

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJKËSISË TIRANË
DEPARTAMENTI I NEUROSHKENCAVE

DISERTACION

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

TEMA

“STUDIMI FAKTORËVE TË RISKUT NË ZHVILLIMIN E TUMOREVE TË TRURIT”

DISERTANTI
PAVLLO DJAMANDI

UDHËHEQËS SHKENCOR
PROF.ASOC. ARSEN SEFERI

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
FAKULTETI I MJEKËSISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**DISERTACION
I PARAQITUR NGA**

Z. PAVLLO DJAMANDI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: Neurologji

TEMA: “ STUDIMI FAKTORËVE TË RISKUT NË ZHVILLIMIN E TUMOREVE TË TRURIT ”

MBROHET NË DATË: / / 2023. PARA JURISË:

- | | | |
|----|-----------------------------------|------------------|
| 1. | Prof. Jera Kruja | KRYETAR |
| 2. | Prof. Mentor Petrela PU-PH, Paris | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. | Prof.Asc Ridvan Alimehmeti | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. | Prof. Anila Babameto | ANËTAR |
| 5. | Prof.Asc Helidon Nina | ANËTAR |

PËRMBAJTJA

LISTA E TABELAVE

LISTA E GRAFIKËVE

SHKURTIME

1. TË DHËNA TË PËRGJITHSHME

1.1 Hyrje

1.2 Epidemiologjia e tumoreve primarë të trurit

1.3 Incidenca e tipeve histologjike më të shpeshtë të tumoreve të trurit (në të rritur dhe fëmijë)

1.3.1 Meningiomas

1.3.2 Gliomas

1.3.3 Tumoret Pituitare

1.3.4 Tumoret e trurit te fëmijët

1.3.5 Gjenetika e tumoreve të trurit

2.PARAQITJA E GJENDJES SË STUDIMEVE DHE NIVELIT TË NJOHJES

2.1 Cilët janë faktorët e riskut për tumoret e Sistemit Nervor Qëndror?

2.1.1 Ekspozimi ndaj rrezatimit

2.1.2 Radiokirurgjia

2.1.3 CT scan dhe risku për tumore të trurit

2.1.4 Historia familjare

2.1.5 Neurofibromatosis

2.1.6 Skleroza tuberoze

2.1.7 Von Hippel-Lindau

2.1.8 Sindroma Li-Fraumeni

2.1.9 Sindroma të tjera

2.1.10 Crregullimet e sistemit imunitar

2.1.11 Imune-related conditions dhe rreziku për tumore të trurit

2.2. Faktorët me efekt të paqartë, kontroversial apo të paprovuar në riskun e tumoreve të trurit

2.2.1 Përdorimi i celularit

2.2.2 Faktorë ambientalë dhe profesionalë

2.2.3. Traumat Kraniale

2.2.4 Niveli i edukimit dhe rreziku për tumore cerebrale

3.QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

3.1 Qëllimi

3.2 Objektivat

4. METODOLOGJIA

4.1 Popullata e përfshirë në studim

4.2 Mbledhja e të dhënave

5.REZULTATET

6.DISKUTIMI I REZULTATEVE

7.KONKLUSIONE

8.REKOMANDIME

9.REFERENCA

Lista e shkurtimeve të termave të përdorur

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: rezonancë magnetike

Astro: tumoret astrocitike

Oligo: tumoret oligodendrogliale

EGFR: Endotelial Growth Factor Receptor

IDH1-2: isocitrate de-hydrogenase

SEGA: Subependimal giant cell astrocitomas

PNET: primitive neuroectodermal tumor

PTEN: phosphatase and tensin homolog gene

VS: Schwannoma Vestibulare

TSC: Tuberous sclerosis complex

Lista e ilustrimeve (figura, grafikë, skica) sipas rradhës së paraqitjes

Skica nr 1. Hipoteza klasike e zhvillimit të tumoreve të indit neuro-epitelial (glioma)

Grafiku nr 1. Incidenca e tumoreve të trurit për 100 000 banorë sipas viteve

Tabela nr.1 Incidenca (për 100.000) e tumoreve sipas grup-moshave

Grafiku nr 2. Risku relativ për tumore të trurit sipas grupmoshave

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

Grafiku nr 3. Dinamika e incidencës së tipeve histopatologjike të tumoreve të trurit sipas grupmoshave

Tabela nr 3. Incidenca e stardartizuar (në x 100.000) sipas gjinisë dhe sipas histologjisë nga 1993-2013

Grafiku nr 4. Krahasimi i incidencës së tumoreve për dy rajonet Elbasn - Fier dhe Vlorë - Sarandë

Grafiku nr 5. Shpërndarja e subjekteve të marra në studim sipas edukimit

Grafiku nr 6. Shpërndarja e tumoreve sipas hemisferave

Grafiku nr 7. Herediteti familjar

Tabela nr 4. Risku i tumoreve cerebrale sipas punësimit

Tabela nr 5. Risku i tumoreve cerebrale në varësi të kohës së ekspozimit ndaj celularëve.

Skica nr 2. Hipoteza e re e zhvillimit të tumoreve të indit neuro-epitelial (glioma) duke marrë në konsideratë edhe faktorët e rinj të lidhur me funksionet e trurit.

HYRJE: Tumoret primare të SNQ mund të prekin si fëmijët ashtu dhe të rriturit, dhe mund të shfaqen në të gjithë regjionet e SNQ, në pjesën më të madhe të rasteve (90%) në tru dhe pjesa tjetër kryesisht në meningje, medulën spinale apo nervat kranialë.

OËLLIMI: Investigimi i faktorëve potencilaë të riskut për tumoret e trurit të lidhura me aspekte demografike, personale, familjare dhe ambientale.

METODA: Popullata në studim përbëhej nga 977 pacientë (514 meshkuj dhe 463 femra), të hospitalizuar në shërbimin e Neurokirurgjisë - QSUT, gjatë periudhës 2010-2013. Të gjithë pacientët kishin diagnoza të verifikuara histopatologjike. Studimi u zgjerua në mënyrë retrospektive në vitet 1993-2000. Një total prej 1883 tumoresh të SNQ janë regjistruar prej vitit 1993-2010, nga këto 977 raste janë intervistuar për t'u shqyrtuar në analizën e faktorëve të riskut. Formularët e përdorur për vlerësim përmbanin pyetje mbi faktorë të ndryshëm të supozuar si faktorë të mundshëm risku.

REZULTATE: Incidenca e tumoreve malinje të trurit ishte 4/100.000 banorë në vitin 1993, në vitin 2013 u rrit në 9.4/100.000 banorë; tumoret beninje kanë gjithashtu trend rritës nga 3.4/100.000 banorë (1993) në 6/100.000 banorë (2013). Gjasat e tumoreve beninje në femra janë më të shpeshta se në meshkuj OR- 1.8 dhe gjetja është statistikisht e rëndësishme. Në tumoret malinje gjasat janë më të larta në meshkuj se në femra OR-1.4, por dallimi në gjini nuk rezultoi statistikisht i rëndësishëm. 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). Risku për tumore të trurit rritet ndjeshëm me rrijen e moshës duke arritur kulmin mbi 65 vjeç, dhe krahasuar me moshat nën 19 vjeç është 3.3-3.4 herë më i lartë. 4.5% e subjekteve raportuan se kishin në familje të sëmurë me tumore të trurit. Subjektet me çfarëdo histori alergjie kanë më pak risqe të preken nga glioma (OR 0.6, 96% 0.5-0.8), por nuk ka ndonjë ndryshim për meningioma.

KONKLUZIONE: Incidenca e tumoreve beninje dhe malinje të trurit ka pësuar rritje në Shqipëri midis viteve 1993-2010. Moshë mbetet faktori kryesor në përcaktimin e incidencës dhe prognozës së tumoreve të trurit. Gjinia përbën një faktor të rëndësishëm risku në drejtim të tipit histopatologjik të tumoreve të trurit. Historia familjare rezulton e vlefshme në zbulimin e tumoreve të trurit me natyrë sekondare dhe metastatike. Subjektet me sëmundje alergjike kanë më pak risk të zhvillojnë glioma të trurit.

FJALËT KYCE: tumor, faktorë potencialë risku, SNQ, glioma, meningioma, malinjitet.

1. TË DHËNA TË PËRGJITHSHME

1.1 Hyrje

Tumoret primarë të Sistemit Nervor Qëndror (SNQ) mund të prekin si fëmijët ashtu dhe të rriturit dhe mund të shfaqen në të gjithë regjionet e SNQ, në pjesën më të madhe të rasteve (>90 %) në tru dhe pjesa tjetër kryesisht në meningje, medulën spinale apo nervat kranialë.

Ato përfaqësojnë një burim të rëndësishëm morbiditeti dhe mortaliteti anembanë botës. Efekti që ato kanë mbi sistemin shëndetësor është jo në proporcion me incidencën, fakt ky që rrjedh nga efektet që ka mbi pacientët dhe mbi pengesat në funksionimin e pavarur të tyre.

Shenjat dhe simptomat që shoqërojnë tumoret e SNQ, varen nga tipi histopatologjik dhe regjionet anatomike të prekura, përgjithësisht shoqërohen me dhimbje koke, çrregullime të pamjes, çrregullime të të folurit, dhe paraliza të gjymtyrëve.

Rëndësia e tumoreve të SNQ lidhet me faktin se trajtimi i tyre është multimodal dhe kërkon akses në përkujdesje neurokirurgjikale, radioterapi dhe kimioterapi. Këto ndërhyrje të specializuara janë të kushtueshme dhe nuk mund të ofrohen në shumë zona të globit.

Tipi më i zakonshëm histologjik i tumoreve primare të SNQ është Glioma – një grup tumoresh malinje që përfshin *gliomat e gradës së lartë* ose Glioblastoma, dhe *gliomat e gradës së ulët* ku hyjnë: tumoret astrocitikë (astrocitoma difuze, astrocitoma pilomiksoide, ksantoastrocitoma pleomorfike) dhe tumoret oligodendrogliale (oligodendroglioma, oligoastrocitoma).

Pjesa tjetër përbëhet nga histologji të ndryshme ku futen tumoret e tjerë me origjinë gliale (Schwannoma, ependimoma), meduloblastoma, limfoma e SNQ dhe meningioma.

Gliomat, tumoret më origjinë gliale më të shpeshtë, janë përgjithësisht fatale brenda dy viteve nga momenti i diagnostikimit, pavarësisht ndërhyrjeve maksimale kirurgjikale apo modaliteteve të tjera terapeutike të përzgjedhura.

Në moshat pediatrike tipet histologjike më të shpështa të tumoreve janë astrocitoma, meduloblastoma, gliomat e trunkusit të trurit dhe endimomat. Prej moshës 0-4 vjeçare hasen më shpesh meduloblastomat dhe tumore të tjerë embrionalë (me prejardhje nga qelizat fetale në tru), ndërsa në moshat 5-9 vjeç hasen më shpesh astrocitomat pilocitike. Gliomat malinje janë më të shpeshta në moshat 10-15 vjeç.

Faktorët e riskut për tumoret e trurit variojnë, edhe pse shkaku kryesor është ende gjerësisht i panjohur. Edhe pse predispozita gjenetike dhe faktorët ambientale mund të kontribuojnë në gjenerimin e tumoreve të trurit, faktorët e riskut për këto lloj tumoresh janë më pak të njohur se për lloje të tjera tumoresh në trupin e njeriut. Risku për zhvillimin e një tumori primar të trurit është mjaft i ulët (më pak se 1% sipas Shoqatës Amerikane të Tumoreve).

Është e rëndësishme të merret në konsideratë se faktorët e riskut për tumoret e trurit ndikojnë vetëm në probabilitetin e zhvillimit të tyre gjatë jetës. Për shembull, nëse një individ i është nënshtruar radioterapisë për trajtimin e një tjetër tumori në trupin e tij, ose nëse ai ka punuar në një industri ku ka qenë në kontakt të ngushtë me kimikate potencialisht kancerogjene, duhet të diskutojë me mjekun e tij për risqet eventuale të shfaqjes së tumoreve të trurit.

Njihen pak faktorë risku që shoqërojnë tumoret e trurit. Të dhëna konsistente rezultojnë prej studimeve epidemiologjike që lidhin bashkëshoqërimin pozitiv të tumoreve të trurit me rrezatimin jonizues (rrezatimi nga armët bërthamore, rrezatime terapeutike të mëparshme) si dhe shoqërimin negativ me rrethanat atopike (astma, ekzema, alergjia ushqimore).

Shumë faktorë të tjerë rreziku janë marrë në konsideratë përfshirë: përdorimin e celularit, faktorët hormonalë, fushat magnetike me frekuencë të ulët, pesticidet, faktorët dietetikë, ekspozimet në fusha të caktuara të industrisë, por asnjë prej tyre nuk ka shfaqur të dhëna kongruente në lidhje me riskun për t'u shoqëruar me tumore të trurit.

Sindroma gjenetike të ndryshme janë raportuar me një risk të shtuar për shoqërim më tumore të trurit, por këto janë një fraksion i vogël në totalin e rasteve.

1.2 Epidemiologjia e tumoreve primare të trurit

Incidenca e përgjithshme e tumoreve të trurit

Megjithëse tumorët e trurit konsiderohen të rrallë ato përbëjnë një shkak thelbësor të morbiditetit dhe mortalitetit midis këtyre patologjive, me një përqindje vdekshmërie rreth 30 % në adultë dhe 20 % në fëmijë.

Është llogaritur në vitin 2015, që tumoret e trurit përfaqësojnë 1,4 % të rasteve të reja me kancer dhe shkaktojnë 2,6 % të vdekjeve totale nga kanceri. ⁽¹⁾

Në një studim epidemiologjik (A systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016) u tentua të analizoheshin të dhënat epidemiologjike në lidhje me tumoret e trurit në gjithë botën midis viteve 1990 - 2016 dhe të vlerësohej pesha dhe rëndësia që zinin tumoret e trurit.

(Lancet Neurol 2019; 18: 376-93)

Në vitin 2016 incidenca botërore është llogaritur 4,63 për 100 000 persona në vit dhe u pa se kjo incidencë ishte rritur me 17,3 % midis viteve 1990 -2016.

Po në vitin 2016 globalisht vdekjet që lidheshin me tumoret e trurit ishin në vlerën 3,24 për 100 000 persona në vit dhe nuk evidentonin ndryshim sinjifikant me vlerat në vitet 1990-2016.

Incidenca u pa të rritej në këto vite në të gjitha indeksat sociodemografike ndërsa vihej re ulje e mortalitetit (ndonëse jo sinjifikant) në indeksat sociodemografikë të lartë dhe mestarisht të lartë.

Incidenca e shfaqjes së tumoreve të trurit është më e lartë në Evropën Perëndimore, Azinë Lindore dhe Evropën Qëndrore ndërkohë që paraqitet më e ulët në Oqeani dhe në Afrikën subsahariane, në regjionet qendrore dhe lindore të saj.

Për sa i përket incidencave të krahasuara sipas vendeve vihet re një incidencë më e lartë në vendet Nordike (Islanda 20,7; Danimarka 19,3; Norvegjia 17,2; Finlanda 13,5; Luksenburg 16,2).

Në terma absolutë Azia Lindore paraqet regjionin me incidencë më të lartë në të dy sekset në 2016 (108.000 raste), ndjekur nga Evropa Perëndimore (49.000 raste), dhe Azia Jugore (31.000 raste). Tre vendet me numrin më të lartë të incidencës ishin Kina, USA dhe India.

Incidenca e vdekjeve ishte më e lartë në Evropën Qëndrore, në Amerikën Latine Tropikale dhe Azinë Australiane.

Ndërsa specifikisht sipas vendeve incidenca e vdekjeve ishte më e lartë në Palestinë (8,33/100.000); Shqipëri (7,2/100.000), Bosnje (7,1 /100.000) dhe Islandë (7/ 100.000).

Përfundimisht pesha që zënë tumoret e trurit është rritur në vitet 1990-2016 siç evidentohet nga rritja e incidencës së rasteve. Incidenca e vdekjeve dhe disabilitetit është rritur në mënyrë jo sinjifikante probablisht nga përmirësimi i trajtimit dhe i diagnozës së përshtatshme. Sfidë thelbësore në shëndetin global mbetet kërkesa për kujdes të specializuar në drejtim të diagnozes trajtimit dhe menaxhimit afatgjatë.

1.3 Incidenca e tipeve histologjike më të shpeshtë të tumoreve të trurit (në të rritur dhe fëmijë)

1.3.1 Meningiomas

Meningioma është tumori më i shpeshtë në adultë dhe zë rreth 36% të të gjithë tumoreve të trurit në USA. Në vitin 2015 janë regjistruar afërsisht 24.000 raste të reja meningiomash, me një incidencë që vlerësohet 7,61 për 100.000. ⁽²⁾

Prevalenca është e vështirë të vlerësohet për shkak sepse lezionet janë shpesh asimptomatike dhe diagnostikohen incidentalisht. Në disa studime autopsie vlerësohen nga 1,0% në 2,7%.

Incidenca e meningiomave rritet në mënyrë të qëndrueshme me moshën, duke qenë dy herë më e shpeshtë në femra se në meshkuj dhe më e shpeshtë në popullatën me origjinë afrikane dhe atë aziatike se në atë kaukaziane. ⁽²⁾⁽³⁾

Pjesa më e madhe e meningiomave janë beninje (grada I), 5% -20% janë atipike (grada II) dhe 1% - 3% janë malinje (grada III). ⁽⁴⁾

Meningiomas beninje janë një shkak insinifikant i vdekshmërisë, ndonëse ato të bazës së kafkës shoqërohen me morbiditetin sinifikant.

Ndërsa meningiomas atipike dhe ato malinje shoqërohen me morbiditet/mortalitet të lartë dhe përqidje të lartë rekurrence (pjesa më e madhe zakonisht brenda 2 vitesh).

1.3.2 Gliomas

Zënë rrrth 24 % të tumoreve të trurit në adultë dhe janë grupi i dytë më i shpeshtë i këtyre tumoreve.

Në vitin 2015 në USA u diagnostikuan 20.000 raste të reja me glioma. ⁽²⁾

Këto tumore variojnë gjerësisht për sa i përket histologjisë nga potencialisht kirurgjikalisht të kurueshëm, grada I (astrocitoma pilocitike), në tumore agresivë grada IV me rrezik të lartë rekurence dhe progresioni (glioblastoma).

Mbijetesa varion po ashtu nga tipi histologjik, me mbijetesë 10 vjeçare më shumë së 90% për astrocitomat pilocitike dhe me mbijetesë 5 vjeçare më pak së 5% e pacientëve me glioblastoma.

Afërsisht gjysma e gliomave janë *Glioblastoma*, që është dhe tumori malinj më i shpeshtë në adultë. Glioblastoma dhe tumoret e tjerë malinjë me origjinë gliale zënë afërsisht 75 % të gjithë tumoreve malinjë cerebralë. ⁽²⁾

Në USA incidenca e Gliomave dhe Glioblastomave vlerësohet të jetë 6,61 dhë 3,19 për 100.000 banorë.

Gliomat kanë një preferencë të lehtë për meshkujt krahasuar me femrat, 55% e tyre gjenden në meshkuj. Incidenca e gliomave përgjatë moshës/viteve të jetës ndryshon sipas tipeve histologjike.

Grada I (astrocitoma pilocitike) gjendet kryesisht në fëmijë dhe adultë të rinj, grada II (oligodendrogliomat) pikun e incidencës e kanë gjatë dekadës së tretë dhe të katërt të jetës, ndërsa incidenca e gliomave malinje rritet me rritjen e moshës me pikun e incidencës në dekadën e gjashtë dhe të shtatë të jetës.

1.3.3 Tumoret Pituitare

Tumoret pituitare janë grupi i tretë më i shpeshtë i tumorevë të trurit duke përbërë rreth 15% të tumoreve tek të rriturit.

Në vitin 2015 u regjistruan rreth 11.000 raste të reja me tumore pituitare në USA, me një incidencë që vlerësohet në 3,47 për 100.000 banorë.

Pjesa më e madhe e tumoreve pituitare janë adenoma beninje, ndërsa pjesën më të vogël e përbëjnë kraniofaringeomat dhe tipet e tjera histologjike.

Ashtu si dhe në rastin e meningiomave këto tumore janë shpesh asimptomatikë dhe të diagnostikuar incidentalisht, veçanërisht mikroadenomat dhe tumoret josekretues, gjë e cila e bën vlerësimin e prevalencës së tyre të vështirë.

Tumoret pituitare janë më të zakonshëm në femra së në meshkuj dhe relativisht më të shpeshtë në popullatën afrikane ose hispanike, sesa në atë të bardhë dhe aziatike.

Incidenca e këtyre tumoreve është parë të rritet me moshën, duke arritur pikun në dekadën e shtatë të jetës.

Megjithëse janë përgjithësisht beninje, shihet gjithsesi një mortalitet i shtuar që është e paqartë nëse lidhet me morbiditetin e kirurgjisë, komplikacionet perikirurgjikale, endokrinopatitë shoqëruese apo rekurencën dhe progresionin e tumorit.

Në një studim kohort retrospektiv në UK përqindja e mortalitetit ishte 3,6 %. ⁽⁵⁾

Megjithëse adenomat pituitare quhen të kurueshme nga rezeksioni kirurgjikal, rekurencat mund të hasen në 7% deri 12%; 60 % deri 65% e pacientëve shfaqin progresion të tumorit pas rezekimit subtotal. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

1.3.4 Tumoret e trurit te fëmijët

Në USA afërsisht 1 në 2000 fëmijë nën moshën 14 vjeç diagnostikohet me tumor të trurit. Tumoret e trurit janë tumoret solidë më të shpeshtë në fëmijë dhe shkak i zakonshëm i vdekjeve nga kanceri. ⁽⁸⁾

Në 2015 në USA u regjistruan 3420 raste të reja me tumore cerebrale te fëmijët. ⁽⁸⁾

Afërsisht gjysma e tumoreve të trurit në fëmijë janë glioma dhe ndërmjet tyre pjesa më e madhe janë astrocitoma pilocitike ose glioma të gradës së ulët.

Tumoret embrionale janë tumoret malinje më të shpeshtë në fëmijëri. Meduloblastoma dhe tumoret neuroektodermale (PNETs) ndajnë të njejtën histopatologji por regjione të ndryshme, me meduloblastomën që gjendet në fosën posteriore ndërsa PNETs në regjionet supratentoriale.

Meduloblastoma ka një shpërndarje bimodale, me pik incidence në moshat 3-4 vjeç dhe ato 8-9 vjeç. Djemtë kanë një rrezik 1,7 herë më të lartë se vajzat dhe meduloblastomat janë 4 herë më të shpeshta se tumoret supratentoriale. ⁽⁹⁾

PNETs dhe tumoret atipike teratoid/rhabdoid tentojnë të shfaqen në moshën më të reja dhe kryesisht diagnostikohen në moshat deri 5 vjeç, dhe ashtu si meduloblastoma prekin më shumë djemtë se vajzat. ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

1.3.5 Gjenetika e tumoreve të trurit

Tumoret fillojnë të zhvillohen kur njëra kopje e një gjeni të caktuar pëson mutacion ose suprimohet duke bërë të mundur rritjen avantazhuese të një grupi qelizash mbi një tjetër.

Për shkak se tumorigjeneza kërkon një efekt akumulues mutacionesh multiple në qelizë, individët bartës të tyre kanë një risk tumoral të shtuar sepse të gjitha qelizat e tyre mbartin një mutacion fillestar. ⁽¹¹⁾

Delecioni i krahut të shkurtër të kromozomit 1 (1p) dhe i krahut të gjatë të kromozomit 19 (19q) (1p/19q) është “vula” gjenetike molekulare e oligodendrogliomave të cilat zënë rreth 10-15% të gliomave në adultë. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Gliomat klasifikohen në 4 gradë sipas World Health Organisation. Grada e 4 e gliomave (Glioblastoma) paraqitet de novo në 85-90% të rasteve. ⁽¹⁴⁾

Gliomat e gradës së ulët mund të progredojnë në glioma të gradës IV duke u quajtur glioblastoma sekondare. ⁽¹⁴⁾

Diferenca molekulare kryesore midis një glioblastome primare dhe një glioblastoma sekondare është prezenca e mutacionit të izocitrat dehidrogenazës-1 (IDH1) që gjendet në afërsisht 75% të GBM sekondare, por rrallë në GBM primare. ⁽¹⁵⁾

Faktori supresor dhe transkriptor tumoral p53 (TP53) luan një rol kritik në prevenimin tumoral duke orkestruar një varietet të gjerë pergjigjesh qelizore përfshirë këtu apoptozën qelizore, mbajtjen e një stabiliteti gjenomik, inhibimin e angiogjenezës, dhe rregullimin e metabolizmit qelizor. ⁽¹⁶⁾

Gjeni TP53 (tumor suppressor and transcription factor p53) është gjeni më i çrregulluar në kancer në përgjithësi. Vihet re në 10% të kancereve hematologjike dhe pothuaj në 100% të karcinomave seroze të ovarit. ⁽¹⁷⁾

Mutacionet e TP53 janë onkogene në GBM si dhe luajnë rol në progresionin e GBM duke i dhënë kësaj të fundit një fenotip më invaziv dhe proliferativ. ⁽¹⁸⁾

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) indukton proliferimin dhe/ose ka një efekt trofik në shumë tipe qelizash. ⁽¹⁹⁾

Amplifikimi dhe mbishprehja e gjenit EGFR është një karakteristikë dalluese e GBM por rrallë gjendet në gliomat e gradës së ulët duke sugjeruar kështu një rol shkakësor në patogjenezën e GBM. ⁽²⁰⁾

PTEN (phosphatase and tensin homolog gene) është një gjen supresor i tumoreve. Është raportuar se mutacionet e tij implikohen në progresionin e astrocitomave, dhe alterimet e tij janë më shpesh të observuara në GBM, më pak të gjetura në astrocitomat anaplazike dhe shumë rrallë në astrocitomat e gradës së ulët. ⁽²¹⁾

2.Paraqitje e gjëndjes së studimeve dhe nivelit të njohjes në momentin e fillimit të studimit tonë.

Tumoret e Sistemit Nervor Qëndror (SNQ) janë një grup heterogjen i neoplazive që përfshijnë të gjitha format e neoplazive primare ose sekondare të zhvilluara brenda kavitetit kranio-vertebral.

Tumoret e SNQ përbëjnë rreth 2% të të gjithë tumoreve të reja, me përqindje të njëjta të raportuara në popullatat europiane dhe jo-europiane. ⁽²²⁾⁽²⁴⁾

Ato përfaqësojnë një grup të pazakontë neoplazish përse i takon incidencës, megjithatë ato përbëjnë një formë të zakonshme të vdekjes nga kanceri, duke përfaqësuar afërsisht 3.5% të vdekjeve nga kanceri në total. ⁽²⁵⁾

Një incidencë në rritje e tumoreve të SNQ-së është raportuar nga shumë studime. ⁽²²⁾⁽²⁶⁾

Një pjesë e kësaj rritjeje në incidencë mund t'i atribuohet përmirësimeve në teknikat diagnostike, megjithatë pjesa më e madhe i takon rritjes reale probablisht si pasojë e shtimit të numrit të faktorëve të riskut si dhe kohëzgjatjes së ekspozimit ndaj tyre.

2.1 Cilët janë faktorët e riskut për tumoret e Sistemit Nervor Qëndror?

Një faktor risku është çdo gjë që prek shansin e çdo individi për t'u prekur nga një sëmundje si tumor i trurit ose i palcës së kurrizit.

Disa faktorë risku, si p.sh duhani, ne mund t'i ndryshojmë. Ndërsa, faktorët e tjerë si mosha apo historia familjare, ne nuk mund t'i ndryshojmë.

Por, të pasurit e një faktori risku, madje edhe të disave, nuk nënkupton gjithnjë që një individ do të preket nga sëmundja, dhe shumë njerëz mund të kenë tumore edhe pa patur asnjë faktor risku të njohur.

Nga ana tjetër, nëse një person ka një faktor risku, shpesh është tepër e vështirë për të ditur se sa shumë mund të kontribuojë ai faktor në zhvillimin e tumorit.

Hipoteza klasike e zhvillimit të një tumori përmbledhet në skicën nr.1, ku evidentohet se duhet të ketë një ndërveprim midis faktorëve të jashtëm me faktorët brenda organizimit njerëzor për t'u pasuar nga ndryshime, të cilat mund të japin origjinën zhvillimit të një tumori.

Shumica e tumoreve të trurit nuk kanë lidhje shkakësore me ndonjë faktor risku të njohur dhe nuk kanë shkak të dukshëm. Por, ka disa faktorë që mund të nxisin riskun e shfaqjes së tumoreve të trurit.

2.1.1 Ekspozimi ndaj rrezatimit

Rrezatimi jonizues përfaqëson mjetin kryesor në mjekësinë nukleare, të cilin mjekët e përdorin si në drejtimin diagnostikues ashtu dhe në atë terapeutik.

SNQ është përgjithësisht rezistent ndaj efekteve të rrezatimit, por dozat e larta të tij, si p.sh dozat që përdoren në radioterapi, mund të çojnë në dëmtime të menjëhershme apo afatgjata të trurit.

Rrezatimi jonizues i dëmton indet biologjike nëpërmjet efekteve direkte dhe indirekte. Në rastin e parë ai godet direkt atomet si pjesë përbërëse e proteinave dhe ADN-së, e cila vuan si pasojë shkatërrimin e kromozomeve, ndërsa efekti indirekt ndodh nëpërmjet radiolizës së ujit celular, gjë e cila gjeneron radikale të lira dhe mund të shkaktojë modifikime kimike të ADN-së dhe të rrisë stresin metabolik, ndaj të cilit indi cerebral është veçanërisht i ndjeshëm.

Ndër efektet më të rëndësishme të rrezatimit jonizues në tru është rënia e funksioneve konjitive që është raportuar nga disa autorë me një incidencë 3,6- 8,3%.⁽²⁷⁾

Thelbi i dëmtimit të trurit gjatë rrezatimit jonizues është multifaktorial dhe lidhet me dozën totale të administrimit, fraksionimit të tij, volumin e tumorit, me kohëzgjatjen si dhe me ndërveprimin midis tipeve të qelizave endoteliale, neuronale, astrocitare dhe mikroglijale.

Rrezatimi jonizues në doza të moderuara /të larta, në fakt, është i vetmi faktor risku rrethor i vërtetuar tashmë përfundimisht, që rrit rrezikun për zhvillimin e tumoreve të trurit.

Ky fakt është konfirmuar nga studime në të mbijetuarit e bombave atomike, në fëmijë që i janë ekspozuar rrezatimit për sëmundje beninje, ose për tumore më të hershme në kohë.

Shfaqja e një tumori të dytë në tru është një ngjarje multifaktoriale që varet nga faktorë të cilët lidhen me terapinë si dhe me karakteristikat klinike të pacientit si mosha apo predispozita gjenetike. Gjithsesi detajet janë jo fort të qarta.

Tumori i radioinduktuar përkufizohet nga autorë të ndryshëm si një masë e re, histologjikisht e ndryshme nga tumori origjinal (i mëparshëm), që shfaqet në zonën e rrezatuar mbasi ka kaluar kohë (më tepër se 5 vjet) nga rrezatimi dhe nuk lidhet me phacomatosis.⁽²⁸⁾

Përcaktimi i tumoreve të radioinduktuar bazohet në kriteret e Cahan:

- duhet të shfaqet në një zonë të rrezatuar më parë;
- pas një intervali kohe sinjifikant;
- duhet të jetë një tumor që të ndryshojë histologjikisht nga tumori primar;
- nuk duhet të ketë ekzistuar në kohën e rrezatimit;
- pacienti nuk duhet të ketë një predispozicion gjenetik për tumorin sekondar.

Në një studim të një qendre kërkimore në Varshavë/Poloni (2014) u analizuan të dhënat e 1404 fëmijëve që i ishin nënshtruar radioterapisë për tumore të SNQ në vitët 1980-2008.

U identifikuan 9 pacientë të cilët zhvilluan një tumor të dytë të SNQ.

Nga këta, 5 pacientë zhvilluan *Meningioma* dhe 4 pacientë zhvilluan *Glioma* në një kohë mesatare 11,7 vjet pas rrezatimit. Moshë mesatare e fëmijëve në kohën e rrezatimit ishte 4,6 vjeç. 7 tumore të dyta u panë të zhvilloheshin në zonat me rrezatim të moderuar/të lartë (> 25 Gy) dhe 2 glioma të gradës së ulët në zonat me rrezatim të ulët.

Të dhënat sugjeronin që tumoret e dyta zhvillohen në indin cerebral që merr doza > 25 Gy dhe në pacientë që rrezatohen në moshë më të reja. ⁽²⁹⁾

Një studim tjetër i një qendre në Taiwan (2017) analizoi të dhënat e 1697 pacientëve në moshë pediatike që u trajtuan për tumore të SNQ në periudhën 1975- 2013.

Tumore sekondare u zhvilluan në 27 nga 168 pacientë që i ishin nënshtruar rrezatimit.

Incidenca kumulative e tumoreve sekondare pas 25 viteve ishte 3,96% dhe rezultoi e njëjtë në meshkuj dhe femra. Moshë mesatare në kohën e diagnozës ishte 8,8 vjeç, doza mesatare e rrezatimit ishte 52,5 Gy dhe periudha mesatare e latencës ishte 14,6 vjet.

Tumoret sekondare ishin kryesisht meningioma (n=13), sarkoma (n=7) dhe glioma të gradës së lartë (n=6). Moshë < 7 vjeç në kohën e rrezatimit shoqërohej me një rrezik më të madh për zhvillim tumoresh të dytë.

Tumoret dytësore u shfaqën në 11 pacientë nga 128 pacientë me meduloblastomë primare, që tregonte një incidencë kumulativë më të lartë në këtë grup krahasuar me tumoret e tjerë. ⁽³⁰⁾

Risku i zhvillimit të tumorevë të trurit pas rrezatimeve është i njohur që dallon për tipe të ndryshme histopatologjike.

Në një studim sistematik të vitit 2012, u morën të dhënat e gjithë artikujve të botuar në PubMed deri në Vitin 2011 (8 studime Kohort), të cilat kishin lidhje me rrezikun e zhvillimit të tumoreve të trurit dhe rrezatimit jonizues dhe u nxorrën përfundimet e mëposhtme:

- Rrezatimi jonizues u pa të kishte ndikim më të madh në rritjen e riskut për meningioma krahasur me glioma.
- Nuk u pa ndonjë modifikim i riskut për meningioma i varuar nga seksi, mosha në kohën e ekspozimit, kohazgjatja pas ekspozimit. ⁽³¹⁾
- Gliomat, meningiomat dhe Schwannomat janë tre tipet me prevalencën më të lartë, megjithatë edhe brenda këtyre tipeve ka diferenca. ⁽³²⁾ Gliomat variojnë nga ato me rritje të ngadaltë dhe beninje (astropilocitike) në ato agresive dhe malinje (glioblastoma). Ndërsa Meningiomat dhe Schwannomat janë kryesisht beninje.

Gjithsesi thuhet (Tubiana et al) se qëllimi i trajtimit me radioterapi duhet të jetë doza minimale efektive dhe jo ajo maksimale e tolerueshme. ⁽³³⁾

2.1.2 Radiokirurgjia

Përdorimi i Radiokirurgjisë Gamma Knife për shumë nga tumoret beninje të trurit është rritur në mënyrë të ndjeshme këto dekadat e fundit.

Mendohet që edhe doza të vogla si 1 Gy shoqërohen me tumore sekondare me një risk relativ midis 1,57 dëri në 8,75.

Risku relativ është përlogaritur të shkojë dëri në 18,4 në një interval kohe midis 20 -25 vjet. ⁽³⁴⁾

Në një studim kohort multicentrik u mblodhën të dhënat e 5 qendrave ndërkombëtare të Radiokirurgjisë. Pacientët e përzgjedhur ishin të çdo moshe dhe i ishin nënshtruar Radiokirurgjisë Gamma Knife për: malformacione arterovenoze, neuralgji trigeminale, ose tumore beninje intrakraniale ku përfshiheshin Schwannoma Vestibulare, meningioma, adenoma hipofizare dhe hemangioblastoma. Në këtë studim u përjashtuan të gjithë pacientët që kishin më pak se 5 vjet nga kryerja e një radiokirurgjie.

Qëllimi i studimit ishte të vlerësohej incidenca e lezioneve malinje cerebrale të shoqëruar me radiokirurgjinë stereotaktike, përfshirë dhe transformimin malinj të lezioneve beninje ose zhvillimin e tumoreve malinje sekondare të lidhur me rrezatimin.

Nga 14.168 pacientë në total në vitet 1987–2011, 4905 pacientë u përzgjedhën që përmbushnin kriteret.

Më një mesatare ndjekjeje prej 8.1 vitesh, incidenca e malinjitetit cerebral e lidhur me radiokirurgjinë rezultoi 6,8 për 100.000 pacientë në vit për transformimin malinj të një tumori beninj dhe 2,26 për 100.000 pacientë në vit për tumoret sekondare të lidhur me radiokirurgjinë.

Pra, të dhënat treguan se risku për tumore malinje sekondare ose për transformim malinj në pacientë të trajtuar më radiokirurgji stereotaktike qëndron i ulët në ndjekjet e zgjatura në kohë dhe është i përafërt më riskun e përgjithshëm në popullatë për të zhvilluar tumore të SNQ. ⁽³⁵⁾

2.1.3 CT scan dhe risku për tumore të trurit

CT scan është një teknikë diagnostike shumë e vlefshme dhe si ë tillë përdorimi i i kësaj procedure është rritur shumë dekadat e fundit, që pas fillimeve të tij në vitin 1971.

Në USA gjatë vitit 2016 vlerësohet të jenë kryer rreth 82 milionë ekzaminime CT. Nga këto rreth 30 milionë kanë qenë CT koke.

Në varësi dhe të protokollit të ekzaminimit CT është ndër procedurat më të sigurta duke çliruar rreth 2 mSV dozë rrezatim.

Megjithëse përfitimet e menjëhershme në drejtim të diagnozës janë të pamohueshme, dozat relativisht të larta të rrezatimit kanë ngritur shqetësim në lidhje më shëndetin.

Fëmijët në veçanti janë më të ndjeshëm dhe rrjedhimisht edhe më të predispozuar për të zhvilluar tumore të radioinduktuar krahasuar me adultët dhe risku life-time që i atribuohet ekspozimit ndaj një CT koke të vetme është 10 herë më i lartë për një fëmijë krahasuar me një të rritur.

Për më tepër pacientë që kërkojnë procedura skanerike të përsëritura, ekspozohen ndaj dozave kumulative që mund ta rrisin akoma më shumë rrezikun. ⁽³⁶⁾

Disa studiues deklarojnë se nuk ka një risk të shtuar në lidhje me rrezatimin nga CT scan. ⁽³⁷⁾

Megjithatë një pjesë e mirë e studimeve analitike retrospektive dëshmojnë të kundërtën.

Në një studim retrospektiv kohort, u përfshinë pacientë të pa diagnostikur me kancer dhe që kishin kryer CT midis viteve 1985-2020 në Britaninë e Madhe, në kohën kur ata ishin më pak se 22 vjeç. U morën të dhënat për incidencën/mortalitetin e kancerit, dhe u ndoqën këto të dhëna nga 1985 deri në 2008. U vlerësuan dozat e absorbimit prej CT scan në mGy dhe u llogarit incidenca e leuçemisë dhe tumoreve të trurit.

Gjatë ndjekjes, 74 nga 178.604 pacientë u diagnostikuan me leuçemi dhe 135 nga 176.587 pacientë u diagnostikuan me tumore të trurit. U vu re një shoqërim i rëndësishëm midis dozave të rrezatimit nga CT në leuçemi dhe tumore të trurit.

Si përfundim u deklarua se përdorimi i CT në fëmijëri me dozat kumulative të rrezatimit 50 mGy mund të trefishonte rrezikun për shfaqjen e leuçemisë dhe doza kumulative 60 mGy mund të trefishonte rrezikun për shfaqjen e tumoreve të trurit. ⁽³⁸⁾

Në një rishikim sistematik të literaturës u vlerësua risku për zhvillimin e tumoreve të trurit si rrjedhojë e induksionit nga kryerja e CT koke në fëmijë dhe adoleshentë (0-18 vjec).

U analizuan 16 studime që parashikonin ose masnin lidhjen ndërmjet incidencës të tumoreve të trurit dhe ekspozimin ndaj skanerit të kokës.

Studimet epidemiologjike në mënyrë konsistente citojnë rritjen e rrezikut për tumore në moshat pediatrike që ekspozohen ndaj CT. Risku relativ për tumore truri ishte 1,29 për moshat pediatrike që ekspozoheshin ndaj një ose më shumë procedurave të vlerësimit imazherik me CT koke. Incidenca e rritur lidhej edhe me numrin e CT scan të kryer si dhe me dozën kumulative qoftë edhe vetëm pas një CT koke të vetëm. ⁽³⁹⁾

Megjithëse përfitimi klinik nga përdorimi i CT e tejkalon shtimin e vogël të riskut absolut për tumore cerebrale të induktuara, dozat e rrezatimit nga CT duhet të mbahen në minimum dhe duhen marrë në konsideratë procedura të tjera alternative sidomos në moshat e reja.

2.1.4 Historia familjare

Shumë njerëz me tumore të trurit nuk kanë ndonjë histori familjare për këtë sëmundje, por në rastë të rralla tumoret e trurit dhe palcës së kurrizit ndodhin në të njejtën familje. Në përgjithësi, pacientët me sindroma familjare kanceroze kanë tendencën të kenë disa tumore që shfaqen qysh në moshat e reja.

Shumica e tumoreve janë sporadikë, një fraksion sinjifikant i incidencës së disa tipeve të tumoreve rrethohet nga një histori familjare apo hereditare.

Tumoret hereditare janë ato që paraqesin një model Mendelian të hereditetit brenda një familje, rezultat i pranisë së aleleve të riskut me penetrancë të lartë. Shembull i njohur janë alelet e riskut për kancer në BRCA1/2 - gjenin supresor të tumoreve ku mutacionet e trashëguara rrisin në mënyrë sinjifikante riskun gjatë jetës për kancer gjiri, ovari apo prostate.

Kanceret familjare përcaktohen si shfaqje e të njëjtit tip kanceri në të afërmit biologjikë të shkallës së parë në mungesë të një herediteti të qartë Mendelian. Skenari më interesant është se këta individë ndajnë të njëjtin background gjenetik duke përfshirë mutacione në shumë lokuse.

Në një studim të Yale School of Public Health të publikuar ne Journal of Neurosurgery u evidentua një lidhje sinjifikante midis meningiomave, tipit më të shpeshtë të tumoreve të trurit në SHBA dhe historisë familjare për këtë patologji, duke konfirmuar kështu se gjenetika mund të luajë një rol më të madh në zhvillimin e këtyre tumoreve, në krahasim me çfarë mendohej më parë.

Pacientët me tumore të trurit kishin një risk 4.4 herë më të lartë për të pasur një histori imediate familjare në këtë drejtim, krahasuar me ata pa tumore të trurit.

Studimi 5 vjeçar me fillësë ne 2005, në një numër të caktuar qytetesh në SHBA, krahasoi 1124 pacientë me meningioma, me një numër të ngjashëm grupi kontrolli pa meningeoma. U analizuan pacientë, familjarët e të cilëve (gjyshërit, tezet, hallat, xhaxhallaret, dajat apo nipërit dhe mbesat) zhvilluan meningioma, dhe rezultatet treguan se ata me histori familjare të “shkallës së dytë” kishin predispozitë më të lartë, por statistikisht insinjifikante për zhvillimin e tumoreve krahasuar me grupin e kontrollit. “Link between family history, brain tumors found” Varman L.; 2011 SEP 07

Gliomat janë grupi më i zakonshëm i tumoreve primare të trurit me afërsisht 20.000 raste të reja që diagnostikohen çdo vit në US (40). Pjesa më e madhe e rasteve janë sporadike dhe të pavaruara nga backgroundi gjenetik i individit. Një fraksion i vogël (<5 %) janë familjare.

Në kontrast *Gliomat hereditare* janë të pazakonta dhe gjenden kryesisht në individë me çrregullime gjenetike të rralla si Li-Fraumeni Syndrome (mutacione të trashëguara në gjenin

tumor supresor TP53) dhe Neurofibromatozat (nga mutacionet hereditare në NF1). Këto janë fraksione statistikisht insinjifikative në kontrast me Gliomat familjare. ⁽⁴¹⁾⁽⁴⁴⁾

The Familial Glioma Consortium ka kryer analiza të zgjeruara për të identifikuar alelet e riskut hereditar për gliomat dhe Sadetzki et al ⁽⁴⁵⁾ dokumentuan mungesën e një difference statistikisht sinjifikative në moshën e shfaqjes së gliomave midis rasteve familjare dhe atyre sporadike.

Rezultatet duke treguar ngjashmëri në karakteristikat klinike midis rasteve familjare dhe sporadike ngrejnë pyetjen nëse profili molekular i qelizave në gliomat familjarë ka ndonjë karakteristikë specifike apo siç edhe për karakteristikat klinike, gliomat familjare dhe sporadike kanë të njëjtat karakteristika molekulare.

Shumë studime kanë dokumentuar shoqërimin e historisë familjare për kancer dhe gliomave, më pak janë kryer në lidhje me modelin e subtypeve të tumoreve beninje të trurit dhe historisë familjare për kancer. ((Bondy et al., 2008; McCarthy et al., 2011).

Historia familjare për malinjitet është vendosur tashmë si një faktor risku për Gliomat ((Hemminki et al., 2000, 2001,2007; Hemminki and Li, 2004).

Studime të tjera kanë treguar se nuk ka një diferencë sinjifikative në historitë familjare për malinjitet midis pacientëve me Glioma dhe atyre me tumore beninje dhe se sugjerojnë që mund të ketë një lidhje midis tumoreve beninje të trurit dhe historisë familjare për kancer. ⁽⁴⁶⁾

Shumë studime kanë treguar një risk të shtuar për tumore të trurit dhe kancere të tjerë për familjarët e pacientëve më Glioma sporadike ose Meningioma. (Hemminki et al., 2001; Hill et al., 2003, 2004).

Është e dokumentuar se sindromat hereditare si Neurofibromatosis 1 dhe 2, Skleroza Tuberoze, Li -Fraumeni Syndrome, Turcot Syndrome mund të rrisin riskun e familjarit për tumore malinje dhe beninje të trurit si edhe për tumore të tjerë. (Louis and von Deimling, 1995; Malmer et al., 2005)

2.1.5 Neurofibromatosis (NF)

Neurofibromatosis përmbledh të paktën tre çrregullime të dallueshmë nga njëra tjetra ku përfshihen NF tip 1 (NF1), NF tip 2 (NF2) dhe Schwannomatosis. Secila prej tyre ka një etiologji gjenetike të veçantë.

Neurofibromatosis tip 1 (NF1)

Kryesisht shfaqet që në lindje duke manifestuar prekje të lëkurës *njollat "cafe - au -lait"* dhe noduj subkutanë. Të shpeshta janë shoqërimet dhe me deformime skeletore.

NF1 shaktohet nga mutacione në një gjen të vendosur në kromozomin 17, gjen i cili kontrollon prodhimin e një proteine të quajtur Neurofibromin 1. Ky gjen mendohet se ka një rol supresor mbi tumoret.

NF1 është më shpeshta e Neurofibromatozave duke prekur 1 në 3000 individë në gjithë botën ⁽⁴⁷⁾. Si një sindromë gjenetike me predispozitë për të zhvilluar tumore, individët me NF1 janë të prirur të zhvillojnë një spektër relativisht jo të ngushtë tumoresh beninje apo malinje.

Në sistemin nervor gjetja patognomonike e këtij çrregullimi është formimi i neurofibromave në sistemin nervor periferik.

Gjithsesi fëmijët me NF1 preken dhe nga tumore të trurit (glioma e Nervit Optik / optic pathway gliomas OPG) dhe Gioma të Trunkusit të Trurit (Brainstem Gliomas).

Frekuenca e tumoreve malinje në NF1 nuk është fort e qartë; gjithsesi rreth 5% ë individëve zhvillojnë tumore malinje të mbështjelljes së nervave periferike ⁽⁴⁸⁾, ndërsa prevalenca e gliomave të gradës së lartë është 10 deri 50 herë më e lartë së në popullatën e përgjithshme. ⁽⁴⁹⁾

Tumori më i shpeshtë i trurit që prek individët me NF1 është Glioma optike (OPG), që shihet në 15% deri 20 % të rasteve. ⁽⁵⁰⁾ Ky klasifikohet si astrocitoma pilocitikë dhe që nuk progredon në shkallë më të lartë malinjiteti. Kryesisht zhvillohet në fëmijë, 4-5 vjeç por vihen re dhe shfaqje në moshë të rritura.

Tumori i trurit i dytë më i shpeshtë në individë me NF1 është *Brainstem Glioma* (BSG). Ky është më pak i studiuar sesa *Glioma Optike* me një numër të vogël rastesh të raportuara (rreth 30). ⁽⁵¹⁾

Ashtu si edhe gliomat optike, gliomat e trunkusit janë kryesisht astrocitoma pilocitike që e marrin origjinën kudo në trunkus.

Në kontrast me gliomat optike, individët e këtij grupi kanë moshë pak më të madhe (7-8 vjeç).

Në NF1 shumica e gliomave të gradës së ulët janë evidentuar në moshat pediatrike, por këto tumore mund të vihen re dhe në adultë me NF1. Megjithëse kur shfaqen në fëmijëri këto tumore nuk progredojnë në malinjitet, të rriturit me NF1 janë të predispozuar të zhvillojnë glioma malinje.

Përgjithësisht janë të rrallë dhe prekin < 1 % të individëve me NF1, por gjithsesi mendohet se adultët e rinj me NF1 mbartin një rrezik 10-50 herë më të lartë për të zhvilluar këto tipe tumoresh. ⁽⁴⁹⁾

Neurofibromatosis tipi 2 (NF2)

NF2 është një sindromë predispozuese për tumore që karakterizohet nga prania e lezioneve të dallueshme të Sistemit Nervor. Kjo sindromë rrjedh nga alterime / humbje funksioni të gjenit të NF2 në kromozomin 22 me rezultat disfunksionin e nje produkti proteinik të quajtur Merlin.

Quhet ndryshe sëmundja e Von Recklinghausen (1882).

NF2 prek 1 në 30.000 individë në të gjithë botën. Fëmijët dhe të rriturit me NF2 paraqesin një spektër të tumoreve të sistemit nervor që përfshijnë Schwannoma të nervave kranialë dhe atyre periferike, si edhe meningioma dhe ependimoma spinale. ⁽⁵²⁾

Për më tepër 60 - 80% e individëve me NF2 mund të zhvillojnë katarakte të hershme, ose patologji të retinës (hamartoma dhe membrana epiretinale).

Schwannomatosis është më pak frekvente se NF2 dhe individët paraqesin Schwannoma spinale dhe periferike. ⁽⁵³⁾

Tumori i trurit më i shpeshtë që gjendet në individët me NF2 është Schwannoma Vestibulare (VS) që vihet re në 90-95 % të këtyre individëve.

VS bilaterale është *patognomonike* për këtë çrregullim dhe individët prezantohen me ulje të dëgjimit, tinitus ose humbje ekuilibri, apo kombinim të këtyre të trejave.

Meningiomat janë tumori i dytë më i shpeshtë midis individëve me NF2. Meningiomat intrakraniale janë parë në 45-58% të individëve me NF2, ndërsa meningiomat spinale në rreth 20 % të individëve. Meningiomat intrakraniale në NF2 kanë tendencën të jenë multiple dhe shpesh zhvillohen në mosha më të reja se meningiomat sporadike.

Ependimomat janë prezente në 33% deri në 53% të individëve me NF2 dhe regjioni anatomik më i zakonshëm i zhvillimit të tyre është pjesa cervikale e medulës ose junksioni cervikomedular. ⁽⁵⁴⁾

2.1.6 Skleroza tuberoze / Tuberous sclerosis complex (TSC)

Është një sëmundje autosomale dominante, multisistemike me variabilitet dhe penetrancë të lartë. Incidenca llogaritet rreth 1:6000. ⁽⁵⁵⁾ Karakterizohet nga zhvillimi i hamartomave dhe neoplazive kryesisht beninje dhe më pak malinje në organe të ndryshme të trupit, veçanërisht në tru, lëkurë, retinë, veshka, zemër dhe pulmon.

TCS shkaktohet nga mutacionet në gjenin TSC1 që kodon Hamartin ose TSC2 që kodon tuberin.

Lezionet në tru përfshijnë: tuberat kortiko / subkortikale dhe subkortikale, noduset subependimale (SEN), astrocitomat subependimale giant cell (SEGA), si dhe leziona të lëndës së bardhë.

Pjesa më e madhe e pacientëve me TSC prezantohen me Epilepsi me fillim në fëmijërinë e hershme, çrregullime konjitive apo çrregullime të spektrit autik. ⁽⁵⁶⁾

Tuberat kortikalë janë kryesisht supratentoriale, ndonëse në 8-15 % të rasteve mund të jenë dhe cerebelarë apo infratentorialë.

Nodujt subependimalë zhvillohen përgjatë sipërfaqes së ventrikujve dhe më zakonisht pranë nukleusit caudat.

Subependimal giant cell astrocitomas (SEGA)

Është një tumor i rrallë i trurit, i gradës së ulët, që zhvillohet gjatë dy dekadavë të para të jetës në 10-20 % të pacientëve me TCS. SEGA përfaqëson 1-2 % të gjithë tumoreve të trurit në moshat pediatrike dhe lokalizohet kryesisht në afërsi të foramen Monroe. ⁽⁵⁷⁾ Megjithëse histologjikisht beninj, mund të çojë në komplikacione serioze neurologjike si hidrocefali, konvulsione intraktabël dhe vdekje.

2.1.7 Von Hippel-Lindau (VHL)

VHL është një sindromë neoplazike familjare multiorganore që trashëgohet në mënyrë autozomale dominante që shkaktohet nga aberracionet gjenetike të gjenit supresor tumoral të VHL.

Mutacionet e gjenit të VHL i predispozojnë individët e prekur për të zhvilluar tumore malinje dhe beninje të shumë sistemeve përfshirë dhe SNQ, dhe të organeve si veshka, pankreasi, gjëndrat mbiveshkore dhe organet riprodhuese.

Tumoret që e shoqërojnë më shpesh këtë sindromë janë *hemangioblastoma*, që prek trurin, medulën spinale dhe retinë; *feokromocitoma* dhe *paraganglioma*, dhe tumoret pankreatike neuroendokrine.

VHL ndodh 1 në 36.000 lindje dhe modeli i hereditetit është autozomal dominant. Manifestimet e hershme shfaqen në dekadën e dytë të jetës dhe 50 % e pacientëve paraqesin shenja në prezantimin e parë. ⁽⁵⁸⁾

Hemangioblastoma e SNQ është tumori më i zakonshëm në sindromin VHL, përlllogaritet në 60-80 % të pacientëve. Moshë mesatare e prezantimit është 33 vjeç. Paraqiten si tumore beninje por shkaku i morbiditetit dhe mortalitetit lidhet me efektin masë mbi strukturat përreth. Mund të lokalizohet në cerebelum (16-69%), medulë spinale (13-53%), trunkusin e trurit (5-22%), cauda equina (11%) ose në regjionet supratentoriale (1-7%). ⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

Shenjat klinike i detyrohen rritjes tumorale, pjesës cistike apo edemës përreth dhe efektit të masës. Tumori mund të paraqesë rritje lineare, ekponenciale apo fluktuante. Është parë që 50 % e hemangioblastomave rriten në përmasa brenda një kohe 5 vjeçare. ⁽⁶¹⁾

Lezionet kraniospinale rezekehohen kirurgjikalisht dhe shpesh në mënyrë kuruese. Duke qenë se tumoret rriten në regjione të ndryshme, përjasja kirurgjikale mbetet në konsideratë derisa ato të kthehen në simptomatike. Kirurgjia stereotaktike përdoret për lezionet e vogla (< 3 cm diametër), solide dhe në rastet inoperabël apo për të parandaluar komplikacionet e kirurgjisë. ⁽⁶¹⁾

2.1.8 Sindromi Li-Fraumeni (LFS)

Sindromi Li Fraumeni është një sindromë predispozues për kancer, i shkaktuar nga një mutacion i gjenit TP53 (një gjen tumor supresues) në kromozomin 17p13.1. Ka një model trashëgimi të tipit autozomal dominant me penetrancë të lartë. TP53 është quajtur dhe “gardiani i gjenomës” njerëzore.

Në mënyrë klasike tumoret e para identifikohen në moshat pediatrike ose < 30 vjeç.

Mendohet të ketë një prevalencë 1 në 5000 deri në 20.000 familje. Të gjithë pacientët kanë një të afërm të shkallës së parë apo të dytë të prekur.

Në përbërje të LFS hyjnë një listë e gjatë sarkomash, karcinoma, tumore të trurit dhe leuçemi. Sarkoma më e shpeshtë e gjetur është *osteosarkoma* (12,6% e rasteve), ndjekur nga tumore të trurit (12%) dhe sarkomat e indeve të buta (11.6%). ⁽⁶²⁾

Në një studim që përfshinte 15 pacientë me diagnozën LFS dhe tumore të trurit u gjetën: 6 me karcinomë të pleksit, 4 me glioma, 3 me muduloblastoma, një PNET dhe 1 me ependimomë myxopapillare spinale. Në 12 nga këta pacientë tumori i trurit ishte shfaqja e parë e malinjitetit.

⁽⁶³⁾

2.1.9 Sindroma të tjera

Sindroma të tjera predispozuese gjenetike janë gjithashtu të lidhura me risqe të shtuara për disa tipe tumoresh truri apo të palcës së kurrizit, ku përfshihen:

Sindromi Gorlin (sindromi i nevuseve bazo-qelizore)

Është një çrregullim multisistemik i trashëguar në mënyrë autozomale dominante me penetrancë të lartë. Karakterizohet nga prezenca e karcinomës bazoqelizore multiple, tumore odontogjene keratocistikë, hiperkeratozë palmare, anormalitete të skeletit, kalçifikime ektopike intrakraniale, dismorfizëm facial dhe disabilitet intelektual. Prevalenca është 1 në 60.000.

3-5 % e këtyre fëmijëve mund të zhvillojnë *meduloblastoma desmoplastike* brenda dy viteve të para të jetës. ⁽⁶⁴⁾

Sindromi Turcot

Karakterizohet nga zhvillimi i tumoreve primare të SNQ si *glioblastoma multiforme* dhe meduloblastoma, së bashku më polipe adenomatoze kolorektale multiple apo adenokarcinoma të kolonit.

Incidenca dhe prevalenca e këtij sindromi është e vështirë të përcaktohet sepse konsiderohet një sindromë i rrallë. Kryesisht trashëgohet në mënyrë autozomale recesive por mund të jetë dhe sporadik.

Zakonisht zhvillohet rreth moshës 10 vjeç dhe ndahet në dy tipe: Tipi i I-rë karakterizohet nga prezenca e tumoreve gliale dhe pak polipe të kolonit, ndërsa Tipi i II-të karakterizohet nga prezenca e qindra polipeve të kolonit dhe riskut të shtuar për meduloblastomë.

Në literaturë paraqiten një numër i limituar rastesh, ndërsa prezantimi i njëkohshëm i i tumoreve të SNQ dhe adenokarcinomës së kolonit është ekstremisht i rrallë. ⁽⁶⁵⁾

Sindromi Cowden (CS)

Është një sëmundje që karakterizohet nga hamartoma multiple me origjinë nga ektoderma, mezoderma apo endoderma. Ka një trashëgimi sipas tipit autozomal dominant me variabilitet të lartë.

Shkaku është mutacioni i gjenit (PTEN) që gjendet mbi kromozomin 10q 23.31. Prek 1 në 200.000 individë me predominim të fortë në femra.

Në një studim metaanalitik u vu re se tumoret më të shpeshtë ishin ato të gjirit, tiroides, endometrial, kolorektal dhe renal. Ndërsa nga tumoret e Sistemit Nervor u vunë re meningioma dhe gangliocitomat. Në 109 raste me CS, tumore të trurit ishin 20 (18%), duke i klasifikuar ata si të dytët për nga shpeshtësia (i pari – kanceri i gjirit).

Në individët më Meningioma raporti F:M është 4:5 (invers i të zakonshmit në meningioma F:M - 2,1:1). ⁽⁶⁶⁾

Disa familje mund të kenë çrregullime gjenetike të cilat janë të panjohura mirë ose që mund të jenë unike për një familje të veçantë.

2.1.10 Crregullimet e sistemit imunitar

Njerëzit me sistemin imunitar të alteruar kanë një risk të shtuar për të zhvilluar limfomat e Sistemit Nervor (të njohura si limfoma primitive cerebrale).

Limfoma cerebrale është më pak e shpeshtë se limfoma që zhvillohet jashtë sistemit nervor.

Primary CNS Lymphoma (PCNSL)

Limfoma Primare e Sistemit Nervor Qëndror është një Limfomë jo - Hodgkin me agresivitet të lartë që prek SNQ, medulën spinale, kompromenton likidin cerebrospinal / leptomeningjet dhe mund të prekë dhe sytë.

Megjithëse përgjigjet mirë ndaj kimio dhe radioterapsisë, mbijetesa e pacientëve paraqitet më e ulët së në limfomat me origjinë jashtë SNQ.

PCNSL mund të zhvillohet në individë imunodepres (HIV/AIDS, transplant organesh, agjentë immunosupresivë) ashtu dhe në imunokompetentë.

Sipas klasifikimit të WHO, PCNSL është një limfomë me qeliza të mëdha tipi B (diffuse large B-cell Lymphomas/DLBCL), ndërsa limfomat me prani të qelizave T anaplastike dhe Hodkin Limfoma janë të rralla. ⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

Raportohet se PCNSL përbën rreth 2,7% të të gjithë sëmundjeve malinje të SNQ duke përfshirë si individë të imunokompromentuar dhe ata imunokompetentë.

Incidenca mendohet të jetë rritur në tre dekadat e fundit në moshat e reja dhe në individët e imunokompromentuar.

Në pacientë HIV pozitivë rreziku për zhvillim të PCNSL rritet rreth 3600 herë krahasuar me popullatën e përgjithshme. Ndërsa në një pacient që jeton me HIV gjatë gjithë jetës risku për të zhvilluar limfoma të SNQ është 20 % më i lartë. ⁽⁶⁹⁾

PCNSL në pacientët me HIV është parë të jetë e shoqëruar me Epstein Barr virus, ndërkohë që nuk vihet re ky bashkëshoqërim në pacientët imunokompetentë. ⁽⁷⁰⁾

Mosha mesatare e shfaqjes së PCNSL në individë imunokompetentë është midis 53 dhe 57 vjeç, ndërsa në të imunokompromentuarit është midis 31 dhe 35 vjeç. Ndërsa shpërndarja sipas seksit

është e njëjtë në imunokompetentët, vihet re një predominim i seksit mashkull në pacientët me AIDS (M: F - 7,3:1).

Përveç AIDS janë parë dhe gjendje të tjera me pasojë imunokompromentimin që zhvillojnë PCNSL si: imunosupresioni jatrogjenik në procedurat e transpalantit të organeve; sindroma të imunodeficiencave kongenitale si psh: Ataxia - Teleangiectazia, Wiskott Aldrich Syndrome.

Sëmundjet autoimune të cilat predispojnë për PCNSL janë: Artriti Reumatoid, Lupusi Sistemik Eritematoz, Sjogren syndrome, Miastenia Gravis, Sarcoidosis, dhe Vaskuliti. ⁽⁷¹⁾

PCNSL ka tendencën të paraqitet me lezion solitar në 70 % të rasteve në imunokompetentë dhe në 50 % të rasteve në ata të imunokompromentuar. ⁽⁷²⁾

HIV dhe Glioma

Virusi i Imunodeficiencës Humane (HIV) dhe Sindroma e Imundeficiencës së fituar është parë të jetë e shoqëruar me një rritje të prevalencës së malinjitetit.

Në literaturë janë raportuar disa raste të komorbiditetit midis *HIV* dhe *Gliomave*, duke ngritur supozimin që infektimi me HIV rrit incidencën e gliomave (veçanërisht atyre me gradë të lartë). ⁽³⁾

Megjithatë disa studime observuese kanë treguar një ulje të nivelit të shoqërimit të HIV dhe gliomave. Kjo ka çuar në spekulimin se HIV apo trajtimet që përdoren kundër tij mund të kenë një efekt mbrojtës ndaj gliomave.

Gjithsesi pacientët me HIV mund të kenë Glioma por nuk është e qartë nëse HIV në vetvete është përgjegjës. Marrdhënia midis qelizave të Gliomës dhe HIV është komplekse. Fizpatologjia e procesit që shkakton “efektin antiglioma” në HIV mbetet për t’u studiuar. ⁽⁷⁴⁾

2.1.11 Imune-related conditions dhe rreziku për tumore të trurit

Është i njohur fakti që sistemi imunitar ka një rol të gjërë në onkogjenezë, dhe interes paraqet edhe çrregullimi i sistemit imunitar në lidhje me faktin e të qënies faktor rreziku për tumoret e trurit.

Një numër studimesh rast-kontroll kanë raportuar një lidhje inverse midis historisë për alergji/atopi dhe rrezikut për tumore të trurit. (Ryan et al, 1992; Cicuttini et al, 1997; Chen et al, 2011; McCarthy et al, 2011)

Në një studim të publikuar në *American Journal of Epidemiology*, raportohet një lidhje inverse midis sëmundjeve alergjike dhe riskut për shfaqjen e gliomave. Në këtë studim autorët identifikuan rastet e diagnostikuara me glioma apo meningeoma në Danimarkë, Finlandë, Norvegji, Suedi dhe Juglindje të Britanisë së madhe, prej vitit 2000-2004. Pas mbledhjes së informacionit të detajuar nga personeli mjekësor mbi sëmundjet alergjike në 1527 raste me glioma, 1210 meningeoma dhe 3309 rasteve të kontrollit, u evidentua një OR 0.7%, 95% CI (0.61, 0.80), për glioma të lidhura me diagnozën e astmës, temperaturës së lartë, ekzemës apo ndonjë lloj tjetër alergjie. Risku për meningeoma nuk u shoqërua me ndonjë sëmundje alergjike, me përjashtim të rastit të ekzemave (OR 0.74, 95% CI, 0.60, 0.91). Annette Eigertz, Stefan Lönn, Judith

Scheartzbaum, Per Hall, Anssi Auvinen, Helle Collatz Christensen, Christoffer Johansen, Lars Klæboe, Tiina Salminen, Minouk J. Schoemaker, Anthony J. Seerdløe, Tore Tynes, Maria Feychting, Allergic Conditions and Brain Tumor Risk, *American Journal of Epidemiology*, Volume 166, Issue 8, 15 October 2007, Pages 941-950

Dy studime të tjera kanë gjetur një ndërveprim midis lokusit që paraqet rrezik 9p21 dhe anamnezës për alergji, në drejtim të riskut për glioma. (Schoemaker et al, 2010; Lachance et al, 2011)

Disa studime epidemiologjike evidentuan një rrezik të ulët për kancer të trurit, pankreasit dhe kolonit, por një rrezik të shtuar për kancer pulmonit dhe lëkure.

Reaksionet inflamatorë që shoqërojnë atopinë/allergjinë hipotetizohet se mbështesin karcinogenezën e disa tumoreve, veçanërisht atyre me origjinë epiteliiale, ndërsa rritja e

“vigilencës” imunitare sugjerohet si një shpjegim potencial i uljes së rrezikut për kancerë të tjerë. (Turner et al, 2006)

Situatat e tjera të lidhura me sistemin imunitar si: sëmundjet autoimune, Diabet Mellitus tip 2 dhe sëmundjet infeksioze / inflamatore nuk janë studiuar intensivisht në lidhje me rrezikun për tumore të trurit, por disa të dhëna sinjifikative janë raportuar.

Studimet që kanë ekzaminuar bashkëshoqërimin e diabetit (DMT1, DMT2) me rrezikun për tumore të trurit kanë qenë inkonsistente, me rezultaet që sugjerojnë një asocim invers (Schlehofer et al, 1992; Brenner et al, 2002), josinjifikant ose pozitiv (Cicuttini et al, 1997; Wideroff et al, 1997; Schlehofer et al, 1999).

Dy studime të tjera mbi gliomat raportojnë ulje të trendit të rrezikut për glioma me rritjen e kohëzgjatjes nën DM, risk i ulët në DM me kohëzgjatje > 10 vjet. (Brenner et al, 2002; Kitahara et al, 2014).

Asnjë prej të dyve nuk arriti të diskriminojë midis DMT1 dhe DMT2.

Inflamacioni kronik dhe infeksionet shoqërohen me shtim të rrezikut për kancer ndoshta nga deficienca e përgjigjes imune. (Hoption Cann et al, 2006; Scheurer et al, 2008; Conti et al, 2010)

Në një studim botuar në British Journal of Cancer 2014, u pa një rritje e incidencës për tumore të trurit në pacientë me gastrit atrofik, prostatit kronik dhe mykoza. Vihet re gjithashtu një ulje e rrezikut në pacientët me bronkit kronik, si dhe në ata pacientë që vuanin prej një kohë të gjatë nga alergjia. ⁽⁷⁵⁾

Në një studim retrospektiv u vu re një rrezik i shtuar për Meningioma (me shumë gjasa incidental). Risku paraqitej i shtuar dhe për *Hemangioma / Hemangioblastoma* në pacientët me *Sklerozë Multiple*. Nuk u vu re risk i shtuar apo i ulur për *Glioma*. U vu re risk i shtuar për kancer në organet target të sëmundjeve autoimune si p.sh: adenocarcinoma të kolonit dhe intestinit, në pacientë më sëmundjen Crohn dhe ata me kolit ulçerativ. Hemminki et al.: Brain tumors after autoimmune disease Neuro-Oncology 15(9):1142-1150, 2013

2.2 Faktorët me efekt të paqartë, kontroversial apo të paprovuar në riskun e tumoreve të trurit

2.2.1 Përdorimi i celularit

Në maj 2011 Fusha Elektriko-Magnetike e Radiofrekuencës (RF-EMF) u klasifikua si “probabilisht” karcinogene për humanët (grup 2B) nga International Agency for Research on Cancer (IARC).

Kjo u bë e mundur nga disa studime ndonëse të limituara në evidenca epidemiologjike që mbështesnin asocimin midis ekspozimit ndaj celularit me riskun e shtuar për *Glioma* dhe neurinoma akustike. ⁽⁷⁶⁾

Përdoruesit e celularit janë të ekspozuar ndaj RF-EMF dhe një ekspozim i tillë rrit shqetësimin mbi efektet potencialisht karcinogjene të valëve të emetuara, dhe veçanërisht për sa i përket tumoreve të trurit. Cështja ngelet e debatueshme duke qenë se nuk është gjetur ende një mekanizëm që të lidhë përdorimin e celularit me riskun për të zhvilluar glioma.

Disa studime kanë demonstruar së fundmi një asocim midis përdorimit për një kohë të gjatë të celularit (>10 vjet) dhe rritjes së rrezikut për glioma, por numri absolut i tyre është i vogël. ⁽⁷⁷⁾

Një studim metanalitik (535 artikuj) mori në shqyrtim gjithçka ishte publikuar mbi këtë çështje deri në vitin 2015. Objektivi ishte të eksplorohej bashkëshoqërimi potencial midis përdorimit të celularit dhe gliomave bazuar në kohë, lateralitetin parcial (individiet priren ta mbajnë gjithmonë në të njëjtën anë të kokës celularin) dhe gradën e gliomave.

Konkluzionët ishin këto: Nuk u gjet asocim midis kohës së përdorimit të celularit dhe rrezikut për glioma por vihet re një shoqërim me përdoruesit për një kohë të gjatë > 10 vjet, duke

sugjeruar probablisht një lidhje midis dozimit dhe përgjigjes. Përdorimi për një kohë të gjatë i celularit, ipsilateral, shoqërohej me rritjen e rrezikut për glioma. Përdorimi kontralateral nuk u pa të ishte i shoqëruar me glioma, pavarësisht kohës së përdorimit.

Gjetjet sugjerojnë një rol të mundshëm kumulativ të ekspozimit dhe lokalizimit regional, një mekanizëm biologjik i mundshëm që lidh përdorimin e celularit me gliomat.

Gjithashtu u observua një korrelacion midis riskut të përdorimit të celularit dhe gliomave të gradës së ulët, sidomos për përdoruesit për një kohë të gjatë.

Gjithsesi sugjerimet për lidhjen e mundshme të përdorimit të celularit dhe rrezikut për glioma, duhen interpretuar me kujdes dhe kërkohen studime të mëtejshme të shtrira në kohë. ⁽⁷⁸⁾

CERENAT, një studim kombëtar në Francë në 2015 sugjeroi që RF-EMF të klasifikohët në Grup 2A - “probabilisht“ karcinogjen human. Ky studim gjeti të shtuar riskun për tumore të trurit në përdoruesit për një kohë të gjatë si dhe u observua se lokalizimet e preferuara ishin regjionet temporale dhe frontale.

Gjithashtu ishte i pari studim që vinte re dhe një asocim të përdorimit të celularit me Meningiomat (ndonësë më i vogël së me gliomat).

Schwannomat dhe celulari

Rritja e shpejtë e përdorimit të telefonit celular ka ngritur shqetësime mbi riskun e mundshëm shendetësor që mund të vijë prej fushës elektromagnetike të radiofrekuencave që buron prej këtyre aparateve.

Në një studim rast-kontroll me 1105 pacientë të diagnostikuar rishtazi me neurinoma të akustikut dhe 2145 kontrolle u zhvillua në 13 shtete duke përdorur të njëjtin protokoll.

OR për më shumë se 10 vjet përdorim të rregullt të celularit rezultoi 0,76.

Nuk u gjet as ndonjë lidhje midis përdorimit të aparatit në të njëjtën anë të kokës (veshi) dhe anës së trurit ku rezultonte tumori.

Në përfundim të këtij studimi nuk u evidentua një risk i shtuar për neurinoma të akustikut në përdoruesit e celularit 10 vjet pas përdorimit të rregullt të tij.

Gjithsesi duhet thënë se Neurinoma e akustikut është një tumor me rritje të ngadaltë dhe intervali midis fillimi të përdorimit të celularit dhe shfaqjes së tumorit ishte i shkurtër për të vlerësuar realisht efektet. ⁽⁷⁹⁾

2.2.2 Faktorë ambientale dhe profesionale

Vitet e fundit është parë një rritje progresive e tumoreve të trurit në vendet e industrializuara dhe në ato që kanë një akses në mjekësinë avantgarde.

Shkaku i vërtetë është i debatueshëm dhe jo mirë i njohur, por gjithsesi kryesisht i atribuohet përmirësimeve të mëdha të testeve diagnostikuese dhe teknikave imazherike me rezolucion të lartë.

Por gjithsesi ekspozimi okupacional dhe disa faktorë të stilit të jetës mendohet që luajnë një rol jo të vogël.

The International Agency for Research on Cancer (IARC), në vlerësimin e riskut karcinogjen të njeriu, ka listuar më shumë se 900 lëndë ekspozimi ndaj të cilave supozohet se mund të rrisë rrezikun për kancer. Disa prej të cilave (beryllium, epichlorohydrin, chlordane/heptachlor,

methylothiouracil, propylthiouracil) janë sugjeruar që të kenë një lidhje të mundshme ose të dobët me tumoret e trurit. ⁽⁸⁰⁾

Disa profesione janë raportuar të kenë një risk më të rritur për tumore primare cerebrale si: fermerët, pastruesit, punëtorët e industrisë së naftës, industrisë sintetike të gomës / kauçukut. Megjithatë në shumicën e rasteve rritja është josingifikante. Studime sistemike dhe metanalitike nga shumë autorë raportojnë rezultate mikse dhe pa ndonjë lidhje definitive midis një profesioni të vetëm dhe riskut për të zhvilluar tumore të trurit.

Industria e Përpunimit të Naftës

Punëtorët në industrinë pëpunuese të naftës kanë qënë në vëmendjen e shumë studimeve duke qënë se ekspozohen ndaj disa kimikateve karcinogjene dhe disa prej këtyre studimeve kanë vlerësuar një rrezik 4 herë më të lartë për të zhvilluar tumore të trurit. ⁽⁸¹⁾

Metalet e rënda

Punonjësit e industrive të tilla, që ekspozohen ndaj plumbit është parë të kenë një risk të shtuar për tumore cerebrale. ^(Cocco et al 1998)

Punonjësit që ekspozohen ndaj metaleve të tilla si *arsenik* dhe *mërkur* është parë të kenë një risk të shtuar për Glioma. Ohgaki H. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;

Fermerët

Disa pesticide, insekticide, dhe herbicide janë suspektuar si karcinogjenë të mundshëm. Fermerët janë më së shumti të ekspozuar ndaj tyre.

Një studim meta-analitik mbi neoplazmat cerebrale dhe fermerët gjeti një risk të shtuar për zhvillimin e këtyre neoplazive. ⁽⁸²⁾

Fusha elektromagnetike

Studimet mbi fushën magnetike / elektromagnetike dhe rrezikun për të zhvilluar tumore të trurit janë inkonsistente.

Ndotja e Ajrit

ESCAPE (European Study of Cohorts for AIR Pollution Effects) në vitin 2015 me 12 studime Cohort në 6 vende Europiane kishte për qëllim të analizonte bashkëshoqërimin midis ndotjes së ajrit të ambientit dhe rrezikun për tumore të trurit. Në një periudhe kohe 12 vjeçare u regjistruan 466 raste me tumore të trurit. U studiua lidhja e tyre me mesataren vjetore në ajër të një absorbenti PM 2,5 (pjesëz kjo e dalë nga djegia e karburantit të makinave që në mënyrë eksperimentale është treguar që mund të arrijë trurin dhe mund të shkaktojë inflamacion dhe rritje të stresit oksidativ).

Si konkluzion u gjet një evidencë sugjестive e shoqërimit midis ekspozimit të zgjatur ndaj PM2,5 që tregon një ndotje të ajrit nga trafiku dhe tumoreve malinje të trurit. ⁽⁸³⁾

Një studim sistematik përfshiu analizën e gjithë artikujve të botuar deri në 2017 në lidhje me faktorët e riskut për zhvillimin e tumoreve të trurit në individë me *moshë* < 25 vjeç.

Nga 2,230 artikuj u përzgjedhën 70 (69 % e tyre me mbi 200 raste) që plotësonin kriteret.

Gjetjet ishin këto: - 1 artikull sugjeronte që rastet me tumore të trurit kishin nivele të larta të Cd (cadmium) në gjak krahasuar me grupet e kontrollit, por kjo u quajt evidencë e pamjaftueshme.

- Nuk u gjet ndonjë lidhje sinjifikante mes tumoreve të trurit në moshat e reja me *trihalometanët* (desinfektues të ujit të pijshëm). Ndërkohë që një numër i vogël artikujsh sugjeron një lidhje të mundshme të tyre me tumoret e trurit.
- Një komponent tjetër i ujit të pijshëm janë *nitratet*, këto kthehen në *nitrite* (të klasifikuara si probablisht karcinogjenë humanë). Artikujt e gjetur në këtë analizë sugjeronin një rrezik të shtuar për tumore të trurit në individë që përdornin ujin e pijshëm të rrjetit që përmbante nitrite.
- Gjithashtu *nitratet* janë nga lëndët konservuese më të zakonshme të mishit. Pjesa më e madhe e artikujve sugjeronin një risk të shtuar nga konsumi i tepërt i mishit dhe një ulje të riskut nga konsumi i frutave, perimeve, drithërave dhe peshkut për tumoret astrogliale.
- Duhani (i cili konsiderohet si karcinogjen Grup 1) përmban toksina të njohura që mund të shkaktojnë kancer. Disa artikuj sugjeronin një lidhje mes tij dhe alterimeve të qelizave gametare, tumoreve të trurit në fëmijë, dhe leukemisë - limfomave.
- 3 studime gjenin shoqërim të tumoreve të trurit më 1,3 butadiene, përbërës ky i derivuar nga djegia e karburantit të makinave duke e lidhur drejtpërdrejt këtë faktor më faktin e të jetuarit në qendrat urbane.
- Disa artikuj sugjeronin lidhjen e mundshme midis tumoreve të trurit dhe ekspozimit ndaj pesticideve, si gjatë fëmijërisë ashtu dhe gjatë periudhës fetale, sidomos në zonat rurale.
- 6 artikuj vlerësonin riskun e rrezatimit jo jonizues, por nuk u pa ndonjë lidhje sinjifikante me tumoret e trurit (të rinjtë përdorin më shumë mesazhet se thirrjet telefonike).

Si konkluzion studimet që u morën në konsideratë sugjeronin që ekspozimi ndaj metaleve të rënda, duhanpirja, ndotja e ujit dhe ajrit, pesticidet, përdorimi i mishit, të jetuarit në fermë me kafshë, para konceptimit, gjatë jetës fetale ose fëmijërisë së hershme mund të rrisë rrezikun për tumore të trurit.

Por inkonsistenca e rezultateve, numri jo i mjaftueshëm i rasteve të ekspozuara në shumicën e studimeve, mungesa e detajeve të ekspozimit çon në mospasjen e një konkluzioni të qartë dhe bindës. ⁽⁸⁴⁾

Gjithsesi incidenca e tumoreve të trurit duket të varet nga një numër bashkëpunuës shkaqesh duke përfshirë nivelin e zhvillimit të industrisë, cilësinë / ndotjen e ajrit, stilin e jetës dhe jo thjesht nga prezenca apo mungesa e një agjenti etiologjik.

Është e rëndësishme gjithashtu të merret në konsideratë dhe profili fiziologjik, etnia, si dhe kohëzgjatja e ekspozimit.

Përmbledhje (Faktorët mjedisorë)

Deri tani, pak (disa) lloje ekspozimesh janë eksploruar në lidhje me riskun për të zhvilluar tumore të trurit. Rrezatimi jonizues, madje dhe në dozë të vogël dhe sidomos gjatë fëmijërisë, përbën një faktor risku tashmë të mirëdokumentuar dhe bindës.

Pak studime ekzistojnë në lidhje me toksinat ambientale, dhe ka konkluzione inkonsistente për rolin e nitriteve ose pesticideve si faktor risku, qoftë dhe si ekspozim prenatal.

Ndotja e ajrit me disa komponentë të saj është akuzuar si faktor i mundshëm në karcinogjenezën e tumoreve të trurit. Megjithatë studime prospektive të gjata në kohë (> 10 vjet), paraqesin konkluzione kontradiktore.

Shumë studime i adresojnë një risk të shtuar përdorimit të celularit. Megjithatë pavarësisht disa studimeve ambicioze dhe të mirëorganizuara internacionale, ky efekt nuk është mirë i përcaktuar në lidhje me gliomat dhe meningiomat, por lidhja midis tij dhe neurinomave akustike ka ardhur duke u forcuar.

Duke u bazuar në sa më lart, disa rekomandime mund të përvijohen:

- Rrezatimi jonizues: dozat e përdorura dhe ndërhyrjet radiologjike duhet të peshohen mirë, sidomos në fëmijëri.
- Nitro-komponimet: gratë shtatzëna duhet të kufizojnë përdorimin e mishit të konservuar / përpunuar.
- Pesticidet: në veçanti fermerët duhet të mbrohen gjatë përdorimit të tyre.
- Ndotja e ajrit: implementimi i strategjive kombëtare dhe lokale në reduktimin e ndotjes (kufizimi i lëvizjes me makina, përdorimi i transportit publik / alternativ).
- Celulari: kur nuk përdoret, të fiket apo të vihet në modalitet Airplane. Të shmangët përdorimi i tyre nga fëmijët.

2.2.3 Traumata Kraniale

Traumata kraniale si faktor rrisht për zhvillimin e tumoreve të trurit ka qënë një çështje e debatueshme prej dekadash. Shumë studime epidemiologjike janë përpjekur të hedhin dritë mbi këtë subjekt si edhe të identifikojnë cilët prej tipeve të tumoreve mund të jenë të lidhura me këtë shkak. Rezultatet kanë qënë mikse.

Në një studim rast kontroll, të kryer në kushte spitalore të një zone urbane, në një shtet në zhvillim, u analizuan 231 adultë të diagnostikuar me tumore primare të trurit dhe 261 raste kontrolli të hospitalizuar për patologji të tjera. Nga rezultatet u evidentua se rrisht për trauma të kokës ishte më i lartë tek rastet (46%), se sa në grupin e kontrollit (36%) ($OR_{adj} = 1.49$; 95% CI = 1.03–2.15). U evidentua një lidhje sinjifikante midis traumave të kokës dhe meningiomave ($OR_{adj} = 1.63$; 95% CI = 0.96–2.75).

Monteiro, G T*; Pereira, R A†; Koifman, R J*; Koifman, S*. Head Injury and Brain Tumors in Adults: A Case-Control

Study. Epidemiology: November 2006 - Volume 17 - Issue 6 - p S310

Ky rezultat sugjeron lidhjen midis traumave të kokës dhe zhvillimin e tumoreve të trurit të adultët. Lezionet traumatike nxisin efektin e ekspozimeve të tjera, duke induktuar proliferimin qelizor ose prishjen e barrierës hemato-encefalike, duke e ekspozuar kështu indin trunor ndaj

karcinogjenëve të transportueshëm përmes gjakut. Një hipotezë e tillë përforcohet nga raportimi i rasteve të meningiomave të lokalizuara në shenjat post traumatike adjacente. Gjenerimi i hormoneve të sintezës (si bradikinina, histamina dhe acidi arakidonik) në situata patologjike si infeksioni, inflamacioni, trauma dhe hemorragjia modifikon barrierën hemato-encefalike, duke rritur përshkueshmërinë vasculare dhe duke lejuar difuzionin e substancave toksike në tru. Si përfundim, qelizat e dëmtuara nga iniciatorët e karcinogjenezës proliferojnë si rrjedhë natyrale e traumës duke shkaktuar kështu tumore të trurit.

Në një studim të gjerë ndërkombëtar ku përfshiheshin 1178 glioma, 330 meningioma dhe 2236 raste kontrolli, u tregua se ka një risk të shtuar të zhvillimit të meningiomave në meshkuj pas traumave kraniale në një periudhë kohe 15-24 vjeçare. Brenda këtij grupi, risku u pa më i shtuar në meshkujt që nuk ishin pjesëmarrës në sporte që shoqëroheshin më dëmtime të kokës. Ndërkohë që risku ishte tepër i ulët për meningioma në femra, apo për glioma në të dy gjinitë. ⁽⁸⁵⁾

Disa studime rast / kontroll kanë treguar një rritje të rrezikut për trauma kraniale në të dyja gjinitë ⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾, ndërsa disa të tjera jo. ⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾

Një studim kombëtar në Taiwan mori në shqyrtim 75,292 individë me trauma kraniale në periudhën kohore 2001-2010 dhe doli në përfundimin se: trauma kraniale, pavarësisht nga severiteti, gjinia apo mosha nuk dukej të përbënte shkak për zhvillimin e meningiomave. ⁽⁹⁰⁾

Për sa i përket gliomave malinje studimet janë ekuivoqe për lidhjen e saj me traumat kraniale dhe dëmtimet e trurit shkaktuar prej traumës.

Në literaturë janë paraqitur disa raste të zhvillimit të gliomave malinje në vendet e dëmtuara të trurit si pasojë e një traume kraniale. Është hedhur hipoteza që një vulnerabilitet biologjik predisponon këta pacientë në drejtim të gliomagenesis. Është propozuar se përgjigja inflamatore pas dëmtimit lidhet me transformimin onkogen të qelizave nervore që migrojnë në vendin e dëmtimit si pasojë e inflamacionit. ⁽⁹¹⁾

2.2.4 Niveli i edukimit dhe rreziku për tumore cerebrale

Është hedhur ideja se individët me nivel edukimi më të lartë kanë rrezik të shtuar për të zhvilluar tumore të trurit.

Një studim observues në Suedi ku u monitoruan 4,3 milionë individë në periudhën 1993-2010 doli në këto përfundime:

Burrat me një nivel arsimor universitar për të paktën 3 vjet kishin 19 % më shumë shanse të zhvillonin glioma.

Ndërmjet grave risku ishte 23 % më i lartë për glioma dhe 16% më i lartë për meningioma, krahasuar me ato që nuk kishin arsim universitar.

Niveli lartë i të ardhurave shoqërohej me rritje 14% të riskut për glioma në burra dhe nuk shihej ndonjë shoqërim i tillë te gratë.

Risku për glioma ishte 26% më i lartë në gratë që kishin role manaxheriale / drejtuese krahasuar me ato në role dytësore. Në burrat ky risk ishte 20 % më i lartë për gliomat dhe 50% më i lartë për neurinoma akustiku.

Burrat beqarë u pa të kishin risk më të ulët për të zhvilluar glioma, por nga ana tjetër më të lartë për meningioma se te martuarit apo bashkëjetuesit. Një shoqërim i tillë nuk u pa në gratë.

Gjithsesi duke qenë një studim observues nuk mund të arriheshin konkluzione për shoqërimet shkak-pasojë. (92) Journal of Epidemiology and Community Health 2015

3.QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

3.1 Qëllimi

Ky studim është nga të paktët studime rast-kontroll mbi epidemiologjinë e tumoreve të trurit në Shqipëri qëllimi kryesor i të cilit është:

- Investigimi i faktorëve potencialë të riskut për tumoret e trurit të lidhura me aspekte demografike, personale, familjare dhe ambientale.

3.2 Objektivat

Objektivi kryesor: Përcaktimi i lidhjeve të mundshme midis faktorëve të njohur të riskut me riskun e zhvillimit të patologjive cerebrale tumorale.

Objektivi 1 - Lidhja e faktorëve të edukimit me morbiditetin tumoral.

Objektivi 2 - Lidhja e ekspozimit rezidencial ose gjatë punës dhe rrezatimeve të ndryshme me morbiditetin tumoral.

Objektivi 3 – ngritja e një hipoteze të re mbi bashkëveprimin e faktorëve të riskut në zhvillimin e tumoreve të trurit.

4. METODOLOGJIA

4.1 Popullata e përfshirë në studim

Popullata në studim përbëhej nga 977 pacientë (514 meshkuj dhe 463 femra), me moshë mesatare 44.9 vjeç (range 5-81 vjeç), të cilët janë hospitalizuar në shërbimin e Neurokirurgjisë, QSUT “Nënë Tereza”, gjatë periudhës në studim 2010-2013.

Të gjithë rastet kishin diagnoza të verifikuara histopatologjike.

Për një vlerësim më të plotë të incidencës së tumoreve të sistemit nervor u ndërmor një analizë e kujdesshme e bazës së të dhënave të Shërbimit të Neurokirurgjisë për rastet e diagnostikuara në periudhën 1993-2010.

Studimi i tipit “case control” i tumoreve të trurit u krye në Shërbimin e Neurokirurgjisë në Tiranë, nga viti 2010 në 2013.

Për një vlerësim më të plotë të variacionit në incidencën e tumoreve të sistemit nervor, studimi u zgjerua edhe në mënyrë retrospektive në vitet 1993-2010.

Një total prej 1883 tumoresh të SNQ janë regjistruar gjatë kësaj periudhe duke nisur nga viti 1993 deri në vitin 2013.

Nga këto, 977 raste (49%) janë intervistuar për t’u shqyrtuar në analizen e faktorëve të riskut, gjatë periudhës dhjetor 2010 - dhjetor 2013.

Grupi i studimit konsistoi në 977 pacientë të sapo-diagnostikuar me tumor të sistemit nervor dhe një grup i njëjtë kontrolli (familjarë ose pacientë jo të prekur nga tumore të trurit).

4.2 Mbledhja e të dhënave

Pas diskutimit në stafet e përbashkëta (Neurologji / Neurokirurgji), u përpilua një formular i bazuar në të dhënat e rishikuara të literaturës për të mbledhur sa më shumë të dhëna personale dhe demografike.

Ne këtë formular përfshiheshin pyetje mbi faktorë të ndryshëm të supozuar si faktorë të mundshëm risku ose mbrojtës.

Pjesa e parë e formularit përmbante të dhëna demografike të pacientit (mosha, seksi, vendi i lindjes dhe i banimit, edukimi, zakonet ushqimore).

Në pjesën e dytë përfshiheshin të dhëna mbi antecedentët personalë. Në pjesët e tjera, kishte pyetje mbi ekspozimet profesionale, ambientale dhe sëmundjen aktuale apo sëmundjet e tjera të sistemit nervor.

Të gjithë formularët janë plotësuar me konsensusin e pacientëve ose të familjarëve të tyre.

Analiza statistikore u krye duke përdorur software JMP11 (SAS company).

U përdor OR- (exposure odds ratios) dhe IC-95 % (confidence interval) për të përcaktuar nëse faktorët e riskut konsiderohen të shoqëruar me një risk të rritur për të zhvilluar tumore të trurit. Regresioni logjistik i pakushtëzuar përfshinte korrelimet me variablat si: mosha dhe gjinia. Përpunime të tjera kanë qënë të nevojshme për të llogaritur “konfonduesit” potencialë.

4.3 Kufizimet e studimit:

-Incidenca e ulët e tumoreve të SNQ-së;

-Popullata relativisht e vogël;

- Bias-et e lidhura me të paturit e tumorit të trurit mund të kenë alteruar edhe vlerësimin e faktorëve të riskut.

Për më tepër, kontrollet nuk ishin një popullatë përfaqësuese pasi ato ishin kryesisht të hospitalizuar në Shërbimin e Neurokirurgjisë.

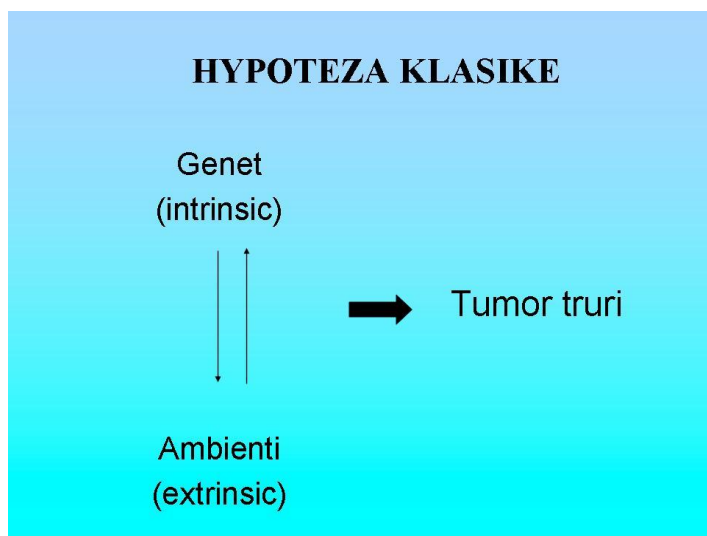
5. REZULTATET

Tumoret e SNQ janë shumë heterogjene nga pikëpamja histologjike.

Kësisoj, në literaturën aktuale ekziston një debat mbi natyrën dhe peshën specifike të faktorëve të riskut në zhvillimin e tumoreve të trurit.

Ekziston një hipotezë klasike e ndërveprimit të faktorëve të jashtëm (ambientalë) dhe atyre të brendshëm (gjenetikë) (Skica nr 1).

Skica nr 1



Faktorët e riskut ndahen në faktorë të pamodifikueshëm dhe në faktorë të modifikueshëm.

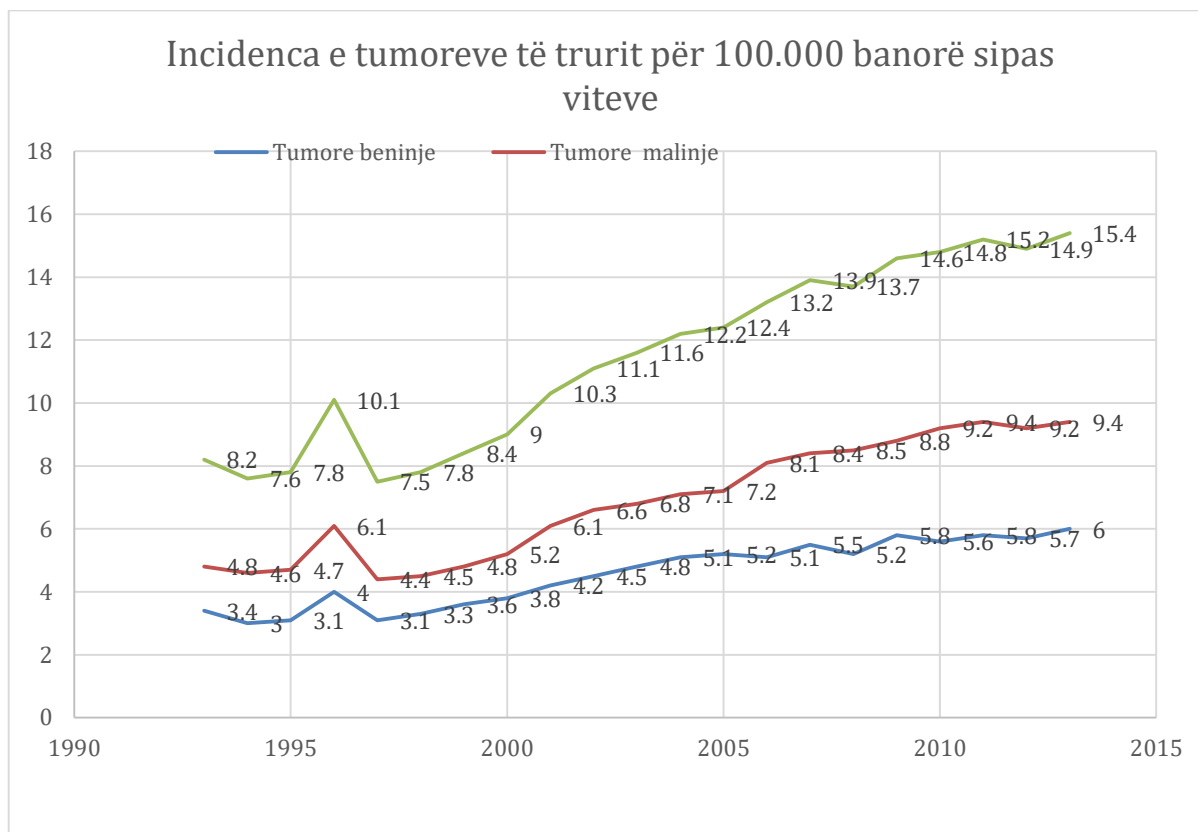
Ndër faktorët e pamodifikueshëm përmendim: mosha, gjinia, dhe në një masë relative gjenetika.

Ndër faktorët e modifikueshëm përmendim: edukimin, ambientin rezidencial dhe atë të punës, rrezatimet e ndryshme, etj.

Incidenca e tumoreve të trurit

Sic shihet edhe në Grafikon 1 mbi incidencën sipas viteve, vihet re një rritje e incidencës së tumoreve të trurit në periudhën e studiuar (vitet 1993 - 2013) (shih Grafikon 1).

Grafiku 1



Nga grafiku i mësipërm shihet qartë se gjatë periudhës 1993 deri më 2013 trendi si për tumoret malinje dhe beninje është rritës, dhe nga 3.4/100.000 banorë në vitin 1993 tumoret beinje në vitin 2013 janë rritur në 6/100.000 banorë.

E njëta situatë paraqitet edhe për tumoret malinje për të cilat në vitin 1993 incidenca ishte 4/100.000 banorë, në vitin 2013 u rrit në 9.4 /100.000 banorë.

Edhe pse faktorët ambientalë mund të implikohen në disa studime epidemiologjike, deri më sot nuk është identifikuar asnjë faktor risku me impakt absolut.

Për këtë arsye, nuk po përpiqemi të shpjegojmë nga ana sasiore ndryshimet në kohë të tendencave të incidencës së tumoreve të trurit vetëm mbi bazën e faktorëve ambientalë.

Mosha

Mosha mbetet faktori kryesor në përcaktimin e incidencës dhe prognozës së tumoreve të SNQ-së.

Incidenca e tumoreve duket se paraqet një marrëdhënie tepër të ngushtë me moshën e pacientit. Kjo për faktin se tumore të ndryshme kanë incidencën më të lartë në grupmosha të caktuara. (shih Tabelën 1)

Tabela 1. Incidenca e tumoreve të trurit sipas grupmoshave.

Grupmoshat	Incidenca	OR (odd ratio)	95% CI***	P value**
0-19*	5.1	1		
20-34	7.2	1.4	0.99 to 2.02	0.058
35-44	9.3	1.8	1.30 to 2.57	0.0001
45-54	12.6	2.35	1.70 to 3.26	0.0001
55-64	14.1	2.76	1.99 to 3.89	0.0001
65-74	16.6	3.3	2.38 to 4.45	0.0001
75-84	17.5	3.4	2.51 to 4.69	0.0001
85+	16.2	3.1	2.32 to 4.35	0.0001

*Grup reference

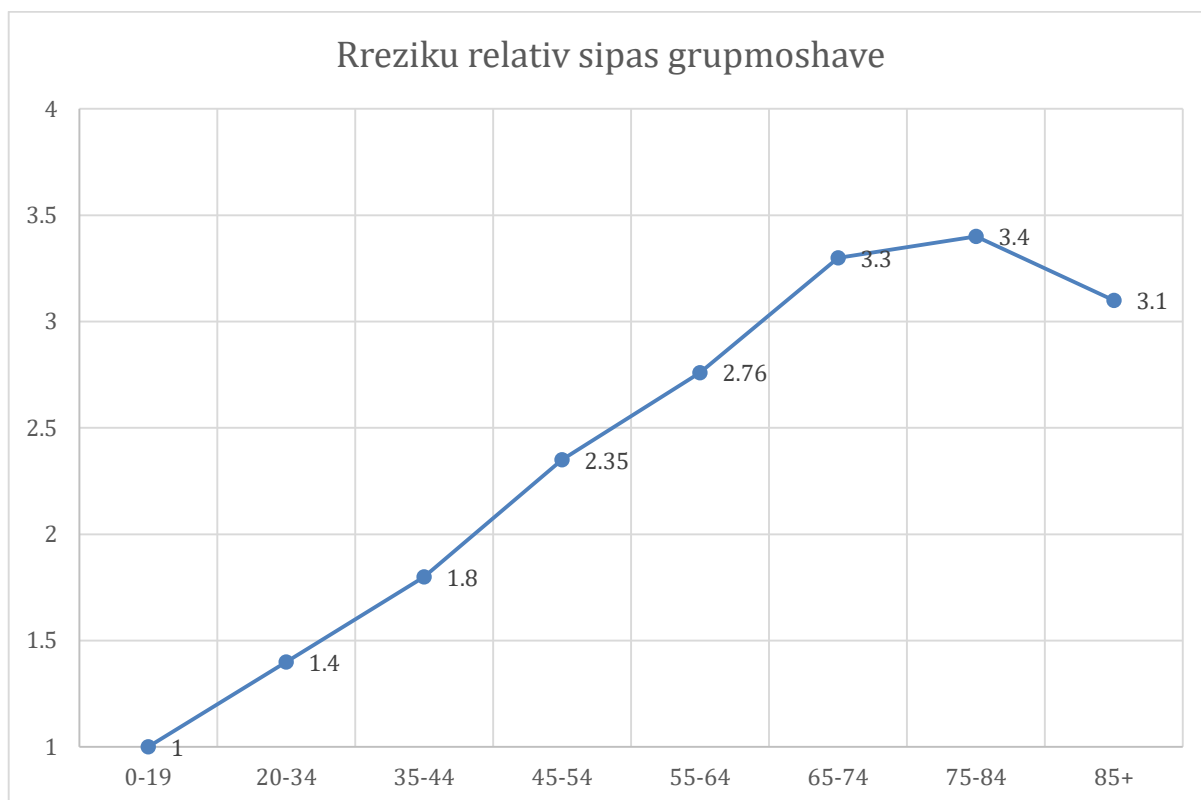
**p value është konsideruar vlera vlera e $p \leq 0.05$

*** 95% CI (interavli besimit).

Në vlerat e mësipërme të tumoreve primare të marrë në total dhe të analizuar sipas grupmoshës, shihet se me rritjen e moshës rreziku për të patur një tumor të trurit rritet ndjeshëm duke marrë si krahasim grupmoshën 0-19 vjeç.

Për çdo grupmoshë rritja është sinjifikante më përjashtim të grupmoshës 20-34 vjeç ($p = 0.058$).

Grafiku 2: Risku relativ për tumore të trurit sipas grupmoshave.



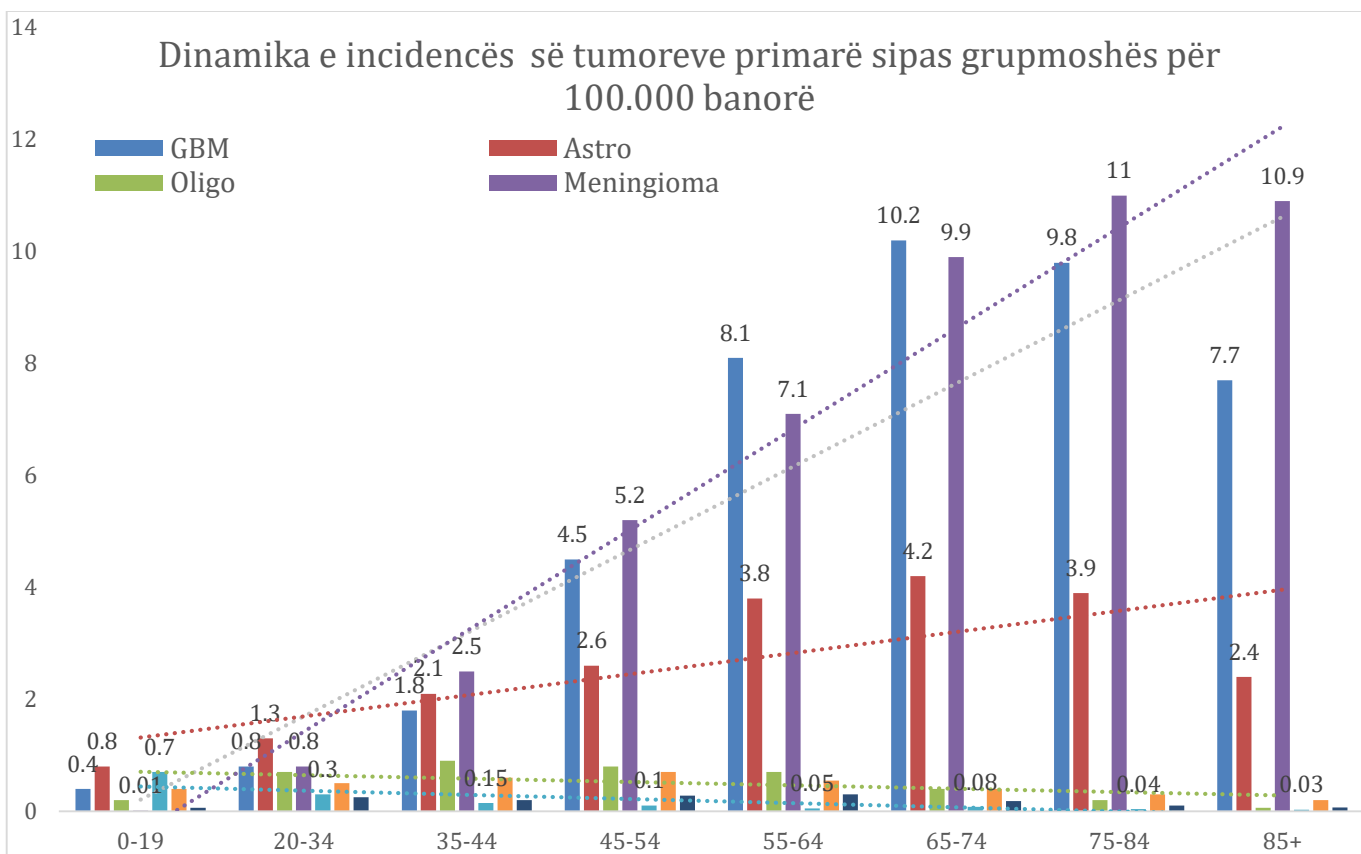
Grafiku i mësipërm shpreh rritjen eksponenciale të riskut relativ të tumoreve të trurit në grupin e subjekteve të marra në studim. Siç shihet qartë rreziku rritet ndjeshëm më ritjen e moshës duke arritur kulmin veçanërisht mbi moshën 65 vjeç, dhe krahasur me moshat nën 19 vjeç është 3.3 - 3.4 herë më i lartë.

Ekzaminimi i tendencave të incidencës në gliomat e larta versus gliomave të gradës së ulët vihet re një konvergjence në rritjen e incidencës në grupmoshat 15-44 vjeç, ndërkohë që shihet një divergjencë “dramatike” në incidencat e gradave të larta (rritje) dhe atyre të ulëta (tendenca zbritjeje) në grupmoshat mbi 45 vjeç. (Tabela 2)

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

	GBM	Astro	Oligo	Meningioma	Medulo/PNET	Ependymoma	Glioma		Total
							mikse		
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	

Grafiku 3. Dinamika e incidencës së tipeve histopatologjike të tumoreve të trurit sipas grupmoshave.



Në grafikun e mësipërm janë paraqitur dinamikat e incidencës së tumoreve sipas grupmoshës dhe nozologjive përkatëse.

Siç edhe shihet dukshëm meningioma, glioblastoma, kanë një rritje të ndjeshme me rritjen e moshës, në këtë grup përfshihen edhe Astroцитomat.

Oligodendrogliomat dhe Medulo/PNET zënë përqindje më të vogël por edhe kanë një tendencë të qëndrueshme dhe rënie me rritjen moshës.

Gjinia

Gjinia përbën një faktor të rëndësishëm risku sidomos në dy tipet kryesore të tumoreve të SNQ-së, gliomat apo tumoret neuro-epiteliale dhe meningiomat (tumoret meningiale) në të cilët vërehet një mbizotërim i meshkujve në gliomat dhe një mbizotërim gati ekskluziv i femrave në meningiomat.

Këto paraqiten mjaft qartë në Tabelën 3.

Tabela 3. Incidenca e stardartizuar (në x 100.000) sipas gjinisë dhe sipas histologjisë nga 1993-2013.

	Gjinia	OR	95% CI**	P value***
Tumoret beninje	Meshkuj *	1		
	Femra	1.8	1.22 to 2.65	0.0002
Tumoret malinje	Femra *	1		
	Meshkuj	1.4	0.98 to 1.88	0.06

*reference grup

**95% CI = intervali i besimit

***p value < 0.05 është konsideruar statistikisht i rëndësishëm

Nga tabela e mësipërme duket qartë se gjasat e tumoreve beinje në femra janë më të shpeshta se meshkujt OR=1.8 dhe gjetja është statistikisht e rëndësishme. Kurse në tumoret malinje, gjasat e tyre janë më të larta në meshkuj krahasuara me femrat OR=1.4, por dallimi në gjini nuk rezultoi statistikisht i rëndësishm (p = 0.06).

Variacioni gjeografik

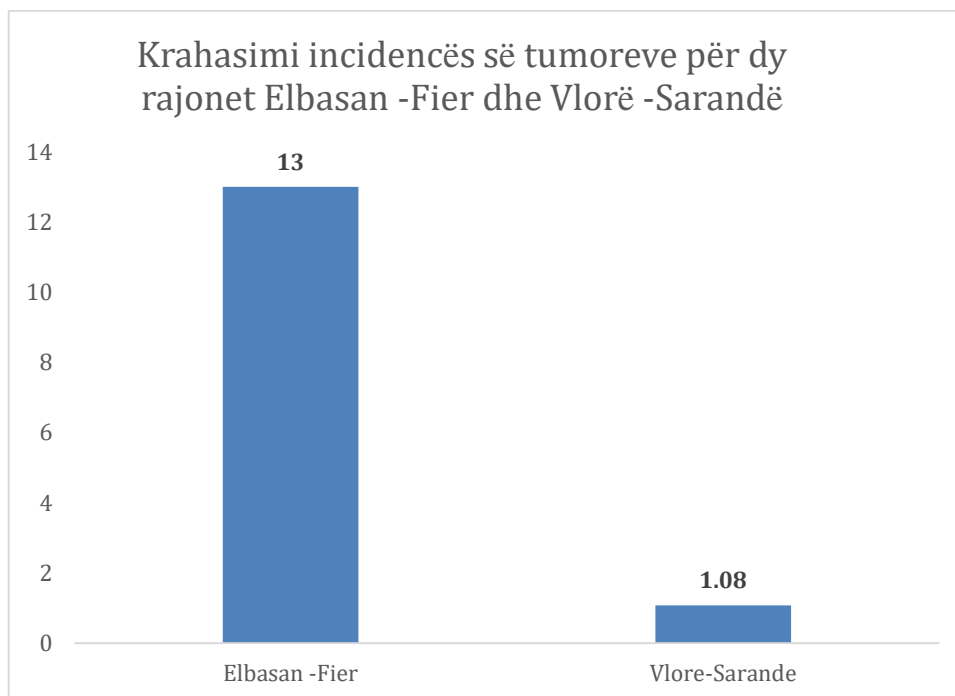
Në eksperiencën e secilit prej bashkëpunëtorëve ekzistonte një “hartë” që shprehte në mënyrë “arbitrare” një peshë specifike në incidencën e tumoreve specifike të trurit.

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.

Aksesi ndaj kujdesit shëndetësor është një faktor i rëndësishëm në këtë incidencë. Për më tepër, diferencat në faktorët 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). (Shih grafikun 4)

Grafiku 4.



OR=12.3

95% CI = 6.38 - 24.26

p value = 0.001

Zonat e Fier - Elbasan u analizuan duke u krahasuar me zonen e Vlorë – Sarandaë, nga ku rezulton se gjasat për zhvillimin e tumoreve të trurit në zonat e Elbasan -Fier ishin 12.3 (OR=12.3) herë më të larta krahasuar me Vlorë- Fier. Krahasimi ishte signjifikativ (p = 0.001).

Edukimi dhe tumoret e trurit

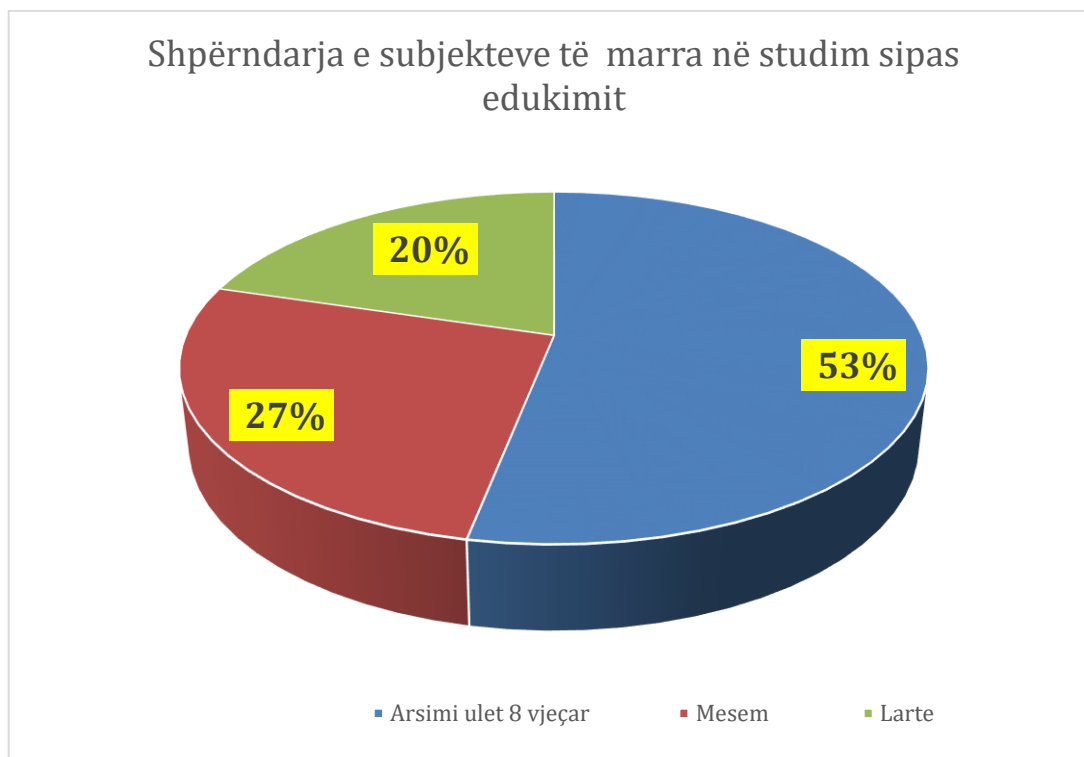
Në këtë paragraf, është tentuar të shihet mbi mundësinë e ekzistencës së ndonjë lidhje midis funksionit të trurit dhe tumoreve të trurit.

Në trurin e secilit individ, funksionet e trurit janë të përfaqësuara në zona të caktuara. Në vijim të këtij hiperspecilizimi apo hierarkizimi ne kemi hemisferën dominante dhe jodominante.

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:
- përqindja më e madhe e pacienteve janë me shkollë tetëvjeçare. (Shih grafikun 5)

Grafiku 5



Kjo e dhënë është lehtësisht “sinjifikante” pasi diferencat ne grupmoshat e mëdha (> 45 vjeç) ndryshojnë mesatarisht nga grupmoshat pa patologji tumorale ose jo-tumorale të trurit.

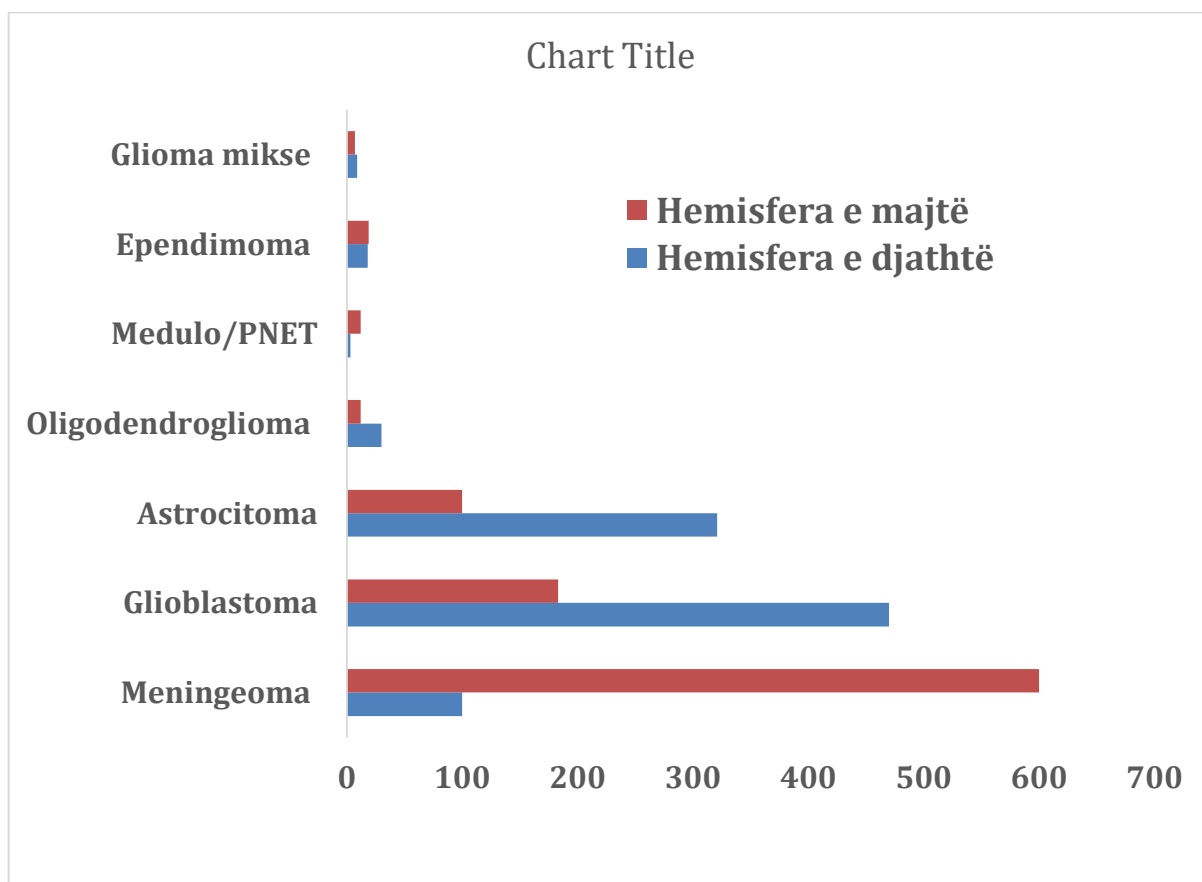
- shumica e tumoreve gliale ndodhin në hemisferën jo-dominante,

kjo do të thotë se një individ me hemisferë dominante djathtas, nëse do të mbarte një tumor, ky tumor do të jetë i vendosur në hemisferën e majtë; e thënë ndryshe, në hemisferën që përdor më pak.

- shumica e tumoreve meningeale janë më shpesh të përqëndruar në hemisferën dominante.

(Shih grafikun 6)

Grafiku 6



Gjenetika

Në bashkëpunim me shërbimet patologjike në Paris (Grupi i Prof J-Y Delattre), Romë (grupi i Prof F. Giangaspero) dhe Londër (Dr. Besim Latifaj) në kemi arritur të kemi të dhënat tona molekulare, imunohistokimike apo gjenetike. Kështu:

- 1 - deletimi i 1p/19q është verifikuar në 19/19 oligodendrogliomave të dyshuara histologjikisht;
- 2 - TP53 është gjendur i mutuar në mbi 150 astrocitoma të gradës së II-III dhe në mbi 200 glioblastoma;
- 3 - EGFR është gjendur i amplifikuar në mënyrë ekskluzive vetëm në glioblastomat;
- 4 - IDH-1, një marker i një diferencimi qelizor të hershëm është gjendur në 97% të rasteve në gliomat e gradës së ulët dhe 3% në GBM, ndërkohë që mungonte 20% në astrocitomat pilocitike dhe në 80% në GBM *de novo*.

Këto të dhëna konfirmojnë në serinë tonë që qeliza progenitore të njejta, nëse i nënshtrohen alterimeve gjenetike të caktuara mund të diferencohen në tumore me karakteristika krejt të ndryshme gjenetike, fenotipike dhe prognostike.

Sindromat hereditare

Disa alterime gjenetike mund të jenë në përbërje të një sindromi gjenetik hereditar që predisponon për zhvillimin e tumoreve të ndryshme të trurit.

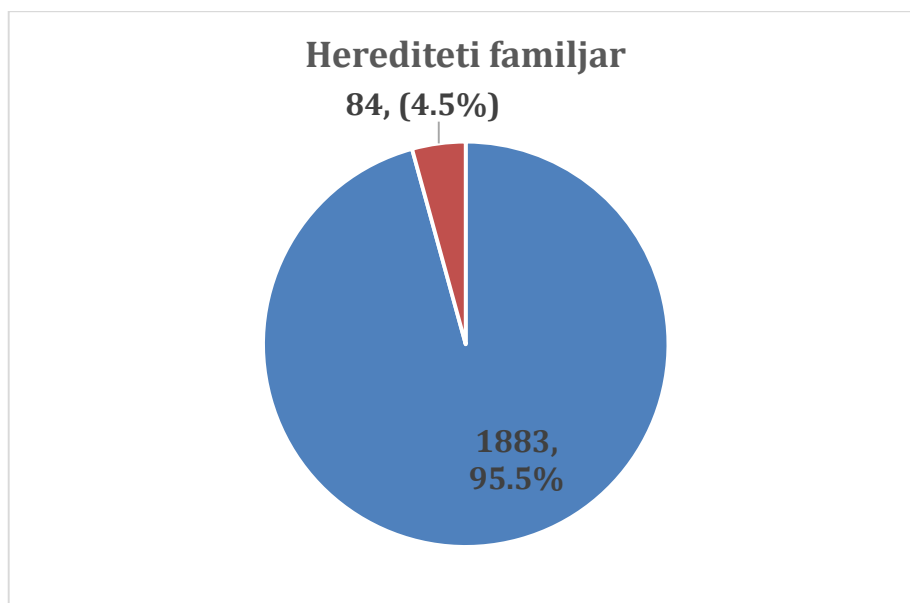
Në bazën tonë të të dhënave ne mundëm të zbulojmë ekzistencën e:

- sindromës NF1 në 28 subjekte, të predispozuar për astrocitoma pilocitike, glioma të nervit optik;
- sindromës NF2 në 12 pacientë, për neurinoma (Schwannoma) vestibulare bilaterale;
- sklerozës tuberoze në 8 pacientë, të predispozuar për SEGA apo epilepsi;
- VHL në 3 subjekte me hemangioblastoma cerebelare dhe policitemi adjacente;
- Sindromës Li-Fraumeni në 1 paciente me Ca mammae dhe ependymoma.

Historia familjare

Në studimin tonë historia familjare ishte e dobishme në zbulimin e tumoreve të SNQ me natyrë sekondare ose metastatike; dhe kjo ndodhi në 84 pacientë. (Shih grafikun 7)

Grafiku 7



Prej periudhës 1993 deri në 2013, numri total i rasteve me tumore të trurit të marrë në studim është 1883, dhe nga ky numër 84 ose 4.5% subjekte raportuan se kishin në familje të sëmurë me tumore të trurit.

Rrezatimet dhe sensitiviteti mutagen

Në studimin tonë, në nuk mundëm të gjejmë të dhëna informuese për ndonjë lidhje midis rrezatimit gama apo trajtimit të mëparshëm me rreze për ndonjë patologji tjetër dhe induktimit apo riskut të zhvillimit të një gliome cerebrale.

Ne kemi përzgjedhur 5 familje (shumica vëllezër të një familje), anëtarët e të cilëve janë rrezatuar në fëmijëri për tinea capitis dhe janë diagnostikuar dhe më pas trajtuar / operuar për

meningioma. Ndërkohë, numri i meningiomave të radio-induktura shtohet në 7 pacientë të trajtuar për patologji tumorale cerebrale me ecuri relativisht beninje.

Infeksionet

Në këtë drejtim, ne dështuam të gjejmë ndonjë informacion mbi këtë korrelacion potencial. Vetëm në 2 raste, ne kemi hipotezuar një lidhje ose më mirë një bashkëshoqërimi midis JC virus dhe tumoreve cerebrale.

Alergjitë

Në studimin tonë, duke krahasuar të dhënat e 176 pacientëve me glioma, 134 me meningioma dhe 53 subjekteve kontrolli, ne arritëm të konfirmojmë se subjektet me çfarëdo historie alergjie (ekzema, astma, alergji nga poleni apo ndonjë agjent tjetër) kanë më pak rrisje të preken nga glioma (OR=0.6, 96% 0.5-0.8), por nuk ka ndonjë ndryshim për meningioma.

Trauma dhe dëmtimet e kokës

Prej shumë kohësh, traumat e kokës janë dyshuar si faktor predispozues apo risku për inductimin e disa tipeve të tumoreve të trurit.

Në studimin tonë, ne nuk mundëm të gjejmë ndonjë korrelacion midis një traume dhe një tumori cerebral, gliome apo meningiome.

Medikamentet, trajtimet e ndryshme, dieta apo vitaminat

Asnjë nga këta faktorë nuk u shoqërua me ndonjë risk sado minimal në induktimin e tumoreve të sistemit nervor.

Ekspozimi ndaj kimikateve

Në studimin tonë, ne mundëm të gjejmë një korrelacion midis ekspozimit kimik rezidencial (prenatal apo gjatë fëmijërisë) më shumë i lidhur me ndotjen e ajrit (benzen, dioksid nitrogeni) sidomos në Elbasan dhe rrethinat e Fierit.

Një mënyrë tjetër e ekspozimit ndaj agjentëve të ndryshëm kimikë e industrialë është edhe ekspozimi në punë apo në aktivitetet e kohës së lirë (vinovil, turpentinë, manikyr, druri, bojëra, spray të ndryshëm).

Historia e punësimit është studiuar me kohën e ekspozimit (datën e fillimit të punës dhe atë të mbarimit të punës): më pak se 2 vjet, 2-10 vjet, më shumë se 10 vjet. Kur individët kanë punuar në disa pozicione për të njëjtin afat, atëherë në konsideratë do të merrret pozicioni më i fundit.

Meqënëse ky ekspozim është më i rrallë së ekspozimi nëpërmjet ajrit, ujërave të ndotura, numri i pacientëve në këtë kategori ishte shumë i vogël (4 pacientë), për këtë arsye është ë vështirë të gjenim ndonjë korrelacion të besueshëm.

Tabela 3: Risku i tumoreve cerebrale sipas punësimit (meqënëse shumë pacientë janë pa punë, informacioni është marrë vetëm për 59 raste dhe 41 kontrolle).

Profesionet	Rastet	Kontrolli	OR*	95% IC**
	N=59(%)	N=41(%)		
Forcat e armatosura	0(0.0)	2(5.0)	Nuk vlerësohet	Nuk vlerësohet
Juristë, manaxherë	4(6.0)	6(15.0)	0.88	0.28-2.8
Profesione në rrezik	11(18.0)	3(7.0)	2.08	0.69-6.29

Teknikë/ndihmës	15(27.0)	11(24.0)	1.84	0.47-2.79
Shitës	10(10.0)	6(6.0)	1.36	0.42-4.96
Punëtorë te pakualifikuar	19(19.0)	13(33.0)	1.79	0.29-5.75
Totali	59(100.0)	41(100.0)		

*OR = raporti i gjasave

**95% CI = intervali i besimit

***p value < 0.05 është konsideruar statistikisht i rëndësishëm

Për të parë lidhjen midis profesionit dhe tumoreve të trurit, u morën në studim 59 raste më tumore të zgjedhura në mënyrë të randomizuar nga tërësia e subjekteve më tumore të trurit, si edhe 41 raste kontrolli të marra në spitalin tonë në mënyrë të randomizuar, pa sëmundje tumorale.

Fillimisht të dy grupet: rastet dhe kontrollet u panë për moshë dhe gjini, dhe rezultoi se të dy grupet ishin të ngjashme, nuk rezultoi ndonjë rëndësi statistikore ($p > 0.05$).

Pas analizës krahasuese me programin WINPEPI (PEPI-for-Windows) nuk u gjet asnjë lidhje midis profesionit dhe tumoreve të trurit në raste dhe kontrolle.

Megjithëse në disa profesione raporti i gjasave u gjet i lartë si në profesione më rrezik OR=2.08, teknik ndihmës OR=1.84 dhe punëtorë të pakualifikuar OR=1.79, në asnjë prej tyre nuk rezultuan diferenca statistikore të përfillshme ($p > 0.05$).

Përdorimi i celularëve dhe radiofrekuencave

Shqetësimi mbi efektet potenciale mbi shëndetin të përdorimit të celularëve ka nxitur komunitetet mjekësore të ndërmarrin studime të ndryshme në analizimin e ndonjë korrelacioni ekzistues midis përdorimit të celularëve dhe riskut të shtuar për tumore të trurit.

Në studimin tonë kohëzgjatja mesatare e përdorimit të telefonit varion nga më pak se 30 minuta në ditë, deri në më shumë se 3 orë në ditë, ndërkohë që mesatarja e përdorimit vjetor është 8-9 vjeçare.

Për këtë arsye, ne vlerësuam përdorimin kumulativ të celularëve me orë / vit (më pak se 4 orë / vit, 4-36 orë / vit dhe më shumë se 36 orë në vit).

Në përfundim, ne dështuam të gjejmë një korrelacion midis përdorimit të celularit dhe induktimit të ndonjë tumori të trurit. (Shih tabelen 4)

Tabela 4: Risku i tumoreve cerebrale në varësi të kohës së ekspozimit ndaj celularëve.

Koha e përdorimit të telefonit	Rastet N=67(%)	Kontrolli N=78 (%)	OR**	95% CI*
0 orë	0(0.0)	2 (2.0)	Nuk vlerësohet	Nuk vlerësohet
< 4 orë/vit	2(3.0)	6(8.0)	0.64	0.21-1.9
4-36 orë/vit	18(30.0)	12(14.0)	1.1	0.31-3.2
>36 orë/vit	47(67.0)	58(76.0)	0.33	0.18-2.3

*95% CI = intervali i besimit

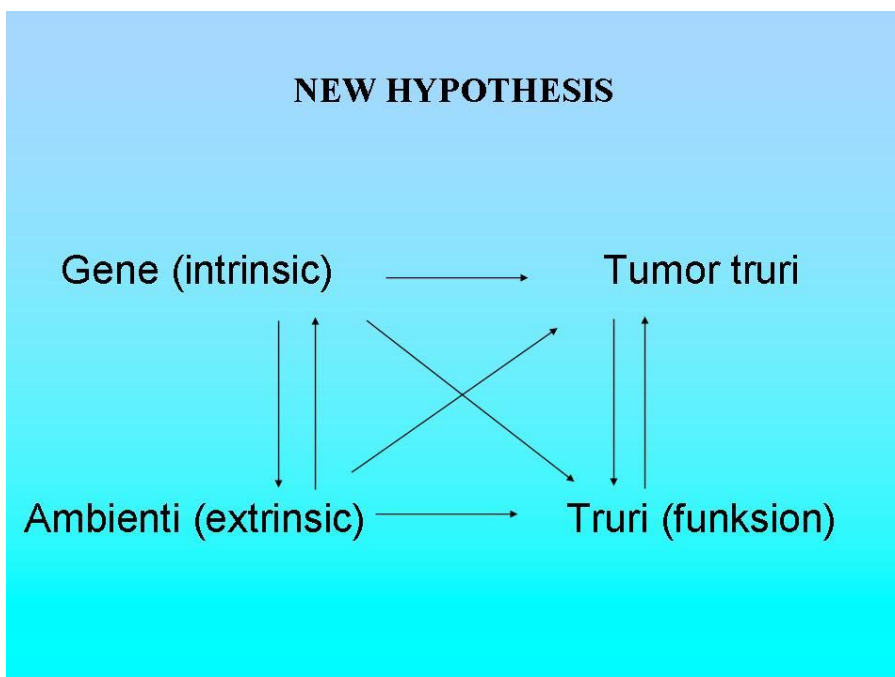
**OR = raporti i gjasave

Zgjedhja e rasteve u bë nga subjektet e prekura nga tumoret dhe e randomizuar, kurse në grupet e kontrolleve u përfshinë subjekte jo me tumore të trurit, por ishin subjekte të shtruara në spital për patologji të tjera jotumorale. Për të vazhduar më tej, analizën e studimit u përdor matching - dmth grupet duhet të ishin të ngjashme në moshë dhe gjini. Nga analiza rezultoi se $p > 0.05$ për moshe-gjini.

Pas analizës statistike duke përdorur WINPEPI (PEPI-for-Windows), nuk u gjetën diferenca të rëndësishme statistikore që të konfirmonin lidhjen midis kohës së përdorimit të telefonisë celulare dhe tumoreve. Krahasimi midis rasteve më tumore dhe kontrolleve pa tumore rezultoi jo statistikisht i rëndësishëm ($p > 0.05$).

Hipoteza e re

Duke u nisur nga rezultatet tona dhe duke marrë në konsideratë literaturën e deritanishme mbi faktorët e mundshëm që lidhen me rrezikun për zhvillimin e tumoreve të trurit, me poshtë paraqitet në mënyrë skematike hipoteza që ne ngremë. (Shih skica 2)



Skica 2: Hipoteza e re që ne propozojmë për zhvillimin e tumoreve të indit trunor duke marrë në konsideratë edhe faktorët e rinj të lidhur me funksionet e trurit.

Tumoret e SNQ-së vijnë probablisht nga bashkëveprimi i ngjarjeve ekzogjene (ambientale), endogjene (gjenetike) dhe veçorive individuale të funksionimit të trurit.

1. DISKUTIMI I REZULTATEVE

DISKUTIMI I REZULTATEVE

Incidenca

Megjithëse tumoret e trurit konsiderohen të rrallë është llogaritur në vitin 2015, që tumoret e trurit përfaqësojnë 1,4 % të rasteve të reja me kancer dhe shkaktojnë 2,6 % të vdekjeve totale nga kanceri. ⁽⁹³⁾

Në vitin 2016 incidenca botërore është llogaritur 4,63 për 100.000 persona në vit dhe u pa se kjo incidencë ishte rritur me 17,3 % midis viteve 1990 -2016.

Në studimin tonë:

- Incidenca e tumoreve beninje dhe malinje të trurit ka pësuar një rritje sinjifikante në periudhën midis viteve 1993 deri në 2013 dhe konkretisht për tumoret beninje nga 3,4/100 000 banorë në 6/100.000 banorë dhe për ato malinje nga 4/100.000 banorë në 9,4/100 000 banorë.

Ndërkohe incidenca totale në vitet e marra ne studim (1993 - 2013) është rritur me 7,2%.

Interpretimi i kësaj rritjeje komplikohet së tepërmi nga 2 “maja”, përkatësisht vitet 1995-1996 dhe 2001-2002, periudha të cilat përkojnë me shtimin e procedurave diagnostike (CT skaner) apo përmirësimin e tyre (ekzaminimet MRI).

Këto procedura kanë qënë më të pranishme për neurokirurgët duke ndryshuar / përmirësuar jo vetëm eksperiencën profesionale të personelit, por gjithashtu edhe përkujdesjen diagnostike, terapeutike madje edhe aksesin e pacientëve të të gjitha moshave.

Impakti i përmirësimit diagnostik shihet sidomos në rritjen e ndjeshme të incidencës me kalimin e viteve në ekstremet e grupmoshave, përkatësisht nën 10 vjeç dhe mbi 70 vjeç.

Pra përfundimet tona shkojnë paralel me të dhënat e literaturës duke identifikuar një rritje të incidencës ndër vite.

Mosha

Mosha paraqet një faktor të rëndësishëm risku në zhvillimin e tumoreve të trurit sidomos atyre gliale.

Në disa studime në SHBA është vënë re se incidenca më e lartë e tumoreve gliale i takon grupmoshës 75-84 vjec. ⁽⁹⁴⁾

Incidenca e tumoreve gliale të gradës së lartë në moshat 35-44 vjeç llogaritet si 1,25 per 100.000 banorë dhe rritet në 8,05; 12,99 dhe 15,13 në grupmoshat 55-65, 65-74 dhe 75 -84 vjeç respektivisht. Baza e rritjes së kësaj incidence në grupmoshat e vjetra është pak e kuptuar dhe eksploruar. ⁽⁹⁵⁾

Në studimin tonë:

- Mosha paraqitet në lidhje të ngushtë me zhvillimin e tumoreve të trurit. Me rritjen e moshës risku relativ për shfaqjen e tumoreve të trurit rritet në mënyrë eksponenciale dhe e arrin kulmin veçanërisht në moshat mbi 65 vjeç.

Shohim një rritje 3.3-3.4 herë më të lartë krahasuar me grupmoshat nën 19 vjeç.

Gliomat e gradës së ulët dhe ato të gradës së lartë kanë tendencë të kenë të dyja incidencë në rritje deri në grupmoshat 15-44 vjeç. Mbas këtij intervali vihet re rritje e incidencës së gliomave të gradës së lartë dhe ulje e incidencës së gliomave të gradës së ulët.

Ashtu si dhe në literaturë dhe në studimin tonë me rritjen e moshës rritet dhe incidenca totale e tumoreve të trurit.

Gjinia

Në studimin tonë gjinia përcakton një faktor të rëndësishëm risku sidomos në drejtim të dy tipeve histopatologjike gliomave dhe meningiomave.

Gjasat e tumoreve beinje në femra janë më të shpeshta se meshkujt OR=1.8 dhe gjetja është statistikisht e rëndësishme. Kurse në tumoret malinje, gjasat e tyre janë më të larta në meshkuj krahasuara me femrat OR=1.4, por dallimi në gjini nuk rezultoi statistikisht i rëndësishm ($p = 0.06$).

Dhe në disa studime të mëdha të publikuara është parë se incidenca e meningiomave rritet në mënyrë të qëndrueshme me moshën duke qenë dy herë më e shpeshtë në femra se në meshkuj, dhe më e shpeshtë në popullatën më origjine afrikane dhe atë aziatike se atë kaukaziane.

Gliomat kanë një preferencë të lehtë për meshkujt krahasuar me femrat, 55% e tyre gjenden në meshkuj. Incidenca e gliomave përgjatë moshës / viteve të jetës ndryshon sipas tipeve histologjikë. ⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁷⁾

Si dhe në literaturë, në studimin tonë vihet re një predominim i gjinisë femërore në tumoret beninje cerebrale, ndërsa nuk ka diferencë gjinie në ato gliale.

Shpërndarja sipas hemisferave

Në një studim në Finlandë në periudhen 2000 -2002 me 331 pacientë me Glioma të mbledhura nga 5 qendra spitalore universitare u arrit në perfundimin se:

Gliomat ishin të lokalizuara më tepër në hemisferën e djathtë (51%) se në atë të majtë (40%) dhe se incidenca e tyre ishte më e lartë në lobin frontal (40%).

Rezultatet ishin të ngjashme dhe me studime të tjera. Ali Kahn A, O'Brien DF, Kelly P, et al. The anatomical distribution of cerebral gliomas in mobile phone users. *Ir Med J.* 2003; **96**:240–242

Ndërkohë që në një studim të kryer në SHBA (3 shtete) në periudhën 1994 - 1998 rezultoi se personat majtosh (left-handed) paraqesnin një risk më të vogël për glioma se përdoruesit e dorës së djathtë (right-handed). Inskip PD, Tarone RE, Brenner AV, Fine HA, Black PM, Shapiro WR, Selker RG, Linet MS. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Mar; **12**(3):223-5.

Ndërsa për meningimat në studimet më lart nuk u vu re ndonjë preferencë e tyre për hemisferat.

Në studimin tonë shumica e tumoreve gliale ndodhin në hemisferën jo-dominante, ndërsa shumica e tumoreve meningeale janë më shpesh të përqëndruar në hemisferën dominante.

Përsa i perket gliomave rezultatet tona konvergojnë me pjesën më të madhe të studimeve të publikuara në literaturë ndërsa për meningiomat nuk shihet një gjë e tillë.

Shpjegimet për këto të dhëna mund të jenë multi-faktoriale:

- a) të lidhura me cito-arkitektoninë e këtyre zonave;
- b) të lidhura me arsye apo defekte të zhvillimit;
- c) të lidhura me funksione specifike të trurit duke ngritur në plan të parë marrëdhëniet midis detyrave dhe plasticitetit;
- d) gjithashtu një rol mund të ketë edhe edukimi, trajnimet, hobby-it e ndryshëm (art, sport), zakonet apo ambienti rrethues.

Për këtë arsye, ne përcaktuam edhe një formular gjithë-përfshirës.

PYETËSOR STUDIMI

Emër: _____

Gjinia: _____

Mbiemër: _____

ID number: _____

Datëlindja: _____

Nr. kontakti: _____

Vendlindja: _____

Variabël	Karakteristika	Komente
Arsimi		
Rezidenca 30 vitet e fundit		
Profesioni 30 vitet e fundit		
Përdorimi i celularit		
Manual dx/sx		
ATCD personale		
ATCD familjare		
Alergji (IgE specifik)		
Duhanpirja	Po Jo Kohëzgjatja	
Trauma kraniale		
Rrezatim jonizues		
Ekspozim ndaj kimikateve	Pesticide Bojëra Plehëra kimike	

↳ Tipi i patologjisë:

- Simptomat kryesore: _____

- Karakteristikat e dhimbjes: _____

↳ Karakteristikat radiologjike:

- Edemë: _____

- Specifiko (hetero/homogjene): _____

Edukimi dhe tumoret e trurit

Studimi observues në Suedi ⁽⁹²⁾ ku u monitoruan 4,3 milionë individë në periudhën 1993-2010 doli në këto përfundime:

Burrat me një nivel arsimor universitar për të paktën 3 vjet kishin 19 % më shumë shanse të zhvillonin glioma.

Ndërmjet grave risku ishte 23 % më i lartë për glioma dhe 16% më i lartë për meningioma, krahasuar me ato që nuk kishin arsim universitar.

Një shpjegim i mundshëm për këto rezultate mund të ishte se të arsimuarit janë më të vëmendshëm ndaj shëndetit.

Ndërsa në studimin tonë pjesa më e madhe e individëve me tumore cerebrale rezultonin me arsim të ulët.

Kjo divergjencë në gjetje mund të lidhet ndoshta me nivelin e ulët të përgjithshëm arsimor në vendin tonë.

Gjenetika

Studimet citogenetike dhe molekulare kanë treguar se disa grupe homogjene histologjike kanë karakteristika gjenetike të përbashkëta, psh GBM (glioblastomat) janë mbartëse në 5-40% të tyre të EGFR-amplification, mutacionit të TP53 ose PTEN.

Në astrocitomat, TP53 është i mutuar në 30-40% të qëlizave tumorale. Kromozomet 1p /19q janë të deletuara në 40-90% të tumoreve oligodendrogliale.

Kromozomi 22 është i deletuar në rreth 25-50% të endimomave. VHL është i mutuar në 15% të hemangioblastomave.

NF2 i deletuar ose i mutuar në 40-50% të meningiomave ose Schwannomave të këndit ponto-cerebellar.

Në studimin tonë për shkak të numrit të vogël të pacientëve me të dhëna gjenetike, ne nuk mundëm të akuzojmë ndonjë alterim gjenetik të veçantë përveç atyre të raportuar në literaturë.

Sindromat hereditare / Historia familjare

Sindromat hereditare kryesore që shoqërohen me tumore cerebrale janë një grup heterogjen çrregullimesh gjenetike të rralla ku më kryesoret janë: Neurofibromatoza tip 1 dhe 2 (NF1, NF2), Skleroza Tuberoze, von Hippel- Lindau dhe Li Fraumeni.

Mendohet se rreth 5% e tumoreve të trurit mund të jetë e lidhur me këto sindroma hereditare.

(Cancer.Net)

Në studimin tonë ne arritëm të identifikojmë këto sindroma të lidhura me tumore cerebrale në një numër të vogël individësh 52 raste ose 2,7%. (NF1/28; NF2/12; VHL/3; Li-Fraumeni/1)

Rrezatimet dhe sensitiviteti mutagen

Bondy et al ⁽⁹⁸⁾ treguan se sensitiviteti mutagen i limfociteve ndaj rrezatimit gama ishte ngushtësisht i lidhur me riskun për glioma.

Në studimin tonë ne nuk mundëm të gjejmë të dhëna informuese për ndonjë lidhje midis rrezatimit gama apo trajtimit të mëparshëm me rreze për ndonjë patologji tjetër dhe induktimit apo riskut të zhvillimit të një gliome cerebrale.

Nga ana tjetër, është raportuar se rrezatimi me doza të ulëta për tina capitis në fëmijë është shoqëruar më një risk të lartë për tumore beninje apo malinje të trurit. ⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾

Ne kemi identifikuar 5 familje (shumica vëllezër të një familje), anëtarët e të cilëve janë rrezatuar në fëmijëri për tinea capitis dhe janë diagnostikuar dhe më pas trajtuar / operuar për meningioma.

Ndërkohë, numri i meningiomave të radio-indukuara shtohet në 7 pacientë të trajtuar për patologji tumorale cerebrale me ecuri relativisht beninje.

Infeksionet

Tipe të ndryshme virusesh, përfshi retroviruset, papovaviruset dhe adenoviruset shkaktojnë tumore të SNQ-së në kafshë laboratorike. Por, përveç disa studimeve mbi limfomat e indukuara nga AIDS, studimet që tregojnë ndonjë rol potencial të viruseve në gjenezën e neoplazivë të trurit janë shumë të pakta.

Në këtë drejtim, ne dështuam të gjëjmë ndonjë informacion mbi këtë korrelacion potencial. Ndoshta këtu luan rol dhe vështirësia e imunofenotipizimit të çdo tipi të infeksioneve interkurente.

Vetëm në 2 raste, ne kemi hipotezuar një lidhje ose më mirë një bashkëshoqërim midis JC virus dhe tumoreve cerebrale.

Alergjitë

Një studim ndërkombëtar me 1178 glioma, 331 meningioma dhe 2493 individë kontrolli tregoi një korrelacion invers midis sëmundjeve alergjike dhe gliomave, por jo meningiomave. ⁽¹⁰¹⁾

Mekanizmi mbrojtës i alergjisë apo i sëmundjeve të tjera atopike është ende i panjohur por hipoteza primare është që gjëndjet alergjike mund të çojnë në një rritje të imuno-survejancës, duke shkruajuar rritjen e qelizave anormale që çojnë në zhvillimin e tumoreve të trurit. ⁽¹⁰²⁾

Në studimin tonë duke krahasuar të dhënat e 176 pacientëve me glioma, 134 me meningioma dhe 53 subjekteve kontrolli, ne arritëm të konfirmojmë se subjektet me çfarëdo historie alergjike (ekzema, astma, alergji nga poleni apo ndonjë agjent tjetër) kanë më pak rriske të preken nga glioma (OR=0.6, 96% 0.5-0.8), por nuk ka ndonjë ndryshim për meningioma.

Traumat kraniale

Prej shumë kohësh, traumat e kokës janë dyshuar si faktor predispozues apo rriske për inkuksionin e disa tipe tumoresh të trurit. Studimet epidemiologjike janë përpjekur të ndihmojnë në përcaktimin se cilët tipe tumoresh janë ose jo të lidhur me këto trauma.

Studime të ndryshme kanë treguar lidhjen e traumave me glioma⁽¹⁰³⁾, me meningioma⁽¹⁰⁴⁾. Një studim i madh ndërkombëtar me 1178 glioma, 330 meningioma dhe 2236 kontrolle⁽⁸⁵⁾ tregoi se ka një rriske të shtuar për meningioma në meshkuj me një traumë paraprake dhe latencë 15-24 vjeçare, ndërkohë që rriske ishte tepër i ulët ose inekzistent për meningioma në femra apo glioma në të dyja gjinitë.

Në studimin tonë ne nuk mundëm të gjejmë ndonjë korrelacion midis një traumë dhe një tumori cerebral, gliome apo meningiome.

Ekspozimi ndaj faktorëve ambientale dhe profesionale

Ekspozimi okupacional dhe ai rezidencial mendohet se luan një rol jo të vogël në zhvillimin e tumoreve të trurit.

Disa studime kanë evidentuar se punonjësit e industrisë së naftës, e industrisë së metaleve të rënda dhe fermeret kanë një rriske më të shtuar për të zhvilluar tumore të trurit. (Cocco et al 1998) (81)(82)

Në studimin tonë ne mundëm të gjejmë një korrelacion midis ekspozimit kimik rezidencial (prenatal apo gjatë fëmijërisë) më shumë i lidhur me ndotjen e ajrit (benzen, dioksid nitrogeni) sidomos në Elbasan dhe rrethinat e Fierit.

Përdorimi i celularit

Shqetësimi mbi efektet potenciale mbi shëndetin të përdorimit të celularëve ka nxitur komunitetet mjekësore të ndërmarrin studime të ndryshme në analizimin e ndonjë korrelacioni ekzistues midis përdorimit të celularëve dhe riskut të shtuar për tumore të trurit.

Ka disa studime me rezultate kontradiktore. Megjithatë keto studime kanë një të përbashkët. Të gjithë flasin për një afat më të gjatë të ekspozimit ndaj radiofrekuencave, të nevojshëm për të mundësuar ndryshime të tilla që mund të pasohen me zhvillimin e tumoreve të trurit

Në vitin 2011 International Agency for Research on Cancer (IARC) i klasifikoi fushat e radiofrekuencës si karcinogene të mundshme bazuar kryesisht në gjetje epidemiologjike preliminare të një risku të shtuar për glioma dhe schwannoma në përdoruesit me tepri të celularit.
(105)

Që atëherë janë publikuar shumë studime epidemiologjike mbi riskun e zhvillimit të tumoreve të trurit në përdoruesit e celularit. Në shumicën e tyre nuk është gjetur një lidhje sinjifikante midis përdorimit të celularit dhe riskut për tumore të trurit. ⁽¹⁰⁶⁾

Në studimin tonë ne dështuam të gjejmë një korrelacion midis përdorimit të celularit dhe induktimit të ndonjë tumori të trurit.

2. KONKLUSIONE

1. Incidenca e tumoreve beninje dhe malinje të trurit ka pësuar një rritje sinjifikante në Shqipëri në periudhën midis viteve 1993 deri në 2013 dhe konkretisht për tumoret beninje nga 3,4/100.000 banorë në 6/100.000 banorë dhe për ato malinje nga 4/100.000 banorë në 9,4/100.000 banorë.
2. Moshë mbetet faktori kryesor në përcaktimin e incidencës dhe prognozës së tumoreve të trurit. Me rritjen e moshës rritet dhe risku relativ për zhvillimin e tumoreve të trurit duke arritur kulmin rreth moshës 65 vjeç.
3. Në grupmoshat mbi 45 vjeç vihet re një rritje e incidencës së tumoreve gliale të gradës së lartë dhe ulje e incidencës së tumoreve gliale të gradës së ulët.
4. Gjinia përbën një faktor të rëndësishëm risku në drejtim të tipit histopatologjik të tumoreve të trurit duke mbizotëruar numri i meshkujve në tumoret gliale dhe i femrave në ato meningeale.
5. Edukimi rezulton një faktor risku lehtësisht sinjifikant në zhvillimin e tumoreve të trurit.
6. Nga pikëpamja gjenetike, qeliza progenitore të njëjta, në qoftë se i nënshtrohen alterimeve gjenetike të caktuara mund të diferencohen në tumore me karakteristika krejt të ndryshme gjenetike, fenotipike dhe prognostike.

7. Historia familjare rezulton e vlefshme në zbulimin e tumoreve të trurit me natyrë sekondare ose metastatike.
8. Nuk u gjetën të dhëna informuese për ndonjë lidhje midis rrezatimit gama apo trajtimit të mëparshëm me rreze, për ndonjë patologji tjetër dhe induktimit apo riskut të zhvillimit të një tumori të trurit.
9. Nuk u gjetën të dhëna sinjifikante mbi rolin e infeksioneve të ndryshme dhe lidhjen e tyre me riskun për zhvillimin e tumoreve të trurit.
10. Subjektet me sëmundje alergjike kanë më pak risk të zhvillojnë glioma të trurit por nuk kanë ndryshim në riskun për zhvillimin e meningeomave.
11. Traumata e kokës nuk përbëjnë një faktor risku në zhvillimin e tumoreve të trurit.
12. Nuk u gjet një korrelacion midis kohës së përdorimit të celularit dhe riskut për të zhvilluar tumore të trurit.
13. Nuk u gjet një korrelacion i besueshëm midis historisë së punësimit, ambientit të punës dhe ekspozimit ndaj kimikateve dhe riskut për zhvillimin e tumoreve të trurit.
14. Ekspozimi rezidencial (i ajrit të qyteteve) mund të jetë një faktor i rëndësishëm në induktimin e tumoreve të trurit sidomos në moshën e fëmijërisë.
15. Risia e këtij studimi ishte dhe njohja e një tipi të ri si faktor risku – *funksionimin e trurit*.

Kështu, hipoteza përfundimtare e propozuar është se: në ndërveprimin e faktorëve ambientale me ata gjenetike duhet të përfshihet edhe funksionimi cerebral.

3. REKOMANDIME DHE DREJTIMET PER STUDIMET E ARDHSHME

Rekomandime:

Njohja e faktorëve të riskut dhe rolit të tyre potencues në induktimin e zhvillimit të tumoreve të trurit duhet të çojë në mënyrë të pashmangshme në:

- Forcimin e mjekësisë preventive, që do të sigurojë evitimin apo zvogëlimin e masës me të cilën secili nga faktorët e riskut, të analizuar më sipër, të ndikojë në gjenezën e tumoreve të trurit.
- Sigurimin e një ambienti sa më të pastër në punë, në qendrat e banimit apo edhe në qendrat e kohës së lirë.
- Screening të vazhdueshëm të subjekteve në risk familjar, ambiental apo edhe funksional.
- Në veçanti, një vëmendje të veçantë duhet tu jepet edhe faktorëve të tjerë, jo-ambientale apo të jetës së përditshme (zakonet e të ushqyerit, faktorët psikologjikë, ngjarjet e jetës, stresi, etj) të palidhur me ekspozime kimike apo fizike duhet të jenë në studim të vazhdueshëm.

Drejtime për studimet e ardhshme:

Tumoret e sistemit nervor përfaqësojnë qartësisht një grup heterogjen sëmundjesh. Për këtë arsye, mbetet i nevojshëm aplikimi i një klasifikimi konsensual me përdorimin e gjerë të markuesve tumoralë molekularë për të karakterizuar grupe homogjene.

Kështu, aplikimi i IDH1 ka diferencuar qartë GBM de novo nga ato sekondare. Për më tepër, përdorimi sa më i gjerë i teknologjive të reja për tipizimin e linjave qelizore do të bëjë të mundur evidentimin apo kategorizimin e tumoreve në grupe shumë më tepër homogjene në lidhje me etiologjinë dhe prognozën.

Epidemiologjia deskriptive sugjeron se mbeten disa detyra të papërbushura si shpjegimi i diferencave në gjini midis gliomave dhe meningiomave.

Studime të mëtejshme analitike mbi faktorët ambientale (viruse, rrezatim, ekspozim ndaj kimikate karcinogjenike) janë të nevojshme për të kuptuar sa me qartë rolin e tyre në kombinimin apo inkorporimin e faktorëve intrinsek.

Në përfundim, tumoret e SNQ-së vijojnë probablisht nga bashkëveprimi i ngjarjeve ekzogjene (ambientale), endogene (gjenetike) dhe veçorive individuale të funksionimit të trurit.

Deri më sot, ka një shpresë që me shpjegimin e vazhdueshëm të ecurisë biologjike të tyre, koncepte të reja mbi neuro-onkogjenezën mund të nxisin avancimin e studimit të epidemiologjisë së tumoreve të trurit dhe të bëjë të mundur parandalimin apo kurimin e tyre.

9. REFERENCA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. 2015
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014;16(Suppl 4): iv1–63
3. Dolecek TA, Dressler EV, Thakkar JP, et al. Epidemiology of meningiomas postpublic law 107-206: the benign brain tumor cancer registries amendment act. *Cancer* 2015;121(14):2400–10
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007.
5. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, et al. Mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):137–45
6. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, et al. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2015;76(1):42–52 [discussion: 52–3].
7. Berkman S, Schlaffer S, Nimsky C, et al. Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(12):2233–43 [discussion: 2243]
8. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2015;
9. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G, et al. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. *Handb Clin Neurol* 2012; 105:529–48
10. Strother D. Atypical teratoid rhabdoid tumors of childhood: diagnosis, treatment and challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5(5):907–15
11. *Brain Pathology* **19** (2009) 121–131 Journal Compilation © 2008 International Society of Neuropathology
12. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol* 2014; 16(7):896-913.
13. Ibdaih A, Marie Y, Pierron G, et al. Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Ann Neurol* 2005; 58(3):483-7.
14. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

15. Kloosterhof N.K., Bralten L.B., Dubbink H.J., French P.J., van den Bent M.J. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: A fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol.* 2011; 12:83–91. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70053-X
16. Lane D.P. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992; 358:15–16. doi: 10.1038/358015a0.
17. Rivlin N., Brosh R., Oren M., Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer.* 2011; 2:466–474. doi: 10.1177/1947601911408889.
18. Djuzenova C.S., Fiedler V., Memmel S., Katzer A., Hartmann S., Krohne G., Zimmermann H., Scholz C.J., Polat B., Flentje M., et al. Actin cytoskeleton organization, cell surface modification and invasion rate of 5 glioblastoma cell lines differing in PTEN and p53 status. *Exp. Cell Res.* 2015; 330:346–357. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.08.013
19. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem.* 1990; **265**:7709–7712.
20. Ekstrand AJ, James CD, Cavenee WK, Seliger B, Pettersson RF, Collins VP. Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor α , and epidermal growth factor and their expression in human gliomas *in vivo*. *Cancer Res.* 1991; **51**:2164–2172.
21. Kitange GJ, Templeton KL, Jenkins RB: Recent advances in the molecular genetics of primary gliomas. *Curr Opin Oncol* **15**: 197-203, 2003
22. 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
23. 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
24. 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
25. Bray F, Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadóttir 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 followed up until the end of 2006. *Acta Oncol* 49:673–693
26. 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
27. Jacob, J.; Durand, T.; Feuvret, L.; Mazon, J.J.; Delattre, J.Y.; Hoang-Xuan, K.; Psimaras, D.; Douzane, H.; Ribeiro, M.; Capelle, L.; et al. Cognitive impairment and morphological changes after radiation therapy in brain tumors: A review. *Radiother. Oncol.* **2018**, *128*, 221–228

28. Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 445–53.
29. Chojnacka M, Pełdziwiatr K, Skowronska-Gardas A, Perek-Polnik M, Perek D, Olasek P. Second brain tumors following central nervous system radiotherapy in childhood. *Br J Radiol* 2014; 87:20140211.
30. Irradiation-Induced Secondary Tumors following Pediatric Central Nervous System Tumors: Experiences of a Single Institute in Taiwan (1975-2013) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 Aug 1;101(5):1243-1252
31. 344 Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review *Neuro-Oncology* 14(11):1316–1324, 2012. doi:10.1093/neuonc/nos208
NEURO-ONCOLOGY Advance Access publication September 5, 201
32. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455(7216):1061–1068
33. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncology* 2009
34. Radiosurgery and carcinogenesis risk Xavier Muracciole¹, Jean Régis *Prog Neurol Surg* 2008;21:207-213
35. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study VOLUME 20, ISSUE 1, P159-164, JANUARY 01, 2019
THE LANCET ONCOLOGY.
36. Salibi PN, Agarwal V, Panczykowski DM, et al. Lifetime attributable risk of cancer from CT among patients surviving severe traumatic brain injury. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202:397-400
37. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biology and experimental data. *Radiology* 2009; **251**: 13–22
38. **Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study** *Mark S Pearce, Jane A Salotti, Mark P Little, Kieran McHugh, Choonsik Lee, Kwang Pyo Kim, Nicola L Howe, Cecile M Ronckers, Preetha Rajaraman, Sir Alan W Craft, Louise Parker, Amy Berrington de González Lancet* 2012; **380**: 499–505
39. Risk of Brain Tumor Induction from Pediatric Head CT Procedures: A Systematic Literature Review
John P. Sheppard, Thien Nguyen, Yasmine Alkhalid, Joel S. Beckett, Noriko Salamon, Isaac Yang *Brain Tumor Res Treat* 2018;6(1):1-7
40. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kurchko C and Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17(Suppl 4): iv1-62, 2015.
41. Melin B, Dahlin AM, Andersson U, Wang Z, Henriksson R, Hallmans G, Bondy ML, Johansen C, Feychting M, Ahlbom A, Kitahara CM, Wang SS, Ruder AM, Carreón T, Butler

MA, Inskip PD, Purdue M, Hsing AW, Mechanic L, Gillanders E, Yeager M, Linet M, Chanock SJ, Hartge P and Rajaraman P: Known glioma risk loci are associated with glioma with a family history of brain tumours – a case-control gene association study. *Int J Cancer* 132(10): 2465-2468, 2013.

42. Blumenthal DT and Cannon-Albright LA: Familiality in brain tumors. *Neurology* 71(13): 1015-1020, 2008.

43. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels

JL, Wrensch M and Buffler PA (Brain Tumor Epidemiology Consortium): Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113(7 Suppl): 1953-1968, 2008.

44. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, Davis F, Houlston R, Il'yasova D, Jenkins R, Johansen C, Lai R, Lau C, McCarthy B, Nielsen H, Olson SH, Sadetzki S, Shete S, Wiklund F, Wrensch M, Yang P and Bondy M: GLIOGENE an international consortium to understand familial glioma. *Cancer Epid. Biomarkers Prev* 16: 1730-1734, 2007

45. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Il'yasova D, Schildkraut J, Johansen C, Housteon RS, Shete S, Amos CI, Bernstein JL, Olson SH, Jenkins RB, Lachance D, Vick NA, Merrell R, Wrensch M, Davis FG, McCarthy BJ, Lai R, Melin BS and Bondy ML: Description of selected characteristics of familial glioma gene patients – results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer* 49(6): 1335-1358, 2013.

46. Family history of cancer in benign brain tumor subtypes versus gliomas Quinn T, ORIGINAL RESEARCH ARTICLE *Front. Oncol.*, 28 February 2012

47. Anderson JL, Gutmann DH: Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 132:75-86, 2015

48. Ingham S, Huson SM, Moran A, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: Improved survival in women and in recent years. *Eur J Cancer* 47:2723-2728, 2011

49. Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, et al: Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology* 59:759-761, 2002

50. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, et al: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 114:788-792, 1989

51. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, et al: Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1. *Neurosurgery* 61:762-766, 2007; discussion 766-767

52. Evans DG: Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neurol* 132:87-96, 2015

53. Merker VL, Esparza S, Smith MJ, et al: Clinical features of schwannomatosis: A retrospective analysis of 87 patients. *Oncologist* 17:1317-1322, 2012

54. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, et al: Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *AJR Am J Roentgenol* 165:951-955, 1995
55. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668
56. Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA. Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features and Therapeutics. Wiley VCH, Weinheim 2010
57. Jozwiak S, Mander M, Mlynarski W. Natural History and Current Treatment Options for Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol*. 2015; 22:274-81.
58. Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (VHL). *Clin Genet*. 2010 Jan;77(1): 49–59
59. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun; 361(9374):2059–67
60. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel–Lindau disease. *HandbClin Neurol*. 2015; 132:139–56
61. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, Asthagiri AR, Wu T, Bakhtian KD, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: Clinical article. *J Neurosurg*. 2014 May;120(5):1055–62
62. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, Estève J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol* 1997;150(1):1–13
63. Unique molecular and clinical features of Li – Fraumeni Syndrome associated brain tumours. Michal Zapotocky, Adela Misove, Marketa Vlckova, Lenka Krskova, Josef Zamecnik, Katerina Vanova, Bela Malinova, Barbora Ondrova, Ivana Pernikova, Ales Vicha *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_2, April 2019.
64. Gorlin Syndrome and Desmoplastic Medulloblastoma: Report of 3 Cases With Unfavorable Clinical Course and Novel Mutations Sridharan Gururangan, MRCP (UK)
65. Turcot Syndrome: A Synchronous Clinical Presentation of Glioblastoma Multiforme and Adenocarcinoma of the Colon Sabiq Dipro,¹ Faisal Al-Otaibi,² Adel Alzahrani,² Anwar Ulhaq,² and Essam Al Shail¹
66. . Hidden association of Cowden syndrome, PTEN mutation and meningioma frequency Article *in* *Oncoscience* · June 2016
67. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press; 2000. *World Health Organization Classification of Tumors*
68. Aubrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5034–5043
69. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 1999; 43:199–201.

70. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Clin Pathol*. 1998; 110:607–611
71. *Primary CNS Lymphoma*—Bhagavathi & Wilson Arch Pathol Lab Med—Vol 132, November 2008
72. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000; 92:261–266
73. Hall JR, Short SC. Management of glioblastoma multiforme in HIV patients: A case series and review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21:591-7
74. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in brain glioma patients: Is the virus protective from gliomas? Luxwell Jokonya, Aaron Musara, Ignatius Ngene Esene1, Kantenga Dieu Merci Kabulo, Charles Matumba Kabeya, Kazadi Kaluile Ntenga Kalangu
75. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans E K Cahoon,1, P D Inskip1, G Gridley1 and A V Brenner1 1Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD 20850, USA
76. Humans IWGotEoCRt. Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 2013 102(Pt 2):1–460
77. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or = 10 years. *Occupational and environmental medicine*. 2007 Sep; 64(9):626–3
78. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis Ming Yang, ShouXin Feng1*, AiJun Jiang1, XiFeng Xu1, Guan Jiang4*
79. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study *Cancer Epidemiol* 2011 Oct;35(5):453-64.
80. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005; **109**:93-108
81. O, Raabe GK. Critical review of cancer epidemiology in petroleum industry employees, with a quantitative meta-analysis by cancer site. *Am J IndMed* 1989; **15**:283-310
82. Menegoz F, Little J, Colonna M, et al. Contacts with animals and humans as risk factors for adult brain tumours. An international case-control study. *Eur J Cancer* 2002
83. Andersen et al. Air pollution and brain tumor *Neuro- Oncology* 20(3), 420-432
84. Environmental Factors and the Risk of Brain Tumours in Young People: A Systematic Review Zumel-Marne/Castano-Vinyals/Kundi/ Alguacil/Cardis *Neuroepidemiology* 2017; 53:121–141
85. 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.

86. Phillips LE, Koepsell TD, van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Longstreth WT Jr (2002) History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology* 58:1849–1852
87. Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC, Wood C (1980) Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 65:67–73
88. Annegers JF, Laws ER Jr, Kurland LT, Grabow JD (1979) Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 4:203–206
89. Eskandary H, Sabba M, Khajehpour F, Eskandari M (2005) Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. *Surg Neurol* 63:550–553
90. Risk of meningioma in patients with head injury: A nationwide population-based study *Journal of the Chinese Medical Association* 77 (2014) 457e462
91. Traumatic brain injury and subsequent glioblastoma development: Review of the literature and case reports. *Surgical Neurology International* 26 August 16
92. High levels of education linked to heightened brain tumour risk. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 21 June 2106
93. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. 2015
94. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985–1996
95. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20 (suppl 4): iv1–iv86
96. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014;16 (Suppl 4): iv1–63
97. Dolecek TA, Dressler EV, Thakkar JP, et al. Epidemiology of meningiomas postpublic law 107-206: the benign brain tumor cancer registries amendment act. *Cancer* 2015;121(14):2400–10
98. Bondy et al (1996) Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *J. Neurooncol.* **29**, 197-205., 2001 Gamma radiation sensitivity and risk of glioma. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 1553-1557.

99. 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 hemangioma, *radiat Res* 1998;150;357-64,
100. Preston –Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* 1996; 14:273-90.
101. 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.,
102. Turner MC. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;**61**(9):1493–1510.
103. 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.
104. Inskip et al 1995, Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol. Rev.* **17**, 382-414
105. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.* 2011; **12** (7):624–626.
106. Turner MC. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;**61**(9):1493–1510.