

REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE
FAKULTETI I MJEKESISE
NJESIA BAZE NEUROSHKENCE – SHERBIMI I NEUROKIRURGJISE

RAPORT SHKENCOR I PROJEKTIT Nr. 426

Titulli i projektit:

**“STUDIMI I FAKTOREVE TE RISKUT NE TRURIN NORMAL DHE NE
ZHVILLIMIN E TUMOREVE TE TRURIT”**

Shefi i Sherbimit te Neuro-kirurgjise

Prof Mentor Petrela, PU-PH Paris
(Active Member of World Academy of Neurological Surgery)

Autore:

Dr. Shk. Gentian Kaloshi
Dr. Pavllo Djamandi (doktorant)
Dr. Gramoz Brace
Prof. Mentor Petrela, PU-PH Paris

Tirane, Mars 2014

Permbajtja e lendes

1. Lista e shkurtimeve te termave te perdorura.....	3
2. Lista e ilustrimeve (figura, harta, grafike, harta, skica, tabela, etj).....	4
3. Hyrje.....	5
4. Rezultatet shkencore te projektit	
a. Paraqitja e gjendjes se studimeve ne fillim te projektit.....	7
b. Paraqitja e plote e problemeve teorike.....	12
c. Paraqitja e rezultateve, grafikeve, tabelave.....	20
5. Perfundime.....	25
6. Rekomandime.....	26
7. Literatura.....	27

ADDENDUM

II. Dokumente te tjera

1. Situacioni perfundimtar i shpenzimeve (Aneksi 2).....	29
2. Vleresimi i ekspertizes se bere nga institucioni shkencor pergjegjes per projektin...	
3. Vendimi i Keshillit Shkencor te institucionit shkencor pergjegjes.....	
4. Skeda informative sipas Aneksit 3.....	30

1. Lista e shkurttimeve te termave te perdorura

PKKZH: programi Kombetar per Kerkim e Zhvillim

SNQ: sistemi nervor qendror

NF1: neurofibromatosis tipi 1

NF2: neurofibromatosis tipi 2

VHL: von Hippel-Lindau

GBM: glioblastoma

CT: skaner/tomografi aksiale e kompjuterizuar

MRI: rezonance magnetike

Astro: tumoret astrocitike

Oligo: tumoret oligodendrogliale

EGFR: Endotelial Growth Factor Receptor

IDH1-2: isocitrate de-hydrogenase

2. Lista e ilustrimeve (figura, grafike, harta, skica, etj)

Tabela 1. Tendanca ne incidencen e tumoreve te trurit (per 100.000) sipas histologjise

Tabela 2. Incidenca e tumoreve primare sipas grupmoshave dhe histologjive kryesore

Tabela 3. Incidenca (per 100.000) e tumoreve sipas grup-moshave

Tabela 4. Incidenca e stardartizuar (ne x 100.000) sipas gjinise dhe sipas histologjise nga 1993-2013

Tabela 5: Risku i tumoreve cerebrale sipas punesimit (meqenese shume paciente jane pa pune, informacioni eshte marre vetem per 59 raste dhe 41 kontrolle.

Tabela 6. Risku i tumoreve cerebrale ne varesi te kohes se ekspozimit ndaj celulareve.

Figura 1. Tendanca ne incidencen e tumoreve te trurit sipas grupeve kryesore te patologjise ne periudhen 1993-2013

Skica nr 1. Hypoteza klasike e zhvillimit te tumoreve te indit neuro-epitelial (glioma)

Skica nr 2. Permbledhje e faktoreve shkakesore dhe faktoreve te riskut

Skica nr 3. Efekti i faktoreve mjekesore te riskut ne zhvillimin e tumoreve te SNQ-se.

Skica nr 4. Hypoteza e re e zhvillimit te tumoreve te indit neuro-epitelial (glioma) duke marre ne konsiderate edhe faktoret e rinj te lidhur me funksionet e trurit.

3. Hyrja

- a. Projekti yne eshte propozuar si pjese e Programit Kombetar per kerkim e Zhvillim (PKKZh), e posacerisht ne programin e e SHENDETIT
- b. Objektivat dhe rezultatet kryesore te arritura
 - 1. Objektivi i zhvillimit
Percaktimi i nje relationship te mundshem midids faktoreve te njohur te riskut me riskun e zhvillimin e patologjive cerebrale tumorale dhe jo-tumorale
 - 2. objektivat imediate dhe rezultatet e pritshme:
objektivi I: rendesia e faktoreve te edukimit
rezultati I: lidhja e faktoreve te edukimit me morbiditetin tumoral dhe jo vetem
objektivi II: rendesia e te ardhurave ekonomike dhe statusit social
rezultati II: lidhja e faktoreve socio-ekonomike me morbiditetin tumoral dhe jotumoral
objektivi III: faktoret e punesimit dhe rrezatimet e ndryshme
- c. Lidhja e ketyre objektivave dhe rezultateve me projekte te ngjashme ne sherbimin tone:
 - 1. percaktimi i incidences se tumoreve cerebrale
 - 2. lidhja e cdo faktori risku me nje risk relativ per kancer cerebral

c. Organi financues

AKTI ne kuader te PKKZH-se

d. Organizmat shkencore bashkepunetore

Sherbimi i Radiologjise, prane QSUT-se

Sherbimi i Neurologjise, prane QSUT-se

Sherbimi i Anatomise-Patologjike, prane QSUT-se

Sherbimi i Neuro-Patologjise (Pr F Giangaspero) La Sapienza, Rome

Sherbimi i Patologjise, NHS Stafford Shire (Dr B. Latifaj), London

Shermi i Neurologjise, Neuro-Onkologjise (Pr J-Y, Delattre), Pitie-Salpetriere, Paris

e. Personeli shkencor i projektit

Ne realizimin dhe mbarevajtjen e ketij projekti, jane aktivizuar: 6 punonjës shkencorë dhe 31 muaj/njeri; 5 punonjës ndihmës dhe 22 muaj/njeri):

Duke patur parasysh qe projekti ka baze dhe impakt te gjere ne te dy sherbimet e Neurologjise dhe te Neurokirurgjise, diskutimi i formularit me variablat kryesore eshte diskutuar ne stafet tona multidisciplinare, dmth me angazhimin e:

19 punonjesve shkencore dhe 42 muaj/njeri, dhe,

7 punonjes ndihmes me 17 muaj/njeri.

f. Periudha ne te cilen u krye projekti;

Edhe pse konfirmimi i mbeshtetjes financiare te ketij projekti u sigurua ne gusht 2010, data “de facto” e fillimit te ketij projekti ishte Dhjetori 2010. per kete arsye, periudha e zhvillimit te ketij projekti duhet te konsiderohet: **Dhjetor 2010 – Dhjetor 2013**

g. Botimet ne revista shkencore te vendit dhe te huaja, te realizuara ne kuadrin e projektit.

h. Perfituesit nga projekti

1. Perfituesit direkte:

shendeti publik: kontrolli kushteve te punes merr rol primar ne mjekesine preventive

pacientet: njohja me faktoret e riskut do te rrise vigjilencen dhe pritshmerite ne permiresimin e kushteve te punes

2. Perfituesit indirekte:

mjeket: korrelim faktor risku me i sakte

i. Pronesia mbi studimin

Sipas percaktimeve ne kontrate kjo pronesi i takon AKTI-se

4. Rezultatet shkencore te projektit

4a. Paraqitje e gjendjes se studimeve dhe nivelit te njohjes ne momentin e fillimit te projektit.

Tumoret e sistemit nervor qendror (SNQ) jane nje grup heterogjen i neoplazive qe perfshijne te gjitha format e neoplazive primare ose sekondare te zhvilluara brenda kavitetit kranio-vertebral. Tumoret e SNQ perbejne rreth 2% te te gjitha kancereve te reja dhe perqindje te njejta jane raportuar ne popullatat europiane dhe jo-Europiane (1-3). Ato perfaqesojne nje grup te pazakonte neoplazish persa I takon incidences, megjithate ato perbejne nje forme te zakonshme te vdekjes nga kanceri, duke perfaqesuar afersisht 3.5% te tere vdekjeve nga kanceri (4). Se fundi, nje incidence ne rritje e tumoreve te SNQ-se eshte raportuar nga shume studime (1, 5). Nje pjese e kesaj rritjeje ne incidence mund t'i atribuohet permiresimeve ne teknikat diagnostike, megjithate pjesa me e madhe I takon rritjes reale probabilisht si pasoje e shtimit te numrit te faktoreve te riskut si dhe kohezgjatjes se ekspozimit ndaj tyre.

Cilet jane faktoret e riskut per tumoret e trurit dhe te palces se kurrizit?

Nje faktor risku eshte cdo gje qe prek shansin e cdo individi per tu kapur nga nje semundje si tumor i trurit ose i palces se kurrizit. Disa faktore siku, si psh duhani, ne mund ti ndryshojme. Ndersa, faktoret e tjere si mosha, historia familjare, ne nuk mund t'i ndryshojme.

Por, te pasurit e nje faktori risku, madje edhe te disave, nuk nenkupton gjithnje qe nje individ do te kapet nga semundja, dhe shume njerez mund te kene tumore edhe pa patur asnje faktor risku te njohur. Nga ana tjeter, nqse nje person ka nje faktor risku, shpesh eshte teper e veshtire per te ditur se sa shume mund te kontribuojne ai faktor ne zhvillimin e tumorit.

Hypoteza klasike e zhvillimit te nje tumori permblidhet ne skicen nr 1, ku evidentohet se duhet te kete nje nderveprim midis faktoreve te jashtem me faktoret brenda organizimit njerezor per tu pasuar nga ndryshime, te cilat mund te japin origjinen zhvillimit te nje tumori.

Shumica e tumoreve te trurit nuk kane lidhje shkakesore me ndonje faktor risku te njohur dhe nuk kane shkak te dukshem. Por, ka disa faktore qe mund te nxisin riskun e tumoreve te trurit.

Ekspozimi ndaj rrezatimit

Faktori i riskut ambiental me mire i njohur per tumoret e trurit eshte ekspozimi ndaj rrezatimit, me shpesh nga terapia rrezatuese e perdorur per te trajtuar disa patologji te tjeter, si psh rasti i trajtimit me radioterapi te femijeve me tinea capitis (infeksion fungal), te cilet mbartin nje risk te shtuar per induktimin e tumoreve te trurit me kalimin e viteve.

Sot, shume tumore te radio-induktuar jane te shkaktuara nga rrezatimi i kokes per trajtimin e tumoreve te tjera. Ato ndodhin me shpesh ne njerez, te cilet jane rrezatuar ne tru gjate femijerise per tumore te tilla si leukoza. Keto tumore zakonisht zhvillohen afersisht 10-15 vjet pas rrezatimit.

Tumoret radio-induktuar jane akoma te rralla, por per shkak te riskut te shtuar (si edhe te efekteve te tjera anesore), terapia rrezatuese e kokes jepet vetem pas nje vleresimi te kujdesshem te benefiteve dhe risqeve. Per shume paciente me kancere te tjera qe rekin trurin apo palcen e kurrizit, perfitimet e radioterapise i tejkalojne risqet e zhvillimit vite me vone te nje tumori te trurit.

Risku potencial nga ekspozimi ndaj testeve radiologjike qe perdorin rrezatim, si psh Rontgenohografite ose CT skaner, nuk eshte i njohur me siguri. Keto teste perdorin nivele mjaft te uleta te rrezatimit se sa ato qe perdoren ne terapite rrezatuese, keshtu qe nqse ka ndonje shtim ne risk, ky shtim do te jete mjaft i vogel. Megjithate, per te qene te sigurte, shume doktore rekomandojne qe njerezit (sidomos femijet dhe grate shtatzana) te mos kryejne keto ekzaminime vetem ne raste te nevojshme.

Historia familjare

Shume njerez me tumore te trurit nuk kane ndonje histori familjare per kete semundje, por ne raste te rralla tumoret e trurit dhe palces se kurrizit ndodhin ne te njejten familje. Ne pergjithesi, pacientet me sindroma familjare kanceroze kane tendencen te kene disa tumore qe shfaqen qysh

ne moshat e reja. Disa nga keto familje jane mbartes te disa sindromave gjenetike predispozuese per tumore te trurit, si psh

Neurofibromatosis tipi 1 (NF1)

Ky crregullim gjenetik, i njohur gjithashtu si semundja e von Recklinghausen, eshte sindroma me e shpeshte e lidhur me tumoret e trurit apo te palces se kurrizit. Njerezit me kete sindrom kane risqe te larta per schwanoma, meningioma dhe disa tipe te vecanta gliomash, si edhe neurofibroma (tumore beninje te nervave periferike). Ndryshimet ne genin NF1 shkaktojne kete sindrom i cili mund te trashegohet nga nje prind ne gjysmen e te gjitha rasteve. Ne gjysmen tjeter, ndryshimet ne genin NF1 mund te ndodhin perpara lindjes ne njerez te cilet nuk e trashegojne nga prinderit.

Neurofibromatosis tipi 2 (NF2)

Ky sindrom, i cili eshte me pak i zakonshem se NF1, shoqerohet me nje risk te larte per schwanoma vestibulare (akustike) bilaterale. Ai lidhet me nje risk te shtuar per meningioma ose ependimoma te palces se kurrizit. Ndryshimet ne genin e NF2 jane pergjegjes per NF2, Ashti sikunder NF1, keto ndryshime gjenetike mund te jene "de novo" ose te trashegohen nga njeri prej prinderve.

Skleroza tuberoze

Njerezit me kete sindrom mund te kene astrocitoma subependimale me qeliza gjigande, te cilat jane astrocytoma te grades se ulet qe zhvillohen ne brendesi te qelizave ependimale te ventrikujve. Gjithashtu, keta njerez mund te preken nga tumore te tjera beninje ne tru, lekure, zemer, veshka apo edhe organe te tjera. Ky sindrom shkaktohet nga ndryshimet ne genin TSC1 dhe/ose TSC2. Ne shumicen e rasteve keto ndryshime gjenetike ndodhin de novo, por edhe mund te trashegohen nga prinderit.

Von Hippel-Lindau (VHL)

Njerezit, bartes te ketij sindromi jane te riskuar te zhvillojne tumore beninje ose malinje ne pjese te ndryshme te trupit, perfshi hemangiblastomas ne tru, palce kurrizi ose retine, si dhe tumor ete veshit te brendshem, veshkave, gjendrave mbiveshkore dhe pankreasit. Ai shkaktohet nga

ndryshimet (mutacionet) ne genin e VHL. Ne shumicen e rasteve keto ndryshime jane te trasheguar, por mund te ndodhin edhe ne menyre sporadike.

Sindroma Li-Fraumeni

Njerezit me kete sindrom jane ne risk te shtuar per te zhvilluar gliomas, si edhe kancer gjiri, sarcoma te indeve te buta, leukoza, kancere te gjendres mbiveshkore dhe disa tipe te vecante kanceresh. Ai shkaktohet nga ndryshimet ne genin TP53.

Sindroma te tjera

Sindroma te tjera predispozuese gjenetike jane gjithashtu te lidhur me risqe te shtuara per disa tipe tumoresh truri apo te palces se kurrizit, ku perfshihen:

- sindromi Gorlin (sindromi i nevuseve bazo-celulare)
- sindromi Turcot
- sindromi Cowden

Disa familje mund te kene crregullime gjenetike te cilat jane te panjohura mire ose qe mund te jene unike per nje familje te vecante.

Crregullimet e sistemit imunitar

Njerezit me sistemin imunitar te alteruar kane nje risk te shtuar per te zhvilluar limfomat e sistemit nervor (te njohura si lymfoma primitive cerebrale). Limfoma cerebrale eshte me pak e shpeshte se lymfoma qe zhvillohet jashte sistemit nervor.

Nje sistem imun i dobesuar mund te jete kongenital (i lindur), ose mund te shkaktohet nga trajtimet per kancere te tjere, trajtimi parandalues i flakjes se organeve te transplantuara, ose semundjet si sindroma e imunodeficiences te fituar (SIDA).

Faktoret me efet te paqarte, kontroversial apo te paprovuar ne riskun e tumoreve te trurit

Perdorimi i celularit

Kjo ceshtje ka qene subjekt i nje debati te gjere dhe te vazhdueshem ne keto vitet e fundit.

Celularet leshojne radiofrekuenca, nje forme energjie qe ne spektrumin elektromagnetik qendron midis valeve FM te radios dhe atyre te mikrovaleve, radareve dhe stacioneve satelitore.

Perdorimi i celulareve nuk leshon rrezatim jonizues, tipi i cili mund te shkaktoje kancer duke demtuar ADN brendesi te qelizave. Akoma edhe sot, ekziston shqetesimi qe celularet, antenat e te cileve jane ndertuar ne brendesi dhe per kete arsye kur vendosen prane kokes mund te shtojne sadopak riskun per tumore te trurit.

Disa studime kane sugjeruar nje risk te mundshem per tumore te trurit ose per schwanoma vestibulare (akustike) nga perdorimi i celulareve, por shumica e studimeve te medha nuk kane gjetur ndonje risk te shtuar, edhe pse hypotezohet se nje vazhdimesi perdorimi (ekspozimi), prej te pakten mbi 10-15 vite mund te kete nje impakt ne induktimin e tumoreve te trurit.

Faktore te tjere

Faktore te tjere ambientale si psh ekspozimi ndaj vinil-kloridit (kimikat ne perpunimin e plastikes), produktet e naftes dhe disa kimikate te tjera mund te jene te lidhur me nje risk te shtuar per tumore te trurit.

Ekspozimi ndaj aspartamit (zevendesues sheqeri), ndaj fushave elektromagnetike nga transformatorët e energjise dhe infeksionet nga disa viruse jane sugjeruar si faktore te mundshem risku. Megjithate, kerkimet ne keto faktore risku dhe ne te tjere vijojne vazhdimisht.

4b. Paraqitja e plote e problemeve te trajtuara

Shtjellimi teorik

1. - Hartimi i protokollit studimor per metodologjine e punes.

- 1.1. Perpilimi i protokollit studimor dhe metodologjise se punes per permbushjen e objektivave primare te ketij projekti perben pjesen themelore apo bazen mbi te cilen do te udhehiqej puna e metejshme ne mbledhjen e te dhenave, studimit analitik si dhe te konkluzioneve. Per kete arsye, grupi kerkimor mendoj te perfshinte dhe te sensibilizonte tere mjeket e QSUT-se “Nene Tereza” si dhe mjeket neurologe ne rrethe.
- 1.2. Etapa e pare, ajo e percaktimit te kerkesave (variableve) per individet/pacientet qe do te perfshihen ne studim, nga ekipi studimor u ndermorr nje fushate e gjere sensibilizuese me ekipet dhe grupet e interesit – pjesetaret e dy sherbimeve, te Neurologjise dhe te Neurokirurgjise. Pas shume diskutimeve, u arrit te perpilohet lista perfundimtare e cila permban variablat me relevant ne literaturen bashkekohore qe mund te kene nje nderveprim te konfirmuar apo supozuar ne gjenezen e tumoreve te sitemit nervor.
- 1.3. Bazuar ne variablat e mesiperm, u arrit qe te krijohet edhe formulari i cili do te duhej te plotesohej nga te gjitha mjeket, specializantet apo edhe infermieret e konsultave per te bere te mundur perfshirjen e sa me shume individeve dhe per rrjedhoje afrimin sa me te plote me vlerat e verteta te shperndarjes epidemiologjike te tumoreve te sistemit nervor ne vendin tone.
- 1.4. Gjithashtu, eshte bere e mundur edhe krijimi i nje programi elektronik, « database » elektronik, qe do te sherbeje per pasurimin e te dhenave mbi individet qe do te studiohen, te dhena te cilat me pas iu nenshtruan analizes statistikore. Bashkengjitur do te gjeni edhe formen perfundimtare te ketij formulari.

4c. Rezultatet e arritura

Nje total prej 1883 tumoresh te SNQ jane regjistruar gjate kesaj periudhe duke nisur nga viti 1993 deri 2013. te dhenat nga viti 1993 deri ne 2010 jane shfrytezuar nga regjistri i ekzaminimeve patologjike ne te dy sherbimet, Neurokirurgji dhe Anatomi-Patologjike. Nga keto, 977 raste (49%) jane intervistuar per t'u shqyrtuar ne analizen e faktoreve te riskut, gjate periudhes dhjator 2010- dhjetor 2013.

Analiza statistikore u krye nga Dr G. Kaloshi duke perdorur software JMP11 (SAS company). Ne perdorem OR- exposure odds ratios dhe IC-95 % confidence interval per te percaktuar nese faktoret e riskut konsiderohen te shoqeruar me nje risk te rritur per te zhvilluar tumore te trurit. Regresioni logjistik i pakushtezuar perfshinte korrelimet me variablat si mosha dhe gjinia. Perpunime te tjera kane qene te nevojshme per te llogaritur “konfondues” potenciale.

Incidenca

Sic shihet edhe ne Tabelen 1 dhe Fig 1 mbi incidencen sipas viteve, vihet re nje rritje e incidences se tumoreve te SNQ-se. Interpretimi i kesaj rritjeje komplikohet se tepermi nga 2 “maja”, perkatesisht vitet 1995-1996 dhe 2001-2002, periudha te cilat perkojne me shtimin e procedurave diagnostike (CT skaner) apo permiresimin e tyre (futja e MRI-se). Keto procedura kane qene me te pranishme per neurokirurget duke ndryshuar/permiresuar jo vetem eksperiencen profesionale te personelit, por gjithashtu edhe perkujdesjen diagnostike, terapeutike madje edhe aksesin e pacienteve te te gjitha moshave. Impakti i permiresimit diagnostik shihet sidomos ne rritjen e ndjeshme te incidences me kalimin e viteve ne ekstremet e grupmoshave, perkatesisht nen 10 vjec dhe mbi 70 vjec. Kjo do te thote qe mjeket behen gjithnje e me te gatshem per te vleresuar e trajtuar pacientet e moshuar duke ndryshuar edhe paradigmat popullore.

Ekzaminimi i tendencave te incidences ne gliomat e larta versus gliomave te grades se ulet vihet re nje konvergjence ne rritjen e incidences ne grup-moshat 15-44 vjec, nderkohe qe shihet nje divergjence “dramatike” ne incidencat e gradave te larta (rritje) dhe atyre te uleta (tendenca zbritjeje) ne grupmoshat mbi 45 vjec (Tabela 2).

Edhe pse faktoret ambientale mund të implikohen në disa studime epidemiologjike, deri më sot nuk është identifikuar asnjë faktor risku me impakt absolut. Për këtë arsye, nuk po përpikemi të shpjegojmë nga ana sasiore ndryshimet në kohë të tendencave të incidencës së tumoreve të trurit vetëm mbi bazën e faktoreve ambientale. Një mundësi intriguese është fakti që gjendja alergjike, incidenca e së cilës po rritet vazhdimisht, mund të shpjegojë mbrojtjen e individit ndaj “gliomave të gradës së ulët, por jo ndaj gliomave të gradës së lartë (6).

Nga ana tjetër, një impakt në këtë divergjenca të incidencës së tumoreve të trurit kanë edhe diferencat diagnostike inter-observues. Psh, në një studim në 2000, Adalpe et al (7.) treguan se neuropatologët kishin një konkordancë të mirë për glioblastomen (95%), por kjo konkordancë pakesohej për astrocytomen anaplazike (57%) dhe astrocytomen difuze (38%). Kjo është arsyeja pse pas kësaj periudhe janë bërë përpjekje për standartizimin e karakteristikave histologjike duke bërë të mundur lehtësimin e interpretimit të tendencave të ardhshme.

Variacioni gjeografik

Në eksperiencën e secilit prej bashkëpunetoreve ekzistonte një “hartë” që shprehte në mënyrë “arbitrarë” një peshe specifike në incidencën e tumoreve specifike të trurit.

Megjithatë, interpretimi i variacioneve gjeografike të incidencës së tumoreve të trurit nuk mund të mos alterohet nga Bias-et në vlerësim apo dhe nga raportimet jo konstante. Aksesit ndaj kujdestar shëndetësor është një faktor i rëndësishëm në këto incidence. Për më tepër, diferencat në faktoret e riskut janë gjithashtu të influencuar nga variacionet kulturore, etnike ose gjeografike. Duke u nisur nga të dhënat tona, edhe pse jo statistikisht të rëndësishme, incidenca e tumoreve të trurit tenton të jetë më e lartë në zonën Elbasan-Fier (13/100.000) dhe më e ulët në zonën Vlorë-Sarandë (1.08/100.000).

Edukimi dhe tumoret e trurit

Në këtë paragraf, ne kemi tentuar të shohim mbi mundësinë e ekzistencës së ndonjë lidhjeje midis funksionit të trurit dhe tumoreve të trurit. Në trurin e secilit individ, funksionet e trurit janë të përfaqesuara në zona të caktuara. Ne vijim të këtij hiper-specilizimi apo hierarkizimi në kemi hemisferën dominante dhe jo-dominante. Pyetja që ne shtrojmë është: A janë tumoret e trurit selektive në zgjedhjen e zonës së origjinës?

Në bazë të të dhënave të anketimeve të realizuara, midis pacientëve me tumore evidentojmë se:

- perqindja me e madhe e pacienteve jane me shkolle tetevjecare. Kjo e dhene eshte lehtesisht “sinjifikante” pasi diferencat ne grup-moshat e medha (>45 vjec) ndryshojne mesatarisht nga grupmoshat pa patologji tumorale ose jo-tumorale te trurit.
 - shumica e tumoreve gliale ndodhin ne hemisferen jo-dominante, kjo do te thote se nje individ me hemisfere dominante djathtas, nqse do te mbarte nje tumor, ky tumor do te jete i vendosur ne hemisferen e majte; e thene ndryshe, ne hemisferen qe perdor me pak.
 - shumica e tumoreve meningeale jane me shpesh te perqendruar ne hemisferen dominante.
- Shpjegimet per keto te dhena jane multi-faktoriale: a) te lidhura me cito-arkitektonine e ketyre zonave, b) te lidhura me arsye apo defekte te zhvillimit, dhe c) te lidhura me funksione specifike te trurit duke ngritur ne plan te pare marredheniet midis detyrave dhe plasticitetit, d) gjithashtu nje rol mund te kete edhe edukimi, trajnimet, hobby-it e ndrsyhme (art, sport), zakonet apo ambienti rrethues.
- Per kete arsye, ne percaktuam edhe nje formular gjthe-perfshires.

Analiza e faktoreve te riskut ne zhvillimin e tumoreve te trurit

Sic e shpjeguam edhe ne hyrje, keto tumore jane shume heterogjene nga pikepamja histologjike. Kesisoj, ne literaturen aktuale ekziston nje debat mbi natyren dhe peshen specifike te faktoreve te riskut ne zhvillimin e tumoreve te trurit.

Ekziston nje hipoteze klasike e nderveprimit te faktoreve te jashtem (ambientale) dhe atyre te brendshem (gjenetike) (Skica nr 1).

Faktoret e riskut ndahen ne faktore *te pa-modifikueshem* dhe ne faktore *te modifikueshem*.

Nder faktoret e pa-modifikueshem permendim: mosha, gjinia, dhe ne nje mase relative gjenetika.

Mosha

Mosha mbetet faktori kryesor ne percaktimin e incidences dhe prognozes se tumoreve te SNQ-se. Incidenca e tumoreve duket se paraqet nje marredhenie teper te ngushte me moshen e pacientit. Kjo per faktin se tumore te ndryshme kane incidencen me te larte ne grup-mosha te caktuara (shih tabelen 3).

Gjinia

Gjinia perben nje faktor te rendesishem risku sidomos ne dy tipet kryesore te tumoreve te SNQ-se gliomat apo tumoret neuro-epiteliale dhe meningeomat (tumoret meningeale) ne te cilet verehet nje mbizoterim i meshkujve ne gliomat dhe nje mbizoterim gati „ekskluziv“ i femrave ne meningiomat. Keto paraqiten mjaft qarte ne Tabelen 4.

Skica nr 2 dhe nr 3 permbledh kategorite e faktoreve te cilet jane me te studiuarit apo me te akuzuarit ne ndikimin ne zhvillimin e tumoreve te SNQ-se. Tumoret e trurit mendohet se zhvillohen nga akumulumi i alterimeve gjenetike qe mundesojne aftesimin e qelizave per t'iu shmangur mekanizmave rregullues te rritjes, invadimit apo metastazimit.

Gjenetika

Studimet citogenetike dhe molekulare kane treguar se disa grupe homogjene histologjike kane karakteristika gjenetike te perbashketa, psh GBM (glioblastomat) jane mbartese ne 5-40% te tyre te EGFR-amplification, mutacionit te TP53 ose PTEN. Ne astrocytomat, TP53 eshte i mutuar ne 30-40% te qelizave tumorale. Kromozomet 1p e 19q jane te deletuara ne 40-90% te tumoreve oligodendrogliale. Kromozomi 22 eshte i deletuar ne rreth 25-50% te ependimomave. VHL eshte i mutuar ne 15% te hemangioblastomave, NF2 i deletuar ose i mutuar ne 40-50% te meningiomave ose schwanomave te kendit ponto-cerebelar.

Ne bashkepunim me sherbimet patologjike ne Paris (Grupi i Prof J-Y Delattre), Rome (grupi i Prof F. Giangaspero) dhe Londer (Dr Besim Latifaj) ne kemi arritur te kemi te dhenat tona molekulare, imunohistokimike apo gjenetike. Keshtu:

- deletimi i 1p/19q eshte verifikuar ne 19/19 oligodendrogliomave te dyshuara histologjikisht
- TP53 eshte gjendur i mutuar ne mbi 150 astrocytoma te grades se II-III dhe ne mbi 200 glioblastoma
- EGFR eshte gjendur i amplifikuar ne menyre ekskluzive vetem ne glioblastomat.
- IDH-1, nje marker i nje diferencimi qelizor te hershem eshte gjendur ne 97% te rasteve ne gliomat e grades se ulet dhe 3% ne GBM, nderkohe qe mungonte 20% ne astrocitomat pilocitike dhe ne 80% ne GBM *de novo*.

Keto te dhena konfirmojne ne serine tone qe qeliza progenitore te njejta, nqse i nenshtrohen alterimeve gjenetike te caktuara mund te diferencohen ne tumore me karakteristika krejt te ndryshme gjenetike, fenotike dhe prognostike.

Sindromet hereditare

Sic shpjeguar ne hyrje, disa aletrime gjenetike mund te jene ne perberje te nje sindromi gjenetik hereditar qe predisponon per zhvillimin e tumoreve te ndryshme te trurit.

Ne bazen tone te te dhenave ne mundem te zbulojme ekzistencen e :

- sindromes NF1 ne 28 subjekte, te predispozuar per astrocitoma pilocitike, glioma te nervit optik
- sindromes NF2 ne 12 paciente, per neurinoma (schwanoma) vestibulare bilaterale
- sklerozes tuberoze ne 8 paciente, te predispozuar per SEGAs apo epilepsi
- VHL ne 3 subjekte me hemangioblastoma cerebelare dhe policitemi adjacente
- Sindromes Li-Fraumeni ne 1 paciente me Ca mamae, dhe ependymoma

Historia familjare

Ne studimin tone historia familjare ishte e dobishme ne zbulimin e tumoreve te SNQ me natyre sekondare ose metastatike; dhe kjo ndodhi ne 84 paciente.

Rrezatimet dhe sensitiviteti mutagen

Bondy et al (9) treguan se sensitiviteti mutagen i limfociteve ndaj rrezatimit gama ishte ngushtesisht i lidhur me riskun per glioma. Ne studimin tone, ne nuk mundem te gjejme te dhena informuese per ndonje lidhje midis rrezatimit gama apo trajtimit te meparshem me rreze per ndonje patologji tjeter dhe induktimit apo riskut te zhvillimit te nje gliome cerebrale. Nga ana tjeter, eshte raportuar se rrezatimi me doza te uleta per tinea capitis ne femije eshte shoqeruar me nje risk te larte per tumore beninje apo malinje te trurit (10, 11). Ne kemi selektuar 5 familje (shumica vellezer te nje familjeje), anetaret e te cileve jane rrezatuar ne gemijeri per tinea capitis dhe jane diagnostikuar dhe me pas trajtuar/operuar per meningioma. Nderkohe, numri i meningiomave radio-induktuar shtohet ne 7 paciente te trajtuar per patologji tumorale cerebrale me ecuri relativisht beninje.

Infeksionet

Tipe te ndryshme virusesh, perfshi retroviruset, papovaviruset dhe adenoviruset shkaktojne tumore te SNQ-se ne kafshe laboratorike. Por, pervec disa studimeve mbi limfomat e induktuara

nga AIDS, studimet qe tregojne ndonje rol potencial te viruseve ne gjenezen e neoplazive te trurit jane shume te pakta.

Ne kete drejtim, ne deshtuam te gjejme ndonje informacion mbi kete korrelacion potencial.

Ndoshta ketu luan rol dhe veshtiresia e imunofenotipizimit te cdo tipi te infeksioneve interkurente.

Vetem ne 2 raste, ne kemi hypotezuar nje lidhje ose me mire nje ko-ekzistence midis JC virus dhe tumoreve cerebrale.

Alergjite

Nje studim nderkombetar me 1178 glioma, 331 meningioma dhe 2493 individe kontrolli tregoi nje korrelacion invers midis semundjeve alergjike dhe gliomave por jo meningeomave (6).

Ne studimin tone, duke krahasuar te dhenat e 176 pacienteve me glioma, 134 me meningioma dhe 53 subjekteve kontrolli, ne arritem te konfirmojme se subjektet me cfaredo historie alergjike (ekzeme, astma, alergji nga poleni apo ndonje agjent tjeter) kane me pak risqe te preken nga glioma (OR=0.6, 96% 0.5-0.8), por nuk ka ndonje ndryshim per meningioma.

Trauma dhe demtimet e kokes

Prej shume kohesh, traumat e kokes jane dyshuar si faktor predispozues apo risku per induktimin e disa tipe tumoreve te trurit. Studimet epidemiologjike jane perpjekur te ndihmojne te percaktojne se cilet tipe tumoresh jane ose jo te lidhur me keto trauma. Studime te ndryshme kane treguar lidhjen e traumave me glioma (12), me meningioma (13). Nje studim i madh nderkombetar me 1178 glioma, 330 meningioma dhe 2236 kontrolle (14) tregoi se ka nje risk te shtuar per meningioma ne meshkuj me nje traume paraprake dhe latence 15-24 vjecare, nderkohe qe risku ishte teper i ulet ose inekzistent per meningioma ne femra apo gliomat ne te dyja gjinite. Ne studimin tone, ne nuk mundem te gjejme ndonje korrelacion midis nje traume dhe nje tumori cerebral, gliome apo meningioma.

Medikamentet, trajtime te ndryshme, dieta apo vitaminat

Asnje nga keta faktore nuk u shoqerua me ndonje risk sado minimal ne induktimin e tumoreve te sistemit nervor.

Ekspozimi ndaj kimikateve

Ne studimin tone, ne mundem te gjejme nje korrelacion midis ekspozimit kimik rezidencial (prenatal apo gjate femijerise) me shume i lidhur me ndotjen e ajrit (benzene, dioksid nitrogeni) sidomos ne Elbasan dhe rrethinat e Fierit.

Nje menyre tjeter e ekspozimit ndaj agjenteve te ndryshem kimike e industriale eshte edhe ekspozimi ne pune apo ne aktivitetet e kohes se lire (vinovil, turpentine, manykyr, druri, bojera, spray te ndryshme). Historia e punesimit eshte studiuar me kohen e ekspozimit (daten e fillimit te punes dhe ate te mbarimit te punes): me pak se 2 vjet, 2-10, me shume se 10 vjet. Kur individet kane punuar ne disa pozicione per te njejtin afat, ateher ne konsiderate do te merret pozicioni me i fundit. Meqenese ky ekspozim eshte me i rralle se ekspozimi nepermjet ajrit, ujrave te ndotura, numri i pacienteve ne kete kategori ishte shume i vogel 4 paciente, per c'ka ishte e veshtire te gjenim ndonje korrelacion te besueshem.

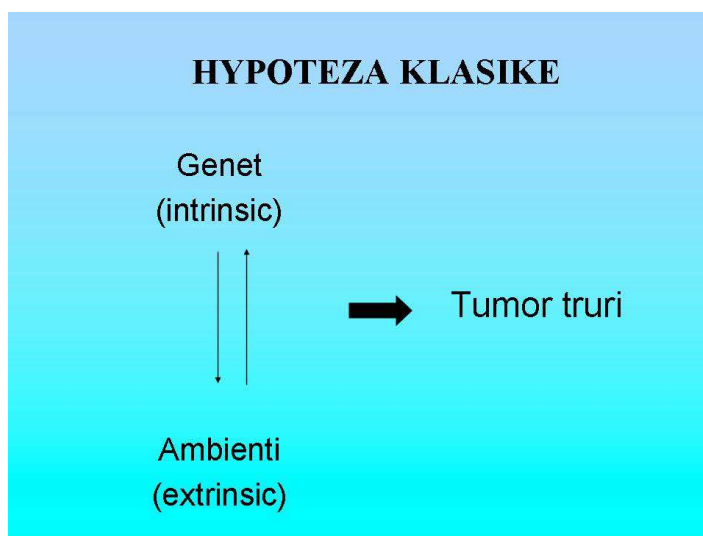
Perdorimi i celulareve dhe radiofrekuencave

Shqetesimi mbi efektet potenciale mbi shendet te perdorimit te celulareve ka nxitur komunitetet mjekesore te ndermarrin studime te ndryshme ne analizimin e ndonje korrelacioni ekzistues midis perdorimit te celulareve dhe riskut te shtuar per tumore te trurit.

Ka disa studime me rezultate kontraktore. Megjithate keto studime kane nje te perbashket. Te gjithet flasin per nje afat me te gjate te ekspozimit ndaj radiofrekuencave, te nevojshem per te mundesuar ndryshime te tilla qe mund te pasohen me zhvillimin e tumoreve te trurit.

Ne studimin tone kohezgjatja mesatare e perdorimit te telefonit varion nga me pak se 30 minuta ne dite deri ne me shume se 3 ore ne dite, nderkohe qe mesatarja e perdorimit vjetor eshte 8-9 vjecare. Per kete arsye, ne vleresuem perdorimin kumulativ te celulareve me ore/vit (me pak se 4 ore/vit, 4-36 ore/vit) dhe me shume se 36 ore ne vit). Ne perfundim, ne deshtuam te gjejme nje korrelacion midis perdorimit te celularit dhe induktimit te ndonje tumori te trurit.

4c. Paraqitja e ilustrimeve (skica, figura, tabela etj)



Skica nr 1. Hypoteza klasike e zhvillimit te tumoreve te indit neuro-epitelial (glioma)

Shkaktaret & Risk Factors	
Edhe pse shume faktore genetike dhe ambientale jane studiuar dhe nen studim, nuk kemi asnje factor te identifikuar per shumicen e tumoreve te trurit.	
Shkaqet mund te jene:	
Ambientale:	Gjenetike:
ekspozimi ndaj substancave helmuese,	mutacion i lindur apo
disa ushqime me nitrite	trasheguar nga prinderit, ose
Duhani. Alkooli	I akumuluar me kohen
Nafte, vinyl chloride	NF1, NF2
Trauma cerebrale, epilepsi	Turcot (APC gen)
Infeksione te zakonshme, viruse (retro-, papova-)	Gorlins (geni PTCH)
Ndotja e ajrit, formaldehyd	Skleroze tuberoze (gen TSC1 +2)
Medikamente te ndryshme (kontraceptive..)	Li Fraumeni (geni TP53)
Rrezatimi jonizues	lymphocyte mutagen sensitivity to RT
Telefoni celular, radio, elektromagnetik	polimorfizma konsitucionale (p450..)

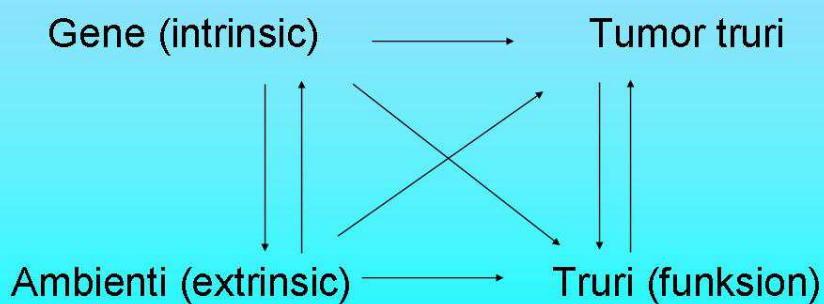
Skica nr 2. Permbledhje e faktoreve shkakesore dhe faktoreve te riskut

Faktoret njekesore te riskut – Ekspozim > 2 vjet

• Infeksionet	→	rezultate kontradiktore
• Alergjite	→	risk i ulet
• Diabetes mellitus	→	pa efekt
• traumat kraniale	→	efekt I dobet
• faktoret hormonale	→	menopauza rrit riskun (glioma)
• Neurofibromatosis (v. Recklinghausen), tuberous sclerosis		
• Skizofrenia, depresion, meningitis	→	pa efekt
• Epilepsia	→	percaktimi I lidhjes shkakesore eshte problematik
• histori familjare per kancer	→	risk I rritur
• Predispozimi gjenetik	→	???

Skica nr 3. Efekti i faktoreve mjekesore te riskut ne zhvillimin e tumoreve te SNQ-se.

NEW HYPOTHESIS



Skica nr 4. Hypoteza e re qe ne propozojme per zhvillimin e tumoreve te indit trurit duke marre ne konsiderate edhe faktoret e rinj te lidhur me funksionet e trurit.

Tabela 1. Tendenca ne incidencen e tumoreve te trurit (per 100.000) sipas histologjise

Viti	Tumore beninje	Tumore malinje	Tu totale
1993	3.4	4.8	8.2
1994	3	4.6	7.6
1995	3.1	4.7	7.8
1996	4	6.1	10.1
1997	3.1	4.4	7.5
1998	3.3	4.5	7.8
1999	3.6	4.8	8.4
2000	3.8	5.2	9
2001	4.2	6.1	10.3
2002	4.5	6.6	11.1
2003	4.8	6.8	11.6
2004	5.1	7.1	12.2
2005	5.2	7.2	12.4
2006	5.1	8.1	13.2
2007	5.5	8.4	13.9
2008	5.2	8.5	13.7
2009	5.8	8.8	14.6
2010	5.6	9.2	14.8
2011	5.8	9.4	15.2
2012	5.7	9.2	14.9
2013	6	9.4	15.4

Tabela 2. Incidenca e tumoreve primare sipas grupmohave dhe histologjive kryesore

	glioma							
	GBM	Astro	oligo	meningioma	Medulo/PNET	ependymoma	mikse	total
0-19	0.4	0.8	0.2	0.01	0.7	0.4	0.06	5.1
20-34	0.8	1.3	0.7	0.8	0.3	0.5	0.25	7.2
35-44	1.8	2.1	0.9	2.5	0.15	0.6	0.2	9.3
45-54	4.5	2.6	0.8	5.2	0.1	0.7	0.28	12.6
55-64	8.1	3.8	0.7	7.1	0.05	0.55	0.3	14.1
65-74	10.2	4.2	0.4	9.9	0.08	0.4	0.18	16.6
75-84	9.8	3.9	0.2	11	0.04	0.3	0.1	17.5
85+	7.7	2.4	0.06	10.9	0.03	0.2	0.07	16.2

Tabela 3. Incidenca e standartizuar (ne x100.000) e tumoreve sipas grup-moshave

Grup-mosha	Incidenca
0-4	0.2
05-09	0.8
10-14	1.8
15-19	2.9
20-24	3.4
25-29	3.7
30-34	4.2
35-39	5.8
40-44	7.4
45-49	8.8
50-54	9.2
55-59	10.4
60-64	14.5
65-69	18.9
70-74	16.4
75-79	15.8
80+	12.7

Tabela 4. Incidenca e stardartizuar (ne x 100.000) sipas gjinise dhe sipas histologjise nga 1993-2013

Gjinia	beninje	borderline	malinje
meshkuj	4	1.1	8.2
femra	7.2	1	6.4

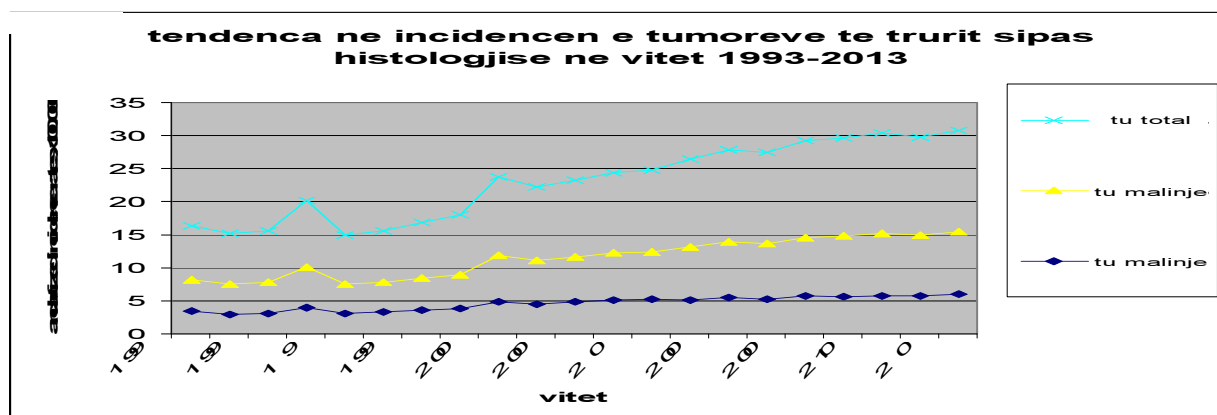


Figura 1. Tendence ne incidenca e tumoreve te trurit sipas grupeve kryesore te patologjise ne periudhen 1993-2013

Tabela 5: Risku i tumoreve cerebrale sipas punesimit (meqenese shume paciente jane pa pune, informacioni eshte marre vetem per 59 raste dhe 41 kontrolle).

	rastet		kontrolli		OR	95% IC
	N=59	%	N=41	%		
Forcat e armatosura	0	0	2	5	Nuk vleresohet	Nuk vleresohet
Juriste, manaxhere	4	6	6	15	0.88	0.28-2.8
Profesione ne rrezik	11	18	3	7	2.08	0.69-6.29
Teknike/ndihmes	15	27	11	24	1.84	0.47-2.79
Shites	10	16	6	15	1.36	0.42-4.96
Punetore te pakualifikuar	19	33	13	33	1.79	0.29-5.75

Tabela 6. Risku i tumoreve cerebrale ne varesi te kohes se ekspozimit ndaj celulareve.

	rastet		kontrolli		OR	95% IC
Perdorimi i telefonit	N=67	%	N=78	%		
0 ore	0	0	2	2	Nuk vleresohet	Nuk vleresohet
<4 h/vit	2	3	6	8	0.64	0.21-1.9
4-36 h/vit	18	30	12	14	1.1	0.31-3.2
>36h/vit	47	67	58	76	0.33	0.18-2.3

5. Perfundime

Profesione te ndryshme dhe ekspozime me substanca te caktuara jane akuzuar vazhdimisht si risqe per tumore te trurit. Incidenca e ulet e tumoreve te SNQ-se e ben akoma me te veshtire zgjidhjen e debatit mbi rolin e shkaktareve te tumoreve te trurit.

Ne kete studim, popullata relativisht e vogel dhe bias-et e lidhura me te paturit e tumorit te trurit mund te kene alteruar edhe vleresimin e faktoreve te riskut. Po ashtu, kontrollet nuk ishin nje popullate perfaqesuese pasi ato ishin kryesisht te hospitalizuar ne neurokirurgji.

Gliomat e grades se ulet dhe te larte kane histori natyrale te ndryshme qe reflektohet ne rradhe te pare permes moshes se tyre te shfaqjes. Kjo mund te perfshije mekanizma te ndryshem karcinogjenike, probablisht te influencuar nga faktoret e riskut.

Rezultatet tone treguan, ashtu si ne raportin IARC (15) se profesionet e rrezikuara si agrikultoret me pesticide apo kimikate te tjera kane nje risk relativ te shtuar per tumore te trurit.

Natyra retrospektive e studimit tone sigurisht qe shton veshtiresine e vleresimit te ekspozimit kimik edhe pse auto-raportimi mund te identifikojte rrethanat e ekspozimit, si ne pune ashtu edhe ne aktivitetet e kohes se lire. Perdorimi i solventeve gjate kohes se lire duhet te konsiderohet si nje shkak i rendesishem i ekspozimit kimik. Per me teper, individet jane me pak te mbrojtur se sa ne aktivitetet e punes.

Ambienti rezidencial duhet te konsiderohet si nje shkak i mundshem i ekspozimit fizik ose kimik. Ne nuk mundem te gjejme nje lidhje midis efektit te fushave elektro-magnetike shtepiake por arrihem te zbulojme se ekspozimi rezidencial (i ajrit te qyteteve) mund te jete nje faktor i rendesishem ne induktimin e tumoreve sidomos ne moshen e femijerise.

Persa i perket impaktit te perdorimit te celularit dhe induktimit te tumoreve te trurit, ne deshtuam ne zbulimin e ndonje lidhjeje shkakesore midis tyre. Sic e shpjeguam me lart, kjo mund te lidhet me kohen e shkurter te perdorimit te celularit ne disa subjekte (te cilet mund te perdorin telefonat fikse) si gjate dites ashtu edhe ne vite. Per me teper, ajo qe e ben me te veshtire kete "debat" eshte fakti se perdorimi i celularit po kthehet ne nje "menyre jetese" sa do te jete e veshtire te dallohen grupet e kontrollit nga ato te prekur.

6. Rekomandime dhe drejtimet per studimet e ardhshme

Rekomandime

Njohja e faktoreve te riskut dhe rolit te tyre potencues ne induktimin e zhvillimit te tumoreve te trurit duhet te coje ne menyre te pashmangshme ne:

- Forcimin e mjekesise preventive, qe do te siguroje evitimin apo zvogelimin e mases me te cilen secili nga faktoret e riskut, te analizuar me siper, te ndikojne ne gjenezen e tumoreve te trurit.
- Sigurimin e nje ambienti sa me te paster ne pune, ne qendrat e banimit apo edhe ne qendrat e kohes se lire
- Screening te vazhdueshem te subjekteve ne risk familjar, ambientaal apo edhe funksional.
- Ne vecanti, nje vemendje te vecante duhet tu jepet edhe faktore te tjere, jo-ambientale apo te jetes se perditshme (zakonet e te ushqyerit, faktoret psikologjike, ngjarjet e jetes, stresi, etj) te palidhur me ekspozime kimike apo fizike duhet te jene ne studim te vazhdueshem.

Drejtimet per studimet e ardhshme

Tumoret e sistemit nervor perfaqesojne qartesisht nje grup heterogjen semundjesh. Per kete arsye, mbetet e nevojshme aplikimi i nje klasifikimi konsensual me perdorimin e gjere te markuesve tumorale molekulare per te karakterizuar grupe homogjene. Keshtu, aplikimi i IDH1 ka diferencuar qarte GBM de novo nga ato sekondare. Per me teper, perdorimi sa me i gjere i teknologjive te reja per tipizimin e linjave qelizore do te beje te mundur evidentimin apo kategorizimin e tumoreve ne grupe shume me teper homogjene ne lidhje me etiologjine dhe prognozen.

Epidemiologjia descriptive sugjeron se mbeten disa detyra te papermbushura si shpjegimi i diferencave ne gjini midis gliomave dhe meningiomave.

Studime te metejshme analitike mbi faktoret ambientale (viruse, rrezatim, ekspozim ndaj kimikate carcinogjenike) jane te nevojshme per te kuptuar sa me qarte rolin e tyre ne kombinimin apo inkorporimin e faktoreve intrinseke.

Ne perfundim, tumoret e SNQ-se vijojne probablisht nga bashkeveprimi i ngjarjeve ekzogjene (ambientale), endogene (gjenetike) dhe vecorive individuale te funksionimit te trurit (skica nr 4).

Deri me sot, ka nje shprese qe me shpjegimin e vazhdueshem te ecurise biologjike te tyre, koncepte te reja mbi neuro-onkogjenezen mund te nxisin avancimin e studimit te epidemiologjise se tumoreve te trurit dhe te beje te mundur prevenimin apo kurimin e tyre.

7. Literatura

1. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Estlin EJ, Moran A, Geraci M, Birch JM (2010) Are reported increases of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England, 1979 – 2003. *Eur J Cancer* 46 (9): 1607 – 16
2. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG (2010) Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol* 12:520–527
3. Wohrer A, Waldhor T, Heinzl H et al (2009) The Austrian Brain Tumor Registry: a cooperative way to establish a populationbased brain tumor registry. *J Neurooncol* 95:401–411
4. Bray F, Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvado'ttir L, Storm HH, Klint A (2010) Trends in survival of patients diagnosed with cancers of the brain and nervous system, thyroid, eye, bone, and soft tissues in the Nordic countries 1964–2003 followedup until the end of 2006. *Acta Oncol* 49:673–693
5. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rappaport SI (1990) Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 82:1621–1624
6. Schlehofer et al 1999 Role of medical history in brain tumour development: Results from the International Adult Brain Tumour Study. *Int. J. Cancer* **82**, 155-160.,
7. Wiemels et al 2002, History of allergies among adults with glioma and controls. *Int. J. Cancer* **98**, 609-615.
8. Adalpe K et al (2000) Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms: The San Francisco Bay Area Adult Glioma Study. *Cancer* **88**, 2342-2349.
9. Bondy et al (1996) Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *J. Neurooncol.* **29**, 197-205., 2001 Gammaradiation sensitivity and risk of glioma. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 1553-1557.
10. Karlsson P et al 1998 Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemengioma, radiat Res 1998:150;357-64,
11. Preston –Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* 1996; 14:273-90.

12. Wrensch et al 2000 Are prior head injuries or diagnostic x-rays associated with glioma in adults? The effects of control selection bias. *Neuroepidemiology* **19**, 234-244.
13. Inskip et al 1995, Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol. Rev.* **17**, 382-414.
14. Preston-Martin et al 1998 An international case-control study of adult glioma and meningioma: The role of head trauma. *Int. J. Epidemiol.* **27**, 579-586.
15. Schlehofer B et al 2005, Occupational risk factors for low and high grade glioma results from an international case control study of adult brain tumors *Int J Cancer*, 113:116-25

ADDENDUM

II. Dokumente te tjera**1. Situacioni perfundimtar i shpenzimeve te kryera gjate periudhes se realizimit te projektit (sipas pasqyres perkatese.)**

Nr	Emertimi	Financimi (ne Mije leke)							
		nga MASH		nga Ministria		nga vete agjensia		gjithsej ne total	
		plan	fakt	plan	fakt	plan	fakt	plan	fakt
230	Shpenzime								
	1. Studime								
	fizibiliteti							2260	690
	2. te tjera							180	0
	Shpenzime								
231	kapitale							350	350

Koment:

Nje falenderim te vecante ne do t'ia adresonim AKTI, e cila pranoi gatishmerine per te mundesuar dhe ndihmuar kete project financiarisht. Megjithate, sic e kemi shprehur edhe ne raportet vjetore, ne kemi hasur veshtiresi te pakuptueshme ne disbursimin e shpenzimeve te kryera. Ne menyre specifike, me ndihmen e parave ne dispozicion, ne kemi realizuar vetem procedurat e blerjes se objekteve ne Dhjetor 2010. Kjo do te thote se ne vitet ne vijim, nuk kemi mundur te rimbursojme shpenzimet e kryera nga ana e personelit dhe per me teper honoraret per ekipin e perfshire ne kete studim.

Nga ana tjetere, nuk mund te mos permendim se krijimi i Universitetit Mjekesor te Tiranës e reduktoi vertikalitetin burokratik te procedurave financiare. Per fat te keq, kjo ndodhi vetem vitin e fundit.

Drejtuesi i grupit kerkimor

Pergjegjesi i finances

Drejtori i Institucionit

Prof. Mentor Petrela, PU-PH Paris**Prof. Ali Refatllari**

SKEDE INFORMATIVE

E RAPORTIT SHKENCOR (STUDIMIT) PER PROJEKTIN E FINANCUAR NE KUADRIN E PROGRAMEVE KOMBETARE TE KERKIMIT DHE ZHVILLIMIT

1. Numri i projektit: 426
2. Titulli i projektit: **“Studimi i faktoreve te riskut ne trurin normal dhe ne zhvillimin e tumoreve te trurit”**
3. Institucioni pergjegjes: Universiteti i Mjekesise Tirane
4. Vendodhja e studimit: Sherbimi i Neurokirurgjise, QSU “Nene Tereza” Tirane
5. Drejtuesi shkencor i projektit : Prof Mentor Petrela, PU-PH Paris
dhe bashkepunetoret shkencore: Dr Sc Gentian Kaloshi
Dr Pavllo Djamandi (doktorant)
Dr Gramoz Brace
6. Data e perfundimit te projektit: 31 dhjetor 2013
7. Numri i faqeve te studimit: 30 faqe
8. Numri i ilustrimeve (figura, tabela skica): 11 ilustrime (1 figure, 4 skica dhe 6 tabela)
9. Fjalet kyce: *Tumore, sistem nervor, faktor risku, epidemiologji, incidenca, risk relativ*
10. Permbledhje per permbajtjen e studimit:

Hypoteza baze e studimit ishte vleresimi i faktoreve te njohur te riskut, ambientale apo te brendshem. ***Nder faktoret ambientale***, ne nuk mundem te gjejme nje lidhje midis efektit te *fushave elektro-magnetike shtepiake*, por arritem te konfirmojme se *ekspozimi rezidencial* mund te jete nje faktor i rendesishem ne induktimin e tumoreve sidomos ne moshen e femijerise. Rezultatet tone treguan, se *profesionet e rrezikuar* si agrikultoret me pesticide apo kimikate te tjera kane nje risk relativ te shtuar per tumore te trurit. Ne deshtuam ne konfirmimin e *perdorimit te celularit* si faktor risku. ***Nder faktoret intrinseke (gjenetike)***, per shkak te numrit te vogel te pacienteve me te dhena gjenetike ne nuk mundem te akuzojme ndonje alterim gjenetik te vecante pervec atyre te raportuar ne literature. Por, risia e ketij studimi ishte dhe njohja e nje tipi te ri te faktoreve te riskut – ***funksionimin e trurit***. Keshtu, hipoteza perfundimtare e propozuar eshte se ne nderveprimin e faktoreve ambientale me ata genetike duhet te perfshihet edhe funksionimi cerebral. ***Kufizimet e studimit:*** *Incidenca e ulet e tumoreve te SNQ-se, popullata relativisht e vogel dhe bias-et e lidhura me te paturit e tumorit te trurit mund te kene alteruar edhe vleresimin e faktoreve te riskut. Per me teper, kontrollet nuk ishin nje popullate perfaqesuese pasi ato ishin kryesisht te hospitalizuar ne neurokirurgji.*

11. Fondi i shpenzuar per studimin ne mije leke:

12. Ekspertet e misionit te vleresimit te institucionit:

13. Ekspertet e misionit te vleresimit te institucionit financues: