. Brain tumors in children: a review. *Ann Clin Lab Sci*, 1991; 21: 25-35.
9. Mills PK, Preston-Martin S, Annegers JF. Risk factors for tumors of the brain and cranial meninges in Seventh-Day Adventists. *Neuro epidemiol*, 1989; 8: 266-275
10. Sanderson WT, Talaska G, Zaebs D. Pesticide prioritization for a brain cancer case-control study. *Environ Res*, 1997; 74: 133-144
11. Mao Y, Desmeules MR, Semenciw R. Increasing brain cancer rates in Canada. *Can Med Assoc J*, 1991; 145: 1583-91
12. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-Oncol*, 1999 Jan; 1(1): 14-25
13. Walker AE, Robins H, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. *Neurol*, 1985; 32: 219-26
14. Behin A, Hoang-Xuan Kh, Carpentier AF. Primary brain tumors in adults. *The Lancet*, 2003; 361: 323-331
15. Kurastu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *Int J Clin Oncol*, 2001 Aug; 6(4): 183-191