ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Π. Δ. ΛΑΓΙΟΥ



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Παρασκευή Παπαθωμά

Ιατρός, Ειδικευόμενη Νευρολόγος

ΑΘΗΝΑ 2019

«Η έγκρισις της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»

Άρθρο 202 § 2 του Νόμου 5343/32

ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ

ΚΕΙΜΕΝΟ

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ. ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Ε. Πετρίδου, Καθηγήτρια Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας ΕΚΠΑ

(Επιβλέπουσα)

Λ. Στεφανής, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Μ. Μοσχόβη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας ΕΚΠΑ

Ημερομηνία Κατάθεσης Θέματος:

31/01/2013 (Αρ. Πρωτ: 4837)

Έγκριση από Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών:

05/04/2013 (Αρ. Πρωτ: 7318)

Ημερομηνία Κατάθεσης Πρώτης Έκθεσης Προόδου:

05/12/2014 (Αρ. Πρωτ: 3823)

Ημερομηνία Κατάθεσης Δεύτερης Έκθεσης Προόδου:

16/06/2017 (Αρ. Πρωτ: 1617029978)

Ημερομηνία Κατάθεσης Τρίτης Έκθεσης Προόδου:

17/01/2019 (Αρ. Πρωτ: 1819018809)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 8

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 15

ΠΡΟΛΟΓΟΣ 16

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: 24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΙΣΜΟΙ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ 26

1.1 Διεθνής ταξινόμηση κατά WHO 2016 26

1.2 Διεθνείς ταξινομήσεις ICD-O, ICD-O-3 και ICCC3 27

1.3 Ιστολογικές κατηγορίες: 28

1.3.1 Διάχυτοι αστροκυτταρικοί όγκοι, ολιγοδενδρογλοιώματα, επενδυμώματα, όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος 28

1.3.2 Εμβρυονικοί όγκοι: μυελοβλάστωματα, αρχέγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι, άτυποι τερατοειδείς/ραβδοειδείς όγκοι 30

1.3.3 Μικτοί όγκοι με νευρωνική ή/και γλοιακή διαφοροποίηση: γαγγλιογλοίωματα 31

1.3.4 Όγκοι επίφυσης: κωναριοκύττωμα, κωναριοβλάστωμα 31

1.3.5 Όγκοι των μηνίγγων: μηνιγγιώματα 32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ ΜΕ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ, ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ 34

2.1 Κλινική εικόνα των όγκων που εντοπίζονται υποσκηνίδια 35

2.2 Κλινική εικόνα των όγκων που εντοπίζονται υπερσκηνίδια 36

2.3 Κλινική εικόνα όγκων της σπονδυλικής στήλης 37

2.4 Κλινική εικόνα όγκων στα βρέφη 37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΠΤΩΣΗ, ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ 40

3.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών 41

3.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις σε έφηβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών 43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ, ΕΠΙΒΙΩΣΗ 48

4.1 Θνησιμότητα, επιβίωση και διαχρονικές τάσεις σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών 50

4.2 Θνησιμότητα, επιβίωση και διαχρονικές τάσεις σε έφηβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών 52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ 54

5.1 Γενετικοί και δημογραφικοί παράγοντες 54

5.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες 57

5.3 Ατομικό Ιατρικό Αναμνηστικό 59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ Η NARECHEM-ST 62

6.1. Τα σύγχρονα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων και ο ρόλος τους στην έρευνα και στον έλεγχο του καρκίνου 62

6.2 Η ανάπτυξη του Πανελληνίου Αρχείου Καταγραφής Παιδικών (0-14 έτη) Όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος 67

6.3 Η ανάπτυξη του Δικτύου Αρχείων Νεοπλασμάτων χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (SEE): χρήσεις δεδομένων 71

6.4 Η πρόσβαση και χρήση του αρχείου SEER 72

ΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ 76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 80

2.1.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 13 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης 81

2.1.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ 85

2.2.1 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης 86

2.2.2 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ 88

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 90

3.1.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών 13 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης 90

3.1.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε έφηβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, USA 94

3.2.1 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης 98

3.2.2 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, USA 101

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΚΡΙΣΗ 106

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ 125

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 179

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT) 183

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 187

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο:	Παρασκευή Παπαθωμά
Ημερομηνία γέννησης:	16 Σεπτεμβρίου 1988
Τόπος γέννησης:	Αθήνα
Διεύθυνση:	Kullagatan 16, Λινσέπινγκ, Σουηδία
Τηλέφωνο:	0046-702931514
Εργασία:	Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λινσέπινγκ, Σουηδία
e-mail:	evitapapath@gmail.com

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ελληνογαλλική Σχολή Πειραιά «Jeanne D' Arc»

Βαθμός Απολυτήριου Λυκείου: «Άριστα»

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έναρξη: 2006

Λήψη Πτυχίου: 2012

Βαθμός Πτυχίου: «Λίαν Καλώς»

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΘΕΣΗ: ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Περίοδος: 1/06/2015 έως σήμερα

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λινσέπινγκ, Λινσέπινγκ, Σουηδία

Νευρολογική Κλινική

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Περίοδος: 1/10/2013- 31/5/2015

Γενικό Νοσοκομείο Γιενσέπινγκ, Γιενσέπινγκ, Σουηδία

Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ (υποψήφια Διδάκτωρ)

Τίτλος: ”Επιδημιολογία των πρωτοπαθών όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στην Ελλάδα”

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ / ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Επιστημονικός συνεργάτης Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Καθηγήτρια: Ε. Πετρίδου (2013 - σήμερα)

Κριτής υποβληθέντων άρθρων προς δημοσίευση σε επιστημονικά περιοδικά υπό την εποπτεία Καθηγήτριας κας Πετρίδου Ε.

Επιστημονικός Συνεργάτης του Τμήματος Επιδημιολογίας, Ινστιτούτο Καρολίνσκα, Στοκχόλμη, Σουηδία (1/7/2013-1/10/2013)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Central nervous system tumours among adolescents and young adults (15-39 years) in Southern and Eastern Europe: Registration improvements reveal higher incidence rates compared to the US.
   Georgakis MK, Panagopoulou P, Papathoma P, Tragiannidis A, Ryzhov A, Zivkovic-Perisic S, Eser S, Taraszkiewicz Ł, Sekerija M, Žagar T, Antunes L, Zborovskaya A, Bastos J, Florea M, Coza D, Demetriou A, Agius D, Strahinja RM, Sfakianos G, Nikas I, Kosmidis S, Razis E, Pourtsidis A, Kantzanou M, Dessypris N, Petridou ET.

   Eur J Cancer. 2017 Nov;86:46-58. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.030.

2. Malignant central nervous system tumors among adolescents and young adults (15-39 years old) in 14 Southern-Eastern European registries and the US Surveillance, Epidemiology, and End Results program: Mortality and survival patterns.
   Georgakis MK, Papathoma P, Ryzhov A, Zivkovic-Perisic S, Eser S, Taraszkiewicz Ł, Sekerija M, Žagar T, Antunes L, Zborovskaya A, Bastos J, Florea M, Coza D, Demetriou A, Agius D, Strahinja RM, Themistocleous M, Tolia M, Tzanis S, Alexiou GA, Papanikolaou PG, Nomikos P, Kantzanou M, Dessypris N, Pourtsidis A, Petridou ET.
   Cancer. 2017 Nov 15;123(22):4458-4471. doi: 10.1002/cncr.30884. Epub 2017 Jul 14.

3. Anthropometrics at birth and risk of a primary central nervous system tumour: A systematic review and meta-analysis.
   Georgakis MK, Kalogirou EI, Liaskas A, Karalexi MA, Papathoma P, Ladopoulou K, Kantzanou M, Tsivgoulis G; NARECHEM-BT Working Group, Petridou ET.
   Eur J Cancer. 2017 Apr;75:117-131. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.033. Epub 2017 Feb 20. Review.

4. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age.
   Sergentanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis SI, Kontogeorgi E, Papathoma P, Tsilimidos G, Skalkidou A, Iliadou AN, Petridou ET.
   Eur J Epidemiol. 2015 Dec;30(12):1229-61. doi: 10.1007/s10654-015-0089-3. Epub 2015 Nov 4.

5. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983-2014): Gaps persist across 14 cancer registries.
   Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, Zivkovic S, Eser S, Antunes L, Sekerija M, Zagar T, Bastos J, Demetriou A, Agius D, Cozma R, Coza D, Bouka E, Dessypris N, Belechri M, Dana H, Hatzipantelis E, Papakonstantinou E, Polychronopoulou S, Pourtsidis A, Stiakaki E, Chatziioannou A,

Manolitsi K, Orphanidis G, Papadopoulos S, Papathanasiou M, Patsouris E, Sgouros S, Zountsas B, Moschovi M, Steliarova-Foucher E, Petridou ET.
Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2665-77. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.018. Epub 2015 Sep 3.

6. Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis.
Petridou ET, Kousoulis AA, Michelakos T, Papathoma P, Dessypris N, Papadopoulos FC, Stefanadis C.
Aging Ment Health. 2016 Sep;20(9):965-73. doi: 10.1080/13607863.2015.1049115. Epub 2015 Jun 8. Review.

7. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries.
Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, Zivkovic S, Eser S, Antunes L, Sekerija M, Zagar T, Bastos J, Demetriou A, Cozma R, Coza D, Bouka E, Dessypris N, Kantzanou M, Kanavidis P, Dana H, Hatzipantelis E, Moschovi M, Polychronopoulou S, Pourtsidis A, Stiakaki E, Papakonstantinou E, Oikonomou K, Sgouros S, Vakis A, Zountsas B, Bourgioti C, Kelekis N, Prassopoulos P, Choreftaki T, Papadopoulos S, Stefanaki K, Strantzia K, Cardis E, Steliarova-Foucher E, Petridou ET.
Eur J Cancer. 2015 Jul;51(11):1444-55. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.014. Epub 2015 May 9.

8. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis.
Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, Papathoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, Kourti M, Baka M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Sidi V, Hatzipantelis E, Stiakaki E, Iliadou AN, La Vecchia C, Skalkidou A, Adami HO.
Ann Oncol. 2015 Mar;26(3):589-97. doi: 10.1093/annonc/mdu572. Epub 2014 Dec 19.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΩΝ/ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

1. Petridou E., Alexopoulos A., Bouka E., Dessypris N., Karalexi M., Papathoma P., Thomopoulos T., Voti L., Nationwide Registry for Childhood (0-14 year old) Hematological Malignancies and Solid Tumors (NARECHEM-ST): Handbook of functions, 2017.

2. Ελληνική Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας

Έγκαιρη διάγνωση όγκων ΚΝΣ στα παιδιά: Κλινικός Οδηγός παραπομπής για αξιολόγηση ύποπτων συμπτωμάτων

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

1. 2013 : NARECHEM-BT: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ MOBI-KIDS ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΟΓΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

2. 2015: ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΥΣ: Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΜΕΛΕΤΗ MOBIKIDS

3. 2015: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΤΗΣ ΝΟΤΙΟΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ

4. 2015: ΑΝΙΣΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ 14 ΑΡΧΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΤΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ - 1^{Ο} ΒΡΑΒΕΙΟ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ

5. 2016: ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΠΑΙΔΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ /ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ: ΠΑΡΑΤΗΡΗΤΗΡΙΟ ΛΕΥΚΗΣ ΒΙΒΛΟΥ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

6. 2017: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ 14 ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΝΟΤΙΟΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΗΠΑ

7. 2017: ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΝΟΤΙΟΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΗΠΑ

8. 2018: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ 14 ΑΡΧΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΤΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ

9. 2018: ΑΝΙΣΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ 14 ΑΡΧΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΤΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΕΥΡΩΠΑΪΚΑ ΚΑΙ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. ENCR 2014: DEVELOPING NATIONWIDE CHILDHOOD BRAIN TUMORS REGISTRATION IN GREECE: PRELIMINARY RESULTS AND COMPARISONS WITH SOUTHEASTERN EUROPEAN REGISTRIES

2. SIOP 2015: GAPS IN MORTALITY AND SURVIVAL OF CHILDHOOD CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS ACROSS 14 SOUTHERN-EASTERN EUROPEAN CANCER REGISTRIES

3. IACR 2017: EXPANDING REGISTRATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS AMONG ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS IN SOUTHERN-EASTERN EUROPE

4. IACR 2017: SURVIVAL DISPARITIES IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN SOUTHERN-EASTERN EUROPE

5. BRAIN TUMOR EPIDEMIOLOGY CONSORTIUM 2018: CLINICAL CHARACTERISTICS OF BRAIN TUMOURS IN YOUNG PEOPLE: RESULTS OF THE INTERNATIONAL MOBI-KIDS STUDY

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. 2 Απριλίου 2013: Εποπτευόμενη Διδασκαλία στα πλαίσια των προαιρετικών εργασιών του μαθήματος της Προληπτικής Ιατρικής

2. 2016 – σήμερα: Συμβολή στην εκπαίδευση προπτυχιακών φοιτητών 3^{ου} έτους. Διδακτική μεθοδολογία: ”Μάθηση που βασίζεται στην επίλυση του προβλήματος”, Πανεπιστήμιο Λινσέπινγκ, Σουηδία

3. 2018: Συμβολή στην εκπαίδευση προπτυχιακών φοιτητών 5^{ου} έτους. Θεματική Ενότητα: Όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, Πανεπιστήμιο Λινσέπινγκ, Σουηδία

4. 2018: Συμβολή στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των ειδικευομένων του Παθολογικού τομέα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λινσέπινγκ ” Αντιμετώπιση του Status Epilepticus σε Προ- και Ενδο- Νοσοκομειακό Επίπεδο”

ΛΟΙΠΕΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

1. 2015- σήμερα: Πιστοποίηση NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

2. 2017 Μάρτιος 30- Απρίλιος 2017 : Σεμινάριο ” Σύγχρονη Διαγνωστική και Αντιμετώπιση Επείγοντος Εγκεφαλικού”, Διοργάνωση: Σουηδική Εταιρεία Νευροακτινολογίας, Τάλλιν, Εσθονία.

3. 2017 Μάιος 11-14: 18ο Εαρινό Σεμινάριο της Ευρωπαικής Ακαδημίας Νευρολογίας, Πράγα, Τσεχία

4. 2018 Νοέμβριος 8-11: 1ο Φθινοπωρινό Σεμινάριο της Ευρωπαικής Ακαδημίας Νευρολογίας, Λουτράκι, Ελλάδα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CI	:	Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Interval)
ICD	:	Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων (International Classification of Diseases)
NARECHEM-ST	:	Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Αιματολογικών Κακοηθειών και Συμπαγών Όγκων (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies and Solid Tumors)
NCI	:	Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute)
RR	:	Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk)
SEE	:	Νοτιοανατολική Ευρώπη (South-Eastern Europe)
SEER	:	Πρόγραμμα Εποπτείας, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (Surveillance, Epidemiology, and End Results)
WHO	:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
APC	:	Ετήσια ποσοστιαία μεταβολή (Annual Percent Change)
OR	:	Σχετικός λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio)
ΔΑΑ	:	Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης
ΕΕ	:	Ευρωπαική Ένωση
ΕΝΕ	:	Έφηβοι και Νέοι Ενήλικες
ΚΝΣ	:	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΝΑΕ	:	Νοτιοανατολική Ευρώπη
ΠΟΚΝΣ	:	Πρωτοπαθείς Όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
ΠΟΥ	:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΠΟΚΝΣ) είναι ετερογενής ομάδα καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων, που προέρχονται από το εγκεφαλικό παρέγχυμα και τις περιβάλλουσες δομές του. Παρότι σχετικά σπάνιοι, οι όγκοι αυτοί αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας και δια βίου αναπηρίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, και επιβαρύνουν τις οικογένειες και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. (1, 2)

Η κατανόηση της επιδημιολογίας των ΠΟΚΝΣ στοχεύει τόσο στην αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων εμφάνισης τους, όσο και παραγόντων που σχετίζονται με την πορεία τους και παίζουν πιθανόν καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της νόσου. Με την έννοια αυτή, τα συμπεράσματα των επιδημιολογικών ερευνών μπορούν να συμβάλουν στην αναζήτηση των κατάλληλων προληπτικών παρεμβάσεων και ως εκ τούτου στον επιστημονικά τεκμηριωμένο σχεδιασμό της κατανομής των πόρων για την υγεία. (3) Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη μετά-ανάλυση η συνολική επίπτωση για κακοήθεις και μη κακοήθεις όγκους ΚΝΣ υπολογίστηκε για όλο το ηλικιακό φάσμα σε 10.8 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη, με πολύ μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και την γεωγραφική περιοχή (0.01-25.95/ 100.000 ανθρωποέτη). (3) Στη διάρκεια των δεκαετιών 1980 και 1990 σημειώθηκε σταθερή ετήσια αύξηση της επίπτωσης κατά 1-2% τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά κυρίως των αναπτυγμένων χωρών. Η αύξηση αυτή που στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε μόνο μερικώς μπορεί να αποδοθεί στις εξελίξεις των διαγνωστικών μεθόδων. (4-6) Η επιδημιολογία των ΠΟΚΝΣ παρουσιάζει επίσης σημαντικές ηλικιακές διαφορές, ιδίως μεταξύ παιδιών και ενηλίκων. Για το λόγο αυτό, γίνεται εφεξής διάκριση με ιδιαίτερη έμφαση στις νεαρές ηλικιακές ομάδες.

Η αιτιολογία των ΠΟΚΝΣ είναι γενικώς αδιευκρίνιστη. Οι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως σπάνια γενετικά σύνδρομα και θεραπευτική ιονίζουσα ακτινοβολία, μπορούν να εξηγήσουν μικρό μόνον ποσοστό της επίπτωσης. (4) Η ταχεία αύξηση της χρήσης των κινητών τηλεφώνων τις τελευταίες δεκαετίες και οι ενδεχόμενες επιπτώσεις της ακτινοβολίας που εκπέμπουν τόσο οι κεραίες όσο και η ίδια η συσκευή στον εγκέφαλο έχει προκαλέσει σοβαρές ανησυχίες στο γενικό κοινό. Αντίστοιχα, ενεργοποιήθηκε το ενδιαφέρον των μέσων μαζικής ενημέρωσης αλλά και

της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τις επιδράσεις της ηλεκτρομαγνητικής αυτής ακτινοβολίας στην υγεία του πληθυσμού. Η αρχή της πρόληψης εφαρμόστηκε με βάση περιορισμένα ερευνητικά ευρήματα (7, 8) και ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας κατά του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC), το Μάιο του 2011 κατέταξε την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ως πιθανό καρκινογόνο παράγοντα (ομάδα 2Β) για τον άνθρωπο (Μονογραφία, Τεύχος 102). (9) Ως εκ τούτου, συνιστάται περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη των πιθανών επιπτώσεων από τη μακροχρόνια και εντατική χρήση κινητών τηλεφώνων, ιδίως από τους νέους. (10) Στο πλαίσιο αυτό, χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση, η πολυεθνική μελέτη με τίτλο ” Study on Communication technology, Environment and Brain Tumors in Young People” (Mobi-kids, http://www.mbkds.net). (11) Στόχος του έργου είναι να εκτιμηθούν οι συσχετίσεις της έκθεσης σε ραδιοσυχνότητες από κινητά τηλέφωνα και άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου με την ανάπτυξη πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, σε περιόδους ενδεχομένως μεγαλύτερης ευαισθησίας του νευρικού ιστού στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και συγκεκριμένα σε άτομα ηλικίας 10-24 ετών. Στο πρόγραμμα συμμετέχουν επιστήμονες από 19 κέντρα σε 16 χώρες του κόσμου, εντός και εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, συμπεριλαμβανομένου του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με υπεύθυνη την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Ελένη Πετρίδου.

Για τη συμμετοχή της Ελλάδας στο πρόγραμμα Mobi-kids χρειάστηκε να αναπτυχθεί ένα αρχείο καταγραφής των όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με πανελλήνια πληθυσμιακή κάλυψη, το οποίο ενσωματώθηκε στο ”Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών” (Nationwide Registry for Childhood Malignacies, NARECHEM), που μετεξελίχθηκε σε NARECHEM-ST (Solid Tumors). Η πανελλήνια αυτή βάση καταγραφής δεδομένων λειτουργεί αδιαλείπτως από το 1996 στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Για τις ανάγκες της μελέτης της αιτιολογίας των όγκων εγκεφάλου, η καταγραφή χρειάστηκε να επεκταθεί στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Συνεπώς, η NARECHEM-ST εκτός από τη συνεργασία με όλα τα παιδιατρικά αιματολογικά-ογκολογικά τμήματα της χώρας χρειάστηκε να διευρύνει το δίκτυο συνεργασίας σε ογκολογικές κλινικές ενηλίκων, παράλληλα με τη συλλογή δεδομένων από εναλλακτικές πηγές, όπως

νευρολογικές και νευροχειρουργικές κλινικές παιδιών και ενηλίκων, καθώς και ακτινοδιαγνωστικά, ακτινοθεραπευτικά και παθολογοανατομικά εργαστήρια, προκειμένου να εξασφαλιστεί η πληρότητα της καταγραφής.

Η επίπονη μεθοδολογία ανάπτυξης -για πρώτη φορά στη χώρα μας- του Πανελλήνιου Αρχείου Καταγραφής των ΠΟΚΝΣ στο πλαίσιο του προγράμματος Mobi-kids και η συνέχισή του μετέπειτα αποκλειστικά σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών κρίθηκε σκόπιμο να περιγραφεί αναλυτικά στο κείμενο της διατριβής. Χρειάζεται επίσης να αναφερθεί, ότι η υλοποίησή του αποτέλεσε τη βάση για τη μελέτη των περιγραφικών επιδημιολογικών παραμέτρων επίπτωσης, θνησιμότητας, επιβίωσης και διαχρονικών τάσεων μετά την ολοκλήρωση της πρώτης πενταετίας από τη λειτουργία του.

Επιπροσθέτως, για τη συγκριτική αξιολόγηση των διακρατικών διαφορών και τη μελέτη των διαχρονικών τάσεων στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (NAE, Southern and Eastern Europe, SEE) αναπτύχθηκε ένα διακρατικό δίκτυο συγκέντρωσης και εναρμόνισης δεδομένων για τους όγκους των παιδιών (0-14 ετών) και των εφήβων/νέων ενηλίκων (15-39 ετών). Πράγματι, για πρώτη φορά δημοσιεύθηκαν επιδημιολογικά στοιχεία από εθνικά ή τοπικά αρχεία νεοπλασιών των χωρών, που συμμετέχουν και παρείχαν πρωτογενή ερευνητικά δεδομένα στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής.

Τέλος, διερευνήθηκαν διαφορές στην επίπτωση και την επιβίωση της κακοήθειας και εκτιμήθηκαν οι διαχρονικές τάσεις των όγκων ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών μετά από επεξεργασία και συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων χωρών της SEE με αυτά που παρέχονται ελεύθερα στο Διαδίκτυο από το πρόγραμμα Εποπτείας, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) των ΗΠΑ. Ειδικότερα, στο πλαίσιο της διατριβής διενεργήθηκαν οι ακόλουθες μελέτες :

- 1η μελέτη: ΤΙΤΛΟΣ: ”Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 13 αρχεία καταγραφής Νεοπλασμάτων σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης ”: παρουσιάζονται δεδομένα επίπτωσης και διαχρονικές τάσεις όγκων ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών από 13 Αρχεία Καταγραφής σε 11 χώρες της ΝΑΕ.
- 2η μελέτη: ΤΙΤΛΟΣ: ”Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

”: παρουσιάζονται δεδομένα θνησιμότητας, επιβίωσης και διαχρονικές τάσεις όγκων ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών, από 14 Αρχεία Καταγραφής σε 12 χώρες της ΝΑΕ.

- 3η μελέτη: ΤΙΤΛΟΣ: ”Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα του SEER, ΗΠΑ”: παρουσιάζονται δεδομένα επίπτωσης και διαχρονικές τάσεις όγκων ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών από το δίκτυο των συνεργαζόμενων χωρών της ΝΑΕ και πραγματοποιείται σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το πρόγραμμα SEER, ΗΠΑ.
- 4η μελέτη: ΤΙΤΛΟΣ: ”Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το SEER, ΗΠΑ ”: παρουσιάζονται δεδομένα θνησιμότητας και επιβίωσης όγκων ΚΝΣ για εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών στην περιοχή της ΝΑΕ με ταυτόχρονη συγκριτική αξιολόγηση δεδομένων του προγράμματος SEER, ΗΠΑ.

Οι δύο τελευταίες μελέτες δεν περιλαμβάνουν δεδομένα από την Ελλάδα, καθώς η καταγραφή των όγκων ΚΝΣ σε όλο το ηλικιακό εύρος πραγματοποιήθηκε μόνον για τις ανάγκες του προγράμματος Mobi-kids. Εξ άλλου, η NARECHEM-ST εξελίχθηκε περαιτέρω και παράλληλα με την καταγραφή των αιματολογικών κακοηθειών και των όγκων του ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών συμπεριλαμβάνει πλέον δεδομένα για τα νευροβλαστώματα και τους όγκους νεφρών. Οι αναλύσεις των πρωτογενών δεδομένων της διεθνούς μελέτης ασθενών μαρτύρων Mobi-kids δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα διατριβή, καθώς καθυστέρησε η συλλογή των δεδομένων σε ορισμένες χώρες και συνεπώς και η ανάλυσή τους.

Συνοπτικά, στο Γενικό Μέρος της Διατριβής γίνεται αρχικά αναφορά στις ταξινομήσεις και τα κλινικά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ με ιδιαίτερη έμφαση σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες. Ακολουθεί η παρουσίαση της περιγραφικής επιδημιολογίας της επίπτωσης και της θνησιμότητας καθώς και η παράθεση των γνωστών ή πιθανολογούμενων σήμερα παραγόντων κινδύνου για όγκους εγκεφάλου στις νεαρές ιδίως ηλικίες. Τέλος, περιγράφονται οι αρχές, ο τρόπος

λειτουργίας και η δυναμική των σύγχρονων εθνικών αρχείων νεοπλασιών και παρουσιάζεται αναλυτικά η ανάπτυξη της NARECHEM-ST με την ενεργητική συλλογή δεδομένων από τα επτά παιδο-ογκολογικά τμήματα της χώρας και τις εναλλακτικές πηγές.

Στο Ειδικό Μέρος αναλύεται ο σκοπός της διατριβής, περιγράφονται οι μέθοδοι, το υλικό, και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών με τη γενική επίκριση. Παρατίθενται τα κείμενα από τις τέσσερις δημοσιευμένες εργασίες, επισυνάπτονται οι περιλήψεις στην Ελληνική και την Αγγλική καθώς και η βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η διατριβή.

Η επέκταση του αρχείου NARECHEM στην καταγραφή των όγκων ΚΝΣ στα παιδιά, που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής και για τις ηλικίες 10-24 ετών του Ευρωπαϊκού Προγράμματος Mobi-kids, έδωσε για πρώτη φορά στη χώρα μας τη δυνατότητα διεθνούς παρουσίασης πανελλήνιων δεδομένων επίπτωσης και επιβίωσης από παιδικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένων όγκων του ΚΝΣ. (12, 13) Από τη συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων προκύπτει ότι η συχνότητα των ΠΟΚΝΣ στην Ελλάδα (μέση προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση κακοήθων νεοπλασμάτων του ΚΝΣ 22.4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιών) βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με αυτή της Ευρώπης (μέση επίπτωση: 22.2). (14) Η 5-ετής επιβίωση των νεοπλασμάτων του ΚΝΣ, όπως παρουσιάζεται στη διεθνή μελέτη CONCORD-3 διακυμαίνεται ευρέως (29%-80%) και η χώρα μας φαίνεται ότι έχει σημαντικά περιθώρια βελτίωσης σε σχέση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες (57%). Ανομοιογένεια τόσο στην επίπτωση όσο και στην επιβίωση παρουσιάζεται όμως ακόμη και ανάμεσα στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης, με σημαντική ανησυχία για ορισμένες από αυτές, ιδίως σε αυτές που παρουσιάζουν χαμηλούς κοινωνικοοικονομικούς δείκτες που αντανακλώνται επίσης σε χαμηλές παροχές υπηρεσιών υγείας και δυσκολότερης πρόσβασης σε υγειονομικές υπηρεσίες.

Εκτός από τις δημοσιεύσεις, οι προσπάθειες διάχυσης των αποτελεσμάτων της διατριβής περιλαμβάνουν την προβολή του έργου της NARECHEM-ST που σχετίζονται με το θέμα της διατριβής με συμμετοχές σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια. Αναλυτικά, τα ευρήματα της διδακτορικής διατριβής έχουν παρουσιαστεί με τη μορφή ελεύθερων ή αναρτημένων ανακοινώσεων σε Διεθνή και Ελληνικά συνέδρια ως εξής:

1. Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αρχείων Καταγραφής Νεοπλασμάτων (European Network of Cancer Registries, ENCR 2014): “Developing nationwide childhood brain tumors registration in Europe: preliminary results and comparisons with southeastern European registries”

2. Διεθνής Οργάνωση για τον Παιδικό Καρκίνο (Société Internationale D’ Oncologie Pédiatrique, International Society of Paediatric Oncology, SIOP 2015): ”Gaps in mortality and survival of childhood central nervous system tumors across 14 Southern-Eastern European cancer registries”

3. Διεθνής Ένωση Αρχείων Καταγραφής Νεοπλασμάτων (International Association of Cancer Registries, IACR 2017): ”Expanding registration of central nervous system tumors among adolescents and young adults in Southern-eastern Europe” και” Survival disparities in adolescents and young adults with central nervous system tumors in Southern-eastern Europe”

4. Συνέδρια της Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας:

- 2013: NARECHEM-BT: ”Η εμπειρία του προγράμματος Mobi-kids στην ανάπτυξη και ποιοτικό έλεγχο του Πανελλήνιου δίκτυου καταγραφής όγκων εγκεφάλου”

- 2015:

    1. ”Διερευνώντας την αιτιολογία των όγκων εγκεφάλου στους νέους: η Ελληνική εμπειρία συμμετοχής στη διεθνή μελέτη Mobi-kids”

    2. ”Επίπτωση και περιγραφική επιδημιολογία πρωτοπαθών όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος σε παιδιά της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

    3. ”Ανισότητες στην επιβίωση και θνησιμότητα παιδιατρικών πρωτοπαθών όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στα παιδιά: δεδομένα από 14 αρχεία νεοπλασιών στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη”

- 2016:

Συνάντηση ομοφωνίας σε θέματα παιδο-ογκολογίας /παρουσίαση αποτελεσμάτων ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου: παρατηρητήριο λευκής βίβλου κοινωνικής παιδιατρικής

- 2017:

    1. ”Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις κακοήθων όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες: δεδομένα από 14 βάσεις δεδομένων στη Νοτιοανατολική Ευρώπη και τις ΗΠΑ ”

    2. ”Θνησιμότητα και επιβίωση κακοήθων όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες στη Νοτιοανατολική Ευρώπη και τις ΗΠΑ”

- 2018:

    1. ”Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις κακοήθων όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά: δεδομένα από 14 αρχεία νεοπλασιών στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη ”

    2. ”Ανισότητες στην επιβίωση και θνησιμότητα των πρωτοπαθών όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά: δεδομένα από 14 αρχεία νεοπλασιών στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη και σύγκριση με Ευρωπαϊκά και παγκόσμια δεδομένα ”

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την ολοκλήρωση της διατριβής μου στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια Ελένη Πετρίδου, για την πολύτιμη, συνεχή καθοδήγηση και συμπαράσταση κατά τη διάρκεια όλων αυτών των ετών. Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Λεωνίδα Στεφανή και την Επίκουρη Καθηγήτρια Μαρία Μοσχόβη, μέλη της 3-μελούς επιτροπής.

Ευχαριστώ πολύ το στατιστικό κο Ν.Δεσύπρη, τους συναδέλφους Μ. Γεωργάκη, Θ. Θωμόπουλο, Μ. Καραλέξη καθώς και τους συνεργάτες της NARECHEM-ST Α. Αλεξόπουλο και Ε. Μπούκα. Ακόμα, ευχαριστώ τα παιδιά και τους γονείς που συμμετείχαν στις μελέτες, καθώς επίσης τους θεράποντες ιατρούς, νοσηλευτές, επισκέπτριες υγείας, με τη βοήθεια των οποίων το εγχείρημα της NARECHEM-ST συνεχίζεται.

Ξεχωριστά και ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ευγενία Παπαθωμά, για όλη τη βοήθεια, τις πολύτιμες συμβουλές, την αγάπη και υποστήριξη.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ απευθύνω στους γονείς μου, Αθανάσιο και Βασιλική, για την αστείρευτη αγάπη και υποστήριξη σε όλες τις προσπάθειες και επιλογές μου.

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΙΣΜΟΙ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ

Ως πρωτοπαθείς όγκοι του Κεντρικού Νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ορίζονται τα χωροκατακτητικά νεοπλάσματα, τα οποία προέρχονται από το νευροεπιθήλιο και τους γειτονικούς σχηματισμούς (μήνιγγες, έλυτρα των νεύρων) ή αποτελούν έκτοπες διαφοροποιήσεις των ενδοκρανιακών ιστών κατά την εμβρυική ιστογένεση (όγκοι των βλαστικών κυττάρων καθώς και διαμαρτίες της διάπλασης). (15)

Οι όγκοι του ΚΝΣ μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη θέση τους (τοπογραφική διαίρεση) ή ανάλογα με τη μορφολογία τους (ιστολογική διαίρεση). Και οι δύο ταξινομήσεις είναι σημαντικές όσον αφορά τη συμπτωματολογία, τη σημειολογία, τη θεραπεία και την πρόγνωση. (16) Η διαφορετική κυτταρική προέλευση των όγκων ευθύνεται για τη δυσκολία δημιουργίας ενός ενιαίου, ευρέως αποδεκτού, συστήματος ιστολογικής ταξινόμησης.

1.1 Διεθνής ταξινόμηση κατά WHO 2016

Από τη δεκαετία του 1830 σημειώνονται οι πρώτες απόπειρες ανάπτυξης ενός συστήματος ταξινόμησης για όγκους ΚΝΣ. Η ευρύτερα αποδεκτή ταξινόμηση για τους πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ είναι αυτή που αναπτύχθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ, WHO), δημοσιεύτηκε το 1979 και εν συνέχεια αναθεωρήθηκε τέσσερις φορές, με τελευταία αυτήν του 2016 (17, 18) που ισχύει μέχρι σήμερα.

Η πρώτη έκδοση του 1979 (19) βασίστηκε στην ιστολογική τυποποίηση των όγκων. Η δεύτερη έκδοση το 1993 (20) αντανακλούσε τις προόδους στην διαγνωστική παθολογία από την εισαγωγή της ανοσοϊστοχημείας καταρχήν με τη χρήση των χρώσεων αιματοξυλίνης-ιωσίνης στο οπτικό μικροσκόπιο και εν συνεχεία με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (τρίτη έκδοση, 2000). Ακολούθησαν νεότερες επικαιροποιήσεις μέχρι την αναθεωρημένη ταξινόμηση του 2016, όπου λαμβάνονται υπόψιν και τα γενετικά χαρακτηριστικά του όγκου.

1.2 Διεθνείς ταξινομήσεις ICD-O, ICD-O-3 και ICCC3

Η Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) αποτελεί μία κωδικοποίηση των νοσημάτων από τον ΠΟΥ που στοχεύει στην καλύτερη δυνατή ανάλυση και επεξεργασία των ιατρικών διαγνώσεων παγκοσμίως.

Η διεθνής ταξινόμηση των ασθενειών για την ογκολογία (ICD-O) έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερα από 35 χρόνια, κυρίως σε Αρχεία Νεοπλασμάτων, για την κωδικοποίηση της θέσης (τοπογραφία) και της ιστολογίας (μορφολογία) του νεοπλάσματος σύμφωνα με την παθολογοανατομική έκθεση. Η τρίτη έκδοση ICD-O-3 δημοσιεύτηκε το 2000. Όπως και οι προηγούμενες περιλαμβάνει δύο άξονες: την τοπογραφία και τη μορφολογία. Ο άξονας της μορφολογίας χαρακτηρίζει το σχήμα και τη δομή του όγκου, ενώ ο άξονας της τοπογραφίας τη θέση του όγκου στο σώμα.

Η διεθνής ταξινόμηση των παιδιατρικών κακοηθειών (ICCC) είναι η τυποποιημένη μέθοδος για την κατηγοριοποίηση των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας, που ορίζει ο ΠΟΥ. Η μέθοδος αυτή διαφοροποιείται από την ταξινόμηση των ενηλίκων καθώς δίνει μεγαλύτερη έμφαση στη μορφολογία του όγκου παρά στην τοπογραφία.

1.3 Ιστολογικές κατηγορίες:

1.3.1 Διάχυτοι αστροκυτταρικοί όγκοι, ολιγοδενδρογλοιώματα, επενδυμώματα, όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος

Οι όγκοι αυτοί προέρχονται από το γλοιακό συστατικό του νευρικού συστήματος, δηλαδή από τα διαφορετικά είδη κύτταρων της γλοίας, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα ή επενδυματικά κύτταρα. Ως εκ τούτου ονομάζονται αντίστοιχα αστροκυττώματα, ολιγοδενδρογλοιώματα και επενδυμώματα. Η ετερογενής αυτή ομάδα των όγκων του ΚΝΣ, εκτός από την διαφορετική κυτταρική τους προέλευση παρουσιάζει, και σημαντικές διαφορές στα γονίδια που εμπλέκονται στη γένεση τους. (21) Είναι οι συνηθέστεροι όγκοι του εγκεφάλου και αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 40% όλων των νεοπλασμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εμφανίζουν την μέγιστη επίπτωση στην ηλικία των 60 ετών περίπου. (20)

Αστροκυττώματα

Τα αστροκυττώματα αποτελούν την πλειοψηφία των όγκων του ΚΝΣ και περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων που μπορεί να διαφέρουν ως προς τη θέση τους εντός του ΚΝΣ (τοπογραφία), την κατανομή κατά ηλικία και φύλο, το δυναμικό ανάπτυξης, την έκταση, την επιθετικότητα, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, την εξέλιξη και την κλινική πορεία. Η ετερογένεια αυτή φαίνεται να αντικατοπτρίζει τον τύπο και την αλληλουχία των γενετικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του καρκινικού μετασχηματισμού. Σύμφωνα με την κατάταξη του ΠΟΥ διακρίνονται οι παρακάτω κλινικοπαθολογικοί υποτύποι αστροκυττωμάτων:

α. ΠΟΥ βαθμού Ι, ή πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα: είναι ο συχνότερος όγκος του εγκεφάλου στα παιδιά και είναι κυρίως παιδιατρικός όγκος. Σπάνια υφίσταται κακοήθη μετασχηματισμό. Παρά το χαμηλό βαθμό κακοήθειας, μπορεί να προκαλέσει σημαντικά νευρολογικά ελλείμματα, ανάλογα με την θέση στην οποία αναπτύσσεται (τοπογραφία). Μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση, μπορεί να επανεμφανιστεί.

β. ΠΟΥ βαθμού ΙΙ – πιλομυξοειδές αστροκύττωμα, διάχυτο αστροκύττωμα, πλειομορφικό ξανθοαστροκύττωμα: αντιπροσωπεύουν το 25% όλων των γλοιωμάτων και έχουν διεισδυτική φύση. Παρά τη σχετική έλλειψη επιθετικών ιστολογικών χαρακτηριστικών, τα αστροκυττώματα βαθμού ΙΙ είναι θανατηφόρα στη μεγάλη πλειοψηφία των ενήλικων ασθενών.

γ. ΠΟΥ βαθμού ΙΙΙ ή αναπλαστικά αστροκυττώματα: είναι εξαιρετικά κακοήθη γλοιώματα και συνήθως εξελίσσονται σε γλοιοβλαστώματα.

δ. ΠΟΥ βαθμού ΙV, γλοιοβλαστώματα : είναι ιδιαίτερα κακοήθεις όγκοι που εμφανίζονται κυρίως στους ενήλικες και έχουν πολύ κακή πρόγνωση. (22, 23)

Ολιγοδενδρογλοιώματα

Τα ολιγοδενδρογλοιώματα προέρχονται από τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία παράγουν το λιπιδικό κάλυμμα των νευραξονικών κυττάρων. Αυτός ο τύπος όγκου εμφανίζεται κυρίως υπερσκηνιδιακά, ιδιαίτερα στους μετωπιαίους ή τους κροταφικούς λοβούς, είναι συχνότερος στους ενήλικες παρά στα παιδιά και στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Τα ολιγοδενδρογλοιώματα αποτελούν το 5-12% όλων των νευροεπιθηλιακών όγκων και το 5-7% όλων των ενδοκρανιακών όγκων. Αναπτύσσονται αργά και παρουσιάζουν χαρακτηριστικές ασβεστοποιήσεις τόσο ακτινολογικά όσο και παθοαλογοανατομικά. Τα ολιγοδενδρογλοιώματα είναι ικανά να μεθίστανται και συχνά είναι δύσκολο να αφαιρεθούν χειρουργικά. Όπως και τα άλλα γλοιώματα, τα ολιγοδενδρογλοιώματα βαθμολογούνται από Ι έως ΙV ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας και το ρυθμό ανάπτυξης τους. (23, 24)

Επενδυμώματα

Οι όγκοι αυτοί προέρχονται από τα επενδυματικά κύτταρα των κοιλιών του εγκεφάλου και του νωτιαίου σωλήνα. Μπορεί να προκαλέσουν διάταση των κοιλιών ή και υδροκέφαλο και να εξαπλωθούν από τον εγκέφαλο στον νωτιαίο μυελό δια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα επενδυμώματα αποτελούν το 4-6% όλων των όγκων του εγκεφάλου και εμφανίζονται κυρίως μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Στα παιδιά, το 30% των επενδυμωμάτων εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 3 ετών και είναι πιο επιθετικά από ότι στους ενήλικες. Σχεδόν το 90% των νεοπλασμάτων αναπτύσσονται ενδοκρανιακά, τόσο υπερ- όσο και υποσκηνιδιακά και μόνο το 10% εμφανίζονται

στην σπονδυλική στήλη. Τα επενδυμώματα παρά το ότι κατατάσσονται σαν χαμηλής κακοήθειας (βαθμός Ι ή ΙΙ) συνήθως αναπτύσσουν μεταστάσεις. (22, 23)

Όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος

Θήλωμα και καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος

Τα νεοπλάσματα του χοριοειδούς πλέγματος είναι σπάνιοι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ που αναπτύσσονται συνήθως ενδοκοιλιακά, προερχόμενοι από το επιθήλιο του χοριοειδούς πλέγματος. Με βάση το βαθμό κακοήθειας διακρίνονται στα θηλώματα (βαθμός κακοήθειας Ι) και τα καρκινώματα (βαθμός κακοήθειας ΙΙΙ). Στα παιδιά εμφανίζονται κυρίως στις πλάγιες κοιλίες και την τρίτη κοιλία, ενώ στους ενήλικες συνήθως στην τέταρτη κοιλία. (25)

1.3.2 Εμβρυονικοί όγκοι: μυελοβλάστωματα, αρχέγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι, άτυποι τερατοειδείς/ραβδοειδείς όγκοι

Μυελοβλαστώματα

Τα μυελοβλαστώματα είναι κακοήθεις αδιαφοροποίητοι εμβρυονικοί όγκοι, οι οποίοι προέρχονται από αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα. Αναπτύσσονται από την οροφή της 4ης κοιλίας στο κατώτερο τμήμα της παρεγκεφαλίδας. Αποτελούν το 3-5% όλων των όγκων του εγκεφάλου, και το 20-25% των όγκων του εγκεφάλου στα παιδιά. Τα μυελοβλαστώματα είναι οι συχνότεροι κακοήθεις όγκοι της παρεγκεφαλίδας στην παιδική ηλικία. Η κορύφωση της εμφάνισής τους προσδιορίζεται μεταξύ του 4^{ου} και του 8^{ου} έτους της ηλικίας και είναι συχνότεροι στο άρρεν φύλο. (22, 23)

Αρχέγονοι Νευροεκτοδερμικοί όγκοι

Πρόκειται για όγκους που προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα του νευρο-εξωδέρματος, αλλά σε αντίθεση με τα μυελοβλαστώματα εντοπίζονται υπερσκηνιδιακά. Όπως και τα μυελοβλαστώματα, οι κακοήθειες αυτές εμφανίζονται κυρίως στα παιδιά και ιδιαίτερα σπάνια σε νέους ενήλικες με συχνότητα εμφάνισης 9.6 και 0.54 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο αντίστοιχα. (26, 27)

Άτυποι τερατοειδείς/ραβδοειδείς όγκοι

Τα νεοπλάσματα αυτά είναι υψηλής κακοήθειας και προσβάλλουν κυρίως τα βρέφη και τα μικρά παιδιά. Κυτταρικά προέρχονται από έναν ιδιαίτερο τύπο κυττάρων (τα ραβδοειδή), τα οποία χαρακτηριστικά εκφράζουν πολλαπλά αντιγόνα. Το ιστολογικό τους φάσμα των όγκων αυτών επικαλύπτεται σημαντικά από άλλες μορφές νεοπλασίας του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των PNETs, των όγκων των γεννητικών κυττάρων, των σαρκωμάτων και των καρκινωμάτων του χοριοειδούς πλέγματος. Οι όγκοι αυτοί αναγνωρίστηκαν σαν ξεχωριστή ιστολογική οντότητα το 1996 και συμπεριλαμβάνονται στην Διεθνή Ταξινόμηση του ΠΟΥ μόλις από το 2000, γεγονός που θεωρείται ότι συνέβαλε τόσο στη λανθασμένη διάγνωση όσο και στην ανεπαρκή θεραπεία τους. (28)

1.3.3 Μικτοί όγκοι με νευρωνική ή/και γλοιακή διαφοροποίηση: γαγγλιογλοίωματα

Γαγγλιογλοίωματα

Τα γαγγλιογλοιώματα είναι όγκοι που περιέχουν τόσο νευρώνες όσο και γλοιακά κύτταρα και συνήθως εμφανίζονται στους κροταφικούς λοβούς και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Θεωρούνται ιάσιμα έπειτα από χειρουργική εξαίρεση ή χειρουργική εξαίρεση σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Τα κεντρικά γαγγλιογλοιώματα εμφανίζονται στο 0,4-8% των παιδιών και στο 1% των ενηλίκων και η επίπτωση τους δεν σχετίζεται με το φύλο ή τη φυλή. Τα περισσότερα γαγγλιογλιώματα παρατηρούνται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών. (23, 29)

1.3.4 Όγκοι επίφυσης: κωναριοκύττωμα, κωναριοβλάστωμα

Κωναριοκύττωμα

Το κωναριοκύττωμα είναι ένας σχετικά καλοήθης όγκος που προέρχεται από τα κύτταρα της υπόφυσης και έχει σχετικά καλή πρόγνωση. Το κωναριοκύττωμα είναι όγκος που εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες και ελαφρά συχνότερα σε γυναίκες παρά σε άνδρες.

Κωναριοβλάστωμα

Υψηλής κακοήθειας, αρχέγονος εμβρυονικός όγκος που εντοπίζεται στο κωνάριο και επεκτείνεται στη συνέχεια στο μεσολόβιο, στο θάλαμο, στο μεσεγκέφαλο, και τον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας. Εμφανίζεται βασικά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και συνοδεύεται σχεδόν πάντα από αποφρακτικό υδροκέφαλο. (23, 30)

1.3.5 Όγκοι των μηνίγγων: μηνιγγιώματα

Μηνιγγιώματα

Τα μηνιγγιώματα προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα της αραχνοειδούς μήνιγγας, είναι σχεδόν πάντα καλοήθη και αναπτύσσονται αργά. Μπορούν όμως αφενός να δημιουργήσουν πιεστικά φαινόμενα και αφετέρου να διαβρώσουν τα οστά του κρανίου. Αντιπροσωπεύουν το 10-19% όλων των όγκων του εγκεφάλου. Η ηλικιακή κατανομή τους είναι ομοιογενής και εμφανίζονται σε όλες τις ηλικίες με μέγιστη επίπτωση στη μέση ηλικία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ ΜΕ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ, ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 20% όλων των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας και είναι οι δεύτεροι σε συχνότητα μετά τις αιματολογικές κακοήθειες. (31) Η τοπογραφία, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, η πρόγνωση και η θεραπεία των παιδιατρικών όγκων του εγκεφάλου είναι διαφορετικές από εκείνες των ενηλίκων. Επίσης διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία των παιδιών. Το 85% των πρωτοπαθών όγκων του εγκέφαλου σε παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, παρουσιάζονται υποσκηνιδιακά. Οι υπερσκηνιδιακοί όγκοι είναι πιο συχνοί, αφενός σε εφήβους και αφετέρου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Τα αστροκυττώματα, τα περισσότερα από τα οποία είναι πιλοκυτταρικά, αντιπροσωπεύουν περίπου το ήμισυ των παιδιατρικών όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι πιο συχνοί ιστολογικοί υπότυποι που συναντώνται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι οι εμβρυονικοί όγκοι, τα επενδυμώματα, οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων, και τα κρανιοφαρυγγιώματα.

Η κλινική εικόνα των όγκων του ΚΝΣ τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες είναι μη ειδική, καθώς δεν υπάρχουν ειδικά παθογνωμονικά σημεία ή συμπτώματα. (32) Τα σημεία και τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη θέση του όγκου και την ηλικία του ασθενούς. Δεδομένου ότι οι όγκοι του εγκεφάλου στα παιδιά αναπτύσσονται κυρίως στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και τη μέση γραμμή, παρουσιάζονται συχνότερα με συμπτώματα από την παρεγκεφαλίδα ή από το εγκεφαλικό στέλεχος. Επίσης, λόγω της συχνότερης εντόπισης τους στη μέση γραμμή οδηγούν γρήγορα σε απόφραξη της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και έτσι παρουσιάζονται με σημεία και συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, που αποτελούν μια κλασσική τριάδα: πονοκεφάλων, πρωινών εμέτων και λήθαργου. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη και πλήρη μετά-ανάλυση, θεωρείται ότι το 40% των περιστατικών συνολικά θα παρουσιαστούν με συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. (32)

2.1 Κλινική εικόνα των όγκων που εντοπίζονται υποσκηνίδια

Τα σημεία και συμπτώματα των υποσκηνίδιων όγκων περιλαμβάνουν γενικά διαταραχές της ισορροπίας, δυσκολία συντονισμού των κινήσεων, διαταραχές της βάδισης με ή χωρίς συνοδό πάρεση των κρανιακών νεύρων. Η κλινική εικόνα εξαρτάται επίσης από το είδος του όγκου και την ταχύτητα ανάπτυξής του. Αναλυτικά τα συμπτώματα και σημεία των όγκων οι οποίοι αναπτύσσονται συχνότερα υποσκηνίδια, η συνήθης ηλικία εμφάνισης τους και ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι τη διάγνωση παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 που ακολουθεί. (33)

Πίνακας 1: Όγκοι οπίσθιου κρανιακού βόθρου στα παιδιά (Πηγή: Clinical Pediatric Neurology, 3rd Edition, David RB)

Πιν. 1: Όγκοι του οπίσθιου κρανιακού βόθρου στα παιδιά: Σημεία και συμπτώματα			
Τύπος όγκου	**Συνήθης ηλικία διάγνωσης**	**Διάρκεια συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση**	**Συνήθη συμπτώματα και σημεία**
Μυελοβλάστωμα	3-5 έτη και 8-12 έτη	1-3 μήνες	Πονοκέφαλοι, ναυτία και έμετοι, αστάθεια βάδισης
Αστροκύττωμα παρεγκεφαλίδας	Τέλος της πρώτης δεκαετίας	2-5 μήνες	Ομόπλευρα παρεγκεφαλιδικά ελλείματα, πονοκέφαλοι και έμετοι
Επενδύμωμα	Μέση ηλικία 5-6 ετών, 50%<5 ετών	2-4 μήνες	Αταξία, ελλείματα κρανιακών νεύρων, ναυτία, εμέτοι
Γλοίωμα στελέχους (διάχυτο)	5-15 ετών	1-6 μήνες	Παρέσεις διαφόρων κρανιακών νεύρων, αταξία, αισθητικά ελλείματα, πονοκέφαλοι
Γλοίωμα στελέχους (εστιακό)	Ποικίλλει	Ποικίλλει ανάλογα με την εντόπιση	Πάρεση 6ης και 7ης εγκεφαλικής συζυγίας, ναυτία, έμετοι, ραιβόκρανο, αστάθεια, υδροκέφαλος, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.
Εμβρυωνικοί (ATRT)	<2 ετών	1-3 μήνες	Έμετοι, αδυναμία, διακοπή της ανάπτυξης/καθυστερήσεις, αστάθεια

2.2 Κλινική εικόνα των όγκων που εντοπίζονται υπερσκηνίδια

Τα συμπτώματα και σημεία των υπερσκηνίδιων όγκων στα παιδιά δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτά των ενηλίκων, με την μόνη διαφορά ότι στα βρέφη και τα μικρά παιδιά μπορεί να εμφανίζονται σαν καθυστέρηση ή και διακοπή της ανάπτυξης. Πονοκέφαλοι, επιληπτικές κρίσεις και εστιακά νευρολογικά σημεία είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις. Αναλυτικά τα συνήθη συμπτώματα και σημεία των όγκων οι οποίοι αναπτύσσονται συχνότερα υπερσκηνίδια, η συνήθης ηλικία εμφάνισης τους και ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι τη διάγνωση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2, που ακολουθεί. (33)

Πίνακας 2: Όγκοι ΚΝΣ σε υπερσκηνίδια εντόπιση στα παιδιά (Πηγή: Clinical Pediatric Neurology, 3rd Edition, David RB

Πιν. 2: Υπερσκηνίδιοι όγκοι στα παιδιά: Σημεία και συμπτώματα			
Τύπος όγκου	**Συνήθης ηλικία διάγνωσης**	**Διάρκεια συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση**	**Συνήθη συμπτώματα και σημεία**
Γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (στο φλοιό)	Ποικίλλει	Μήνες ως χρόνια	Επιληπτικές κρίσεις, πονοκέφαλοι, εστιακά ελλείματα
Γλοιώματα του διεγκεφάλου	Πιο συχνά την πρώτη δεκαετία της ζωής, με πιο συχνό κατά τη διάρκεια του 3 έτους	Ποικίλλει, συχνότερα μήνες	Ελλείματα οπτικών πεδίων, διεγκεφαλικό σύνδρομο, νυσταγμός, ημιπάρεση(θαλαμική)
Όγκοι γενητικών κυττάρων	Δεύτερη δεκαετία ζωής, συχνότερα 10-14 έτος	2-4 μήνες	Πονοκέφαλοι, έμετοι, σύνδρομο Parinaud, πρόωρη ή καθηστερημένη εφηβεία
Επενδυμώματα	Συχνότερο στα βρέφη	Ποικίλλει, βραχέα λόγω ηλικίας παρουσίασης	Επιληπτικές κρίσεις, πονοκέφαλοι, εστιακά ελλείματα
Κρανιοφαρυγγυώματα	Οποτεδήποτε, μέση ηλικία τα 8 έτη	> 6 μήνες	Πονοκέφαλοι, ελλείματα οπτικών πεδίων, αλλαγή προσωπικότητας

2.3 Κλινική εικόνα όγκων της σπονδυλικής στήλης

Όπως και στους ενδοκρανιακούς όγκους η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Συχνά τα παιδιά είναι ασυμπτωματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από τη διάγνωση. Σε παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών, το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι ο πόνος στην πλάτη. Άλλα συμπτώματα όγκων του νωτιαίου μυελού μπορεί να περιλαμβάνουν σκολίωση ή κύφωση καθώς και νευρολογικά συμπτώματα όπως διαταραχές της βάδισης, απώλεια λεπτών κινητικών δεξιοτήτων, διαταραχές της αισθητικότητας, διαταραχές στην λειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου, μυϊκή ατροφία και παθολογικά αντανακλαστικά.

2.4 Κλινική εικόνα όγκων στα βρέφη

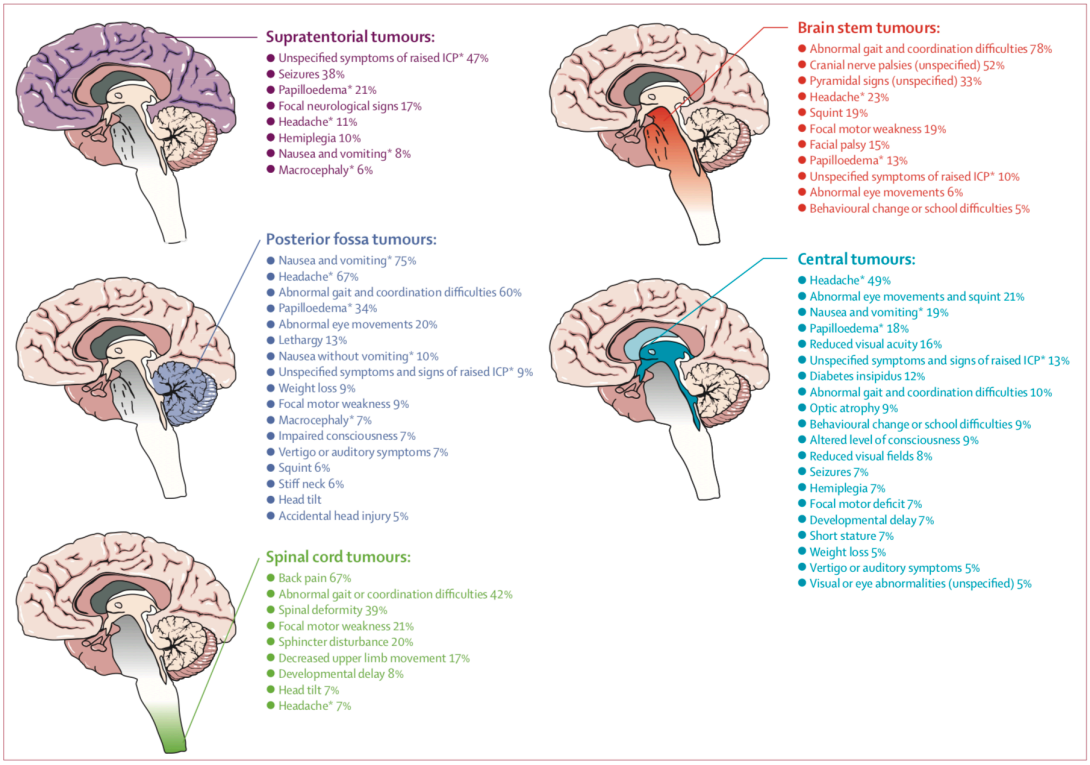
Η κλινική εικόνα των όγκων στα βρέφη μπορεί να ποικίλλει και διαφέρει από αυτήν των παιδιών. Τα βρέφη δεν μπορούν να εκφράσουν τα συμπτώματα τους επομένως παρουσιάζονται γενικά με αόριστη συμπτωματολογία: ευερεθιστότητα, δυσκολία στη σίτιση, εμέτους, διακοπή της ανάπτυξης, υποτονία, παλινδρόμηση της νευρολογικής τους εξέλιξης, άπνοιες. Τα συχνότερα κλινικά σημεία είναι η αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής- σαν αποτέλεσμα της παρουσίας ενδοκράνιας μάζας ή της εμφάνισης υδροκεφάλου, οι προέχουσες πηγές, οι ανοιχτές ραφές, η διαγραφή των κρανιακών φλεβών, και το σημείο του ”δύοντος ηλίου”, που εμφανίζονται στα 2/3 των βρεφών με όγκο του ΚΝΣ. (34)

Στο γράφημα 1 απεικονίζονται συγκεντρωτικά τα πιο συχνά συμπτώματα και σημεία όπως παρουσιάστηκαν στην πιο συγκεντρωτική μετά-ανάλυση. (32)

Η μη ειδική κλινική εικόνα μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της διάγνωσης δεδομένου ότι τα ίδια συμπτώματα συχνά αποτελούν και τα αρχικά ευρήματα κοινών παιδιατρικών παθήσεων, όπως η γαστρεντερίτιδα ή άλλες ιογενείς λοιμώξεις, τα προβλήματα συμπεριφοράς και οι ημικρανίες.

Η διαγνωστική δυσκολία εντείνεται ακόμη περισσότερο από την αδυναμία των παιδιών να περιγράψουν πλήρως και κυρίως σαφώς τα συμπτώματά τους στην πορεία της ασθένειας. (33, 35)

Γράφημα 1: Συνήθη συμπτώματα και σημεία παιδιατρικών όγκων ΚΝΣ (Πηγή: Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. Wilne S et al. Lancet Oncol. 2007)



Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε, αρχικά από ερευνητές στο Ηνωμένο Βασίλειο ένας κλινικός οδηγός/βοήθημα για το γενικό γιατρό που βοηθά στην αναγνώριση, και αξιολόγηση των ύποπτων συμπτωμάτων για την έγκαιρη παραπομπή των παιδιών στους ειδικούς γιατρούς. (35) Η Ελληνική Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, στα πλαίσια της βελτίωσης των υγειονομικών πρακτικών στη χώρα μας ξεκίνησε με την υποψήφια μια προσπάθεια για την ανάπτυξη ενός αντίστοιχου οδηγού για τους λειτουργούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Η προσπάθεια αυτή εντάχθηκε στην υλοποίηση βασικών στόχων της Λευκής Βίβλου «Ατζέντα Κοινωνικής Παιδιατρικής: Ιατροκοινωνική Φροντίδα για Παιδιά και Εφήβους», και περιλαμβάνει τη μετάφραση και προσαρμογή του κλινικού οδηγού στα ελληνικά σε μορφή δοκιμαστικού ερωτηματολογίου, το οποίο, με τη σύμφωνη γνώμη και της Ελληνικής Παιδονευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας

Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, το Κολλέγιο Παιδιάτρων και της Παιδιατρικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας ,στάλθηκε ηλεκτρονικά στα μέλη τους καθώς και σε Νευροαπεικονιστές και Παιδοακτινολόγους της περιφέρειας της Πρωτεύουσας. Τα αποτελέσματα των απαντήσεων τους, προτάσεις για περαιτέρω τροποποιήσεις και συνιστώμενοι τρόποι χρησιμοποίησης του υπό διαμόρφωση οδηγού, συζητήθηκαν διεξοδικά σε ομάδα ομοφωνίας κατά τη διάρκεια του 28ου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας (Τρίκαλα, 7-9 Οκτωβρίου 2016). Ο κλινικός αυτός οδηγός είναι διαθέσιμος ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας της Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας με τίτλο «Έγκαιρη διάγνωση όγκων ΚΝΣ στα παιδιά: Κλινικός Οδηγός Παραπομπής για αξιολόγηση ύποπτων συμπτωμάτων».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΠΙΠΤΩΣΗ, ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Επίπτωση

Οι υπάρχουσες δημοσιευμένες περιγραφικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η επίπτωση όσο και η θνησιμότητα των όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ποικίλλει ανάλογα με τη χρονική περίοδο, τη γεωγραφική περιοχή, την εθνότητα, την ηλικία, το φύλο, τον ιστολογικό τύπο και την τοπογραφία του όγκου.

Η παγκόσμια ετήσια, προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση για κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου υπολογίζεται περίπου 3.7 ανά 100.000 άνδρες και 2.6 ανά 100.000 γυναίκες. (36) Οι τιμές είναι γενικά μέχρι και τέσσερις φορές υψηλότερες στις αναπτυγμένες περιοχές όπως Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Βόρεια Ευρώπη (άρρενες 5.8 ανά 100.000, γυναίκες 4.1 ανά 100.000) σε σχέση με τις λιγότερο αναπτυγμένες όπως π.χ. Φιλιππίνες, Ινδία (άρρενες 3 ανά 100.000, γυναίκες 2.1 ανά 100.000). Το εύρημα αυτό πρωτίστως ερμηνεύεται σαν το αποτέλεσμα της καλύτερης πρόσβασης του πληθυσμού στην υγειονομική περίθαλψη στις αναπτυγμένες περιοχές. (37)

Η επίπτωση όλων των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, κακοήθων και μη, υπολογίζεται σε 22.36 ανά 100.000 κατοίκους στις ΗΠΑ με μέση ηλικία διάγνωσης τα 59 έτη. (38) Με εξαίρεση τους όγκους από γεννητικά κύτταρα, η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία, με την υψηλότερη συχνότητα να εμφανίζεται σε ηλικίες 75- 84 ετών. (38, 39) Αυτή η συσχέτιση της επίπτωσης με την ηλικία, πιθανόν αντικατοπτρίζει την αυξανόμενη επίδραση βλαπτικών παραγόντων καθώς αυξάνεται η διάρκεια της έκθεσης σε αυτούς, τη συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων και την προοδευτική μείωση της ανοσοποιητικής απάντησης. (4)

Μία μικρή υπεροχή της επίπτωσης των κακοήθων όγκων του ΚΝΣ φαίνεται να υπάρχει στο ανδρικό φύλο, 7.4 ανά 100.000 στους άνδρες σε σχέση με 5.5 ανά 100.000 για τις γυναίκες. (40) Ωστόσο, στην συνολική αξιολόγηση των νεοπλασμάτων (κακοήθων και μη) κατά φύλο φαίνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες είναι χαμηλότερη από ό, τι στις γυναίκες, 19,1 ανά 100.000 ανθρωποέτη στους άνδρες έναντι 22,8 ανά 100.000 ανθρωποέτη για τις γυναίκες. (40) Μέρος του φαινομένου ερμηνεύεται με την σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση του

ιστολογικού υπότυπου των μηνιγγιωμάτων στις γυναίκες (9,97 ανά 100.000 ανθρωποέτη) σε σύγκριση με τους άνδρες (4.44 ανά 100.000 ανθρωποέτη).

Υψηλότερη επίπτωση φαίνεται να εμφανίζεται σε άτομα της λευκής φυλής σε σχέση με τη μαύρη φυλή, εύρημα σταθερό και για τα δύο φύλα. (41)

Διαχρονικές τάσεις

Αρκετές μελέτες δείχνουν μια αυξανόμενη διαχρονική τάση στην επίπτωση των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ στις ανεπτυγμένες χώρες τις δεκαετίες του 1980 και 1990, η οποία έκτοτε παραμένει σταθερή. Οι αυξητικές αυτές τάσεις εμφανίζονται κυρίως στον ηλικιωμένο πληθυσμό χωρίς σαφείς φυλετικές, γεωγραφικές ή κατά φύλο διαφοροποιήσεις. Το φαινόμενο ερμηνεύεται σαν το αποτέλεσμα συνδυασμού παραγόντων όπως η εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων, η καλύτερη πρόσβαση στα συστήματα υγείας και οι αλλαγές στα συστήματα ταξινόμησης. (42)

3.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών

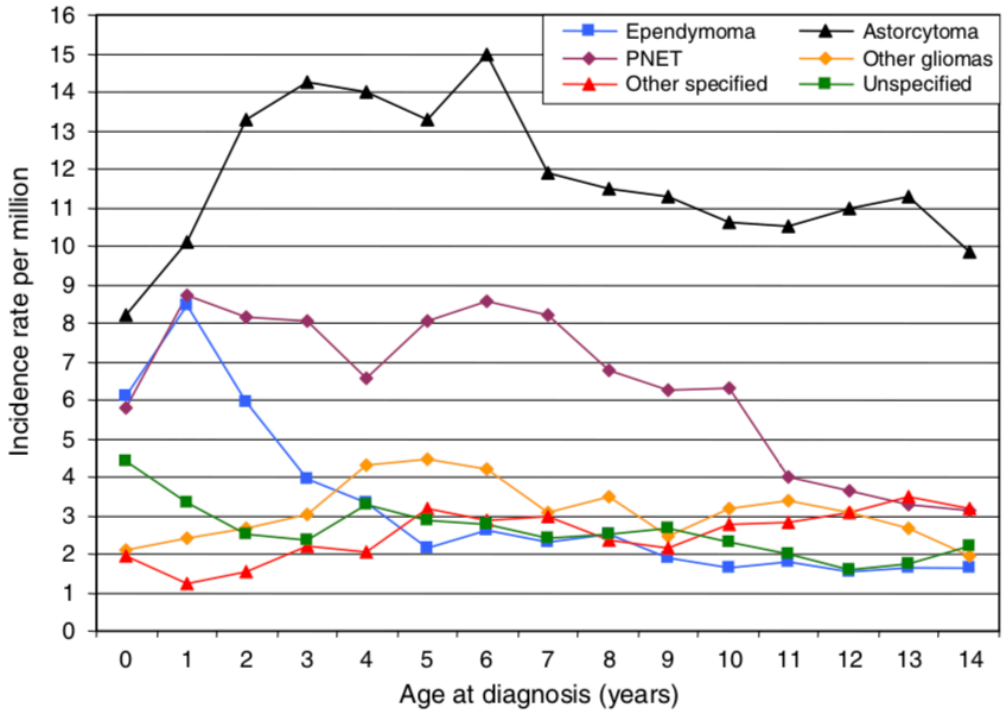
Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ είναι η δεύτερη πιο συχνή νεοπλασία στα παιδιά (0-14 ετών) και αποτελούν πάνω από το 20% όλων των περιπτώσεων καρκίνου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. (43) Σύμφωνα με την πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη με δεδομένα για τα έτη 2001-10 από 62 χώρες στην Αφρική, Αμερική, Ευρώπη, Ασία και Ωκεανία, η συνολική παγκόσμια προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση υπολογίζεται σε 28.2 ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη. Τα δεδομένα συμπεριλαμβάνουν και καλοήθεις όγκους χωρίς όμως η καταγραφή τους να θεωρείται πλήρης στις διάφορες περιοχές. (14) Σχολιάζεται δε στη μελέτη ότι οι υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης παρατηρήθηκαν σε χώρες/περιοχές υψηλών εισοδημάτων, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά που καταγράφηκαν σε αναπτυσσόμενες χώρες ερμηνεύονται κυρίως σαν πτωχή δυνατότητα πρόσβασης σε διαγνωστικές μεθόδους και σε μονάδες περίθαλψης. (14, 36, 44) Συγκεκριμένα, η επίπτωση κυμαινόταν από 6.3 εως 16.5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε περιοχές της Αφρικής και 38.9 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο (μέγιστη) στην περιοχή της Βόρειας Ευρώπης. Μεγάλες διακυμάνσεις στην επίπτωση ανευρίσκονται και εντός του Ευρωπαϊκού χώρου με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 30 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο στην Ανατολική ως 38.9 στη Βόρεια Ευρώπη. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη η επίπτωση στην Αμερική

κυμαίνεται από 14.4 ως 38.2 ανάλογα με τη φυλή, ενώ σύμφωνα με άλλες πηγές που περιλαμβάνουν τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα από την Αμερική (45) για την πενταετία 2011-2015, η επίπτωση των όγκων ΚΝΣ καλοήθων και κακοήθων στην ηλικιακή ομάδα 0-14 έτη υπολογίζεται σε 5.65 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιών.

Η επίπτωση των κακοήθων όγκων ΚΝΣ παρουσιάζεται ελαφρά αυξημένη για το άρρεν φύλο, εύρημα σταθερό στις διαφορετικές πηγές δεδομένων. (37, 46) Τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα αποτελούν σχεδόν ομόφωνα τον πιο συχνό ιστολογικό υπότυπο της παιδικής ηλικίας, ακολουθούμενα από επενδυμώματα ή αρχέγονους νευροεκτοδερμικούς όγκους, άλλους εμβρυονικής προέλευσης όγκους, όγκους αρχέγονων γεννητικών κυττάρων με συχνότητες που διαφέρουν ανάλογα με την πηγή των δεδομένων. (37, 46, 47)

Ιδιαιτερότητες τόσο στη συνολική επίπτωση, όσο και στη συχνότητα εμφάνισης των ιστολογικών υπότυπων παρουσιάζονται στις διάφορες ηλικιακές υποομάδες. (46, 48) Στο διάγραμμα που ακολουθεί φαίνονται τα διαφορετικά πρότυπα εμφάνισης συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων στις διάφορες ηλικίες.

Γράφημα 2 : Προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση κατά ιστολογικό τύπο όγκου ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών στην Ευρώπη για την περίοδο 1988-1997 (Πηγή: ACCIS)



Στην Ευρώπη η επίπτωση των όγκων του ΚΝΣ φάνηκε να αυξάνεται σημαντικά από τη δεκαετία του 1970 ως το 1990, κατά μέσο όρο 1.7% ετησίως, και μάλιστα ταχύτερα στην ανατολική (APC 2.5%) σε σχέση με τη δυτική (APC 0.8%). Η τάση αυτή που στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε στις περισσότερες περιοχές χαρακτηρίζεται εν μέρει ως πλασματική και αποδίδεται κυρίως στις βελτιώσεις των καταγραφών και λιγότερο στην ανάπτυξη των διαγνωστικών τεχνολογιών. Στην ερμηνεία του φαινομένου συμπεριλαμβάνεται μερικώς τουλάχιστον η πιθανή επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. (48) Σε ότι αφορά την Αμερική, δεδομένα της SEER δείχνουν ότι η προσαρμοσμένη κατά ηλικία επίπτωση σε 9 περιοχές, για την χρονική περίοδο 1975-2004 αυξήθηκε σημαντικά από 2.5 ανά 100.000 παιδιά το 1973 σε 3.5 ανά 100.000 παιδιά το 1994, αύξηση που δεν επήλθε σταθερά ανά έτος, αλλά με μία απότομη αύξηση κατά τη διάρκεια των ετών 1984-1986 (στη βιβλιογραφία αναφέρεται σαν ”άλμα”). Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύεται κυρίως με την εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας στη διαγνωστική καθώς και με την αλλαγή των τακτικών καταγραφής των κακοηθειών στις ΗΠΑ. (49) Προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, σημειώνεται ότι η θνησιμότητα από τους όγκους ΚΝΣ δεν ακολούθησε το ίδιο πρότυπο «αλματικής» αύξησης τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, όπως θα αναμενόταν αν η αύξηση ήταν πραγματική. Αντιφατικό σημείο ωστόσο αποτελεί η διατήρηση των υψηλών ποσοστών επίπτωσης ακόμα και έπειτα από δύο δεκαετίες, η οποία πλέον εγείρει υποψίες για την πιθανή επίδραση και άλλων παραγόντων. (49)

3.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις σε έφηβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών

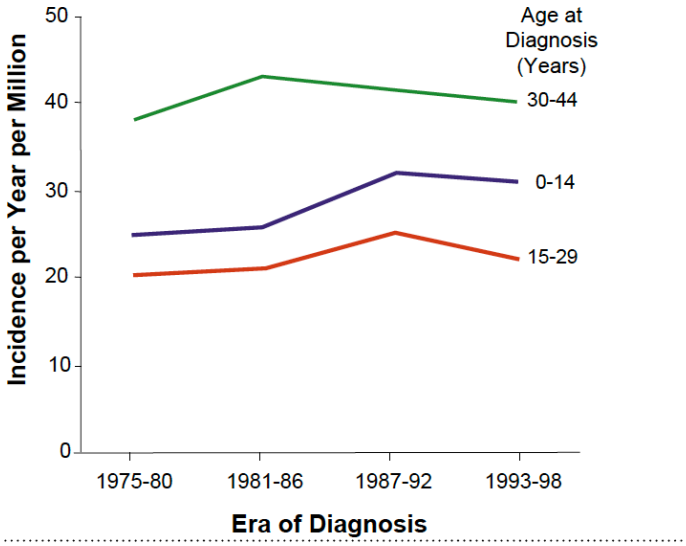
Η ηλικιακή ομάδα των εφήβων και των νέων ενηλίκων (ΕΝΕ) θεωρείται μία μάλλον παραμελημένη ηλικιακή ομάδα σε θέματα έρευνας για την αιτιότητα και την αντιμετώπιση του καρκίνου σε σχέση με τα παιδιά και τους μεγαλύτερους ενήλικες. Βιβλιογραφικά, διαπιστώνεται ασυμφωνία ακόμα και στον ορισμό του ηλικιακού εύρους που περιλαμβάνεται στην ομάδα μεταξύ των διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Η ήδη πολύπλοκη επιδημιολογία των όγκων του ΚΝΣ γίνεται ακόμα πιο σύνθετη λόγω τόσο των ιδιαίτερων βιολογικών χαρακτηριστικών που παρουσιάζουν, όσο και των ιδιαίτερων συστημάτων ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται. Οι όγκοι του ΚΝΣ

σε εφήβους και νέους ενήλικες, 15-39 ετών, κατατάσσονται τρίτοι ως πέμπτοι σε συχνότητα από διάφορες μελέτες στις διάφορες χώρες (50) και θεωρούνται συνολικά λιγότερο συχνοί συγκριτικά με τους μεγαλύτερους ενήλικες αλλά έχουν μια ελαφρά υψηλότερη επίπτωση σε σχέση με τα παιδιά 0-14 ετών. (51) Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα από τις ΗΠΑ, οι μη κακοήθεις όγκοι είναι σημαντικά πιο συχνοί στους εφήβους και νέους ενήλικες από ότι στα παιδιά (Μέση ετήσια προσαρμοσμένη κατά ηλικία επίπτωση: ηλικίες 15-39 ετών: 6.17 ανά 100.000, ηλικίες 0-14 ετών: 0.79 ανά 100.000), ενώ οι κακοήθεις όγκοι είναι ελαφρώς πιο συχνοί στα παιδιά (Μέση ετήσια προσαρμοσμένη κατά ηλικία επίπτωση: ηλικίες 15-39 ετών: 3.26 ανά 100.000, 0-14 ετών: 3.73 ανά 100.000). (52) Οι συχνότητες εμφάνισης συνολικά αλλά και ανά ιστολογικό υπότυπο διαφέρουν πολύ ανάλογα με την ηλικιακή υποομάδα. Συνολικά, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη οργάνωση, οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι μικτών όγκων που συναντώνται στην ομάδα αυτή είναι οι όγκοι της υπόφυσης (3.63 ανά 100.000 περιπτώσεις) ακολουθούμενοι από τα μηνιγγιώματα (1.84 ανά 100.000). Σε ό,τι αφορά τους κακοήθεις όγκους, οι αστροκυτταρικής προέλευσης όγκοι συμπεριλαμβανομένων των πιλοκυτταρικών αποτελούν τον πιο συχνό κακοήθη όγκο (47.6%), εύρημα σταθερό και για όλες τις ηλικιακές υποομάδες, ακολουθούμενο από τα ολιγοδενδρογλοιώματα για την ομάδα ατόμων 20-39 ετών, ενώ δεύτεροι σε συχνότητα για τις ηλικίες 15-19 ήταν οι όγκοι γεννητικών κυττάρων. (52) Έχει παρατηρηθεί ακόμη αύξηση της συνολικής επίπτωσης με την ηλικία, καθώς και μία ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα σε ότι αφορά τους κακοήθεις όγκους για το ανδρικό φύλο, η οποία αντιστρέφεται για τους μη κακοήθεις και συγκεκριμένα για τα μηνιγγιώματα. (52) Από την Ευρώπη και τον υπόλοιπο κόσμο, δεδομένα επίπτωσης για το εύρος ηλικιών 20-39 έτη παρουσιάστηκαν συνολικά το 2017 στην πιο πρόσφατη μελέτη της IARC και το πρόγραμμα GLOBOCAN. (53) Στη μελέτη αυτή, υπολογίζεται η συνολική επίπτωση όγκων ΚΝΣ σε 1.8 περιπτώσεις ανά 100.000. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα συγκρίσιμα ποσοστά της Αμερικής (2.5 ανά 100.000 περιπτώσεις) με την Ευρώπη (2.9 ανά 100.000 περιπτώσεις) σε αντίθεση με την Αφρική (0.8 ανά 100.000 περιπτώσεις) και την Ασία (1.8 ανά 100.000 περιπτώσεις). Το εύρος της επίπτωσης φαίνεται αρκετά ομοιογενές εντός της Ευρώπης και κυμαίνεται από 2.7 ανά 100.000 περιπτώσεις στη Νότια και Δυτική ως 3.2 ανά 100.000 περιπτώσεις στη Βόρεια Ευρώπη. Στην εργασία συμπεριλαμβάνονται στοιχεία από συνεργαζόμενα αρχεία καταγραφής, τα οποία αναλύονται διεξοδικά στο ειδικό μέρος της διατριβής, ενώ

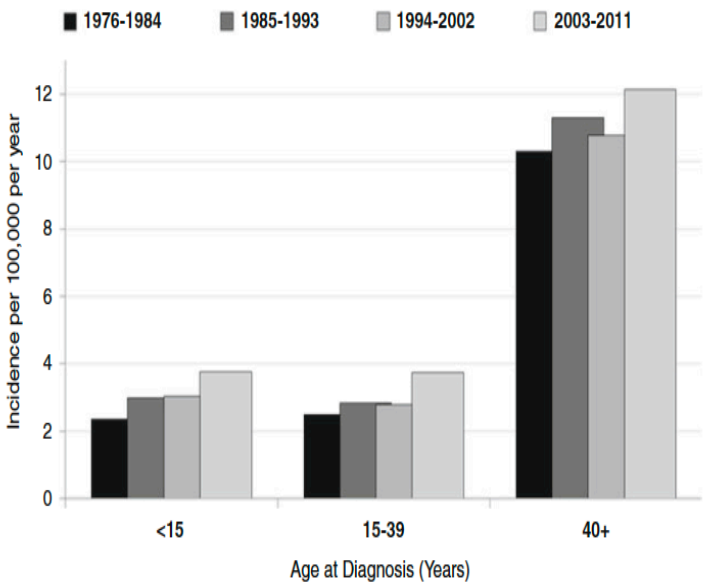
ιδιαίτερου ενδιαφέροντος κρίνεται η αναφορά σε κοινωνικοικονομικούς δείκτες (Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης, ΔΑΑ, Human Development Index) καθώς παρουσιάζεται μεγάλη απόκλιση στην επίπτωση μεταξύ των ανεπτυγμένων χωρών (Υψηλό ΔΑΑ: 2.5) συγκριτικά με τις χώρες που κατηγοριοποιήθηκαν στις χαμηλές τιμές του δείκτη (Χαμηλό ΔΑΑ: 0.8).

Οι διαχρονικές τάσεις για το σύνολο των μεικτών καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων παγκόσμια στην ηλικιακή αυτή ομάδα θεωρείται ότι μέχρι στιγμής είναι δύσκολο να ερμηνευτούν τόσο λόγω της έλλειψης δημοσιευμένων δεδομένων όσο και λόγω των διαφορετικών μεθόδων στην καταγραφή τους. Σύμφωνα με στοιχεία από το SEER, θεωρείται ότι η επίπτωση των μεικτών νεοπλασμάτων ακολούθησε μία αύξουσα πορεία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, που σχολιάζεται παρομοίως με αυτή των παιδιών ως εν μέρει πλασματική και σχετική με την εισαγωγή της μαγνητικές τομογραφίας στη διαγνωστική, η οποία στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε. Αποκλειστικά για κακοήθη νεοπλάσματα, παρουσιάζονται τα παρόμοια πρότυπα της επίπτωσης στις ΗΠΑ για την χρονική περίοδο 1976 ως 2011 στο διάγραμμα που ακολουθεί.

Γράφημα 3: Μέση Ετήσια Ποσοστιαία Μεταβολή στην επίπτωση για την ιστολογική κατηγορία των γλοιωμάτων ανά περίοδο διάγνωσης, 1975-1998 (Πηγή SEER, ΗΠΑ)



Γράφημα 4: Μεταβολές στην επίπτωση για κακοήθεις όγκους ΚΝΣ ανά περίοδο διάγνωσης και ανά ηλικιακή ομάδα, 1976-2011 (Πηγή SEER, ΗΠΑ)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ, ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν μόνον το 2% όλων των καρκίνων, αλλά η πρόγνωση τους θεωρείται γενικά κακή με αυξημένες ανάγκες ιατροκοινωνικής φροντίδας και μεγάλο κόστος για τα συστήματα υγείας. Η υπολογιζόμενη από τον ΠΟΥ παγκόσμια προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα για πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ υπολογίζεται σε 2.8 ανά 100.000 περιπτώσεις για τους άνδρες και 2.0 ανά 100.000 περιπτώσεις για τις γυναίκες. Κατ' αναλογία με την επίπτωση, η θνησιμότητα από όγκους του ΚΝΣ φαίνεται να είναι υψηλότερη στις πιο ανεπτυγμένες χώρες και διαφορετική κατά φύλο (άνδρες 4.1 ανά 100.000 περιπτώσεις, γυναίκες 2.7 ανά 100.000 περιπτώσεις) από ό,τι στις λιγότερο ανεπτυγμένες (άνδρες 2.2 ανά 100.000 περιπτώσεις, γυναίκες 1.6 ανά 100.000 περιπτώσεις). (39)

Στις Ηνωμένες πολιτείες, οι δείκτες θνησιμότητας για πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους του ΚΝΣ υπολογίζονται σε 5.6 ανά 100.000 για τους άνδρες και 3.7 ανά 100.000 για τις γυναίκες. Η 5-ετής επιβίωση, υπολογίζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου 35%, για όλους τους πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου (33.8% στους άνδρες, 36.4% στις γυναίκες για τη χρονική περίοδο 2004-2010) και είναι η έκτη χαμηλότερη μεταξύ όλων των καρκίνων, παρά τις παρατηρούμενες βελτιώσεις τα τελευταία 30 χρόνια. Τα ποσοστά της 5-ετούς επιβίωσης ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο: από 79,1% για τα ολιγοδενδρογλοιώματα, σε 26.5% για τα αναπλαστικά αστροκυττώματα και σε 4.7% για τα γλοιοβλαστώματα. (40) Συνολικά, και για τους περισσότερους ιστολογικούς τύπους, η 5-ετής επιβίωση μειώνεται με την ηλικία. Οι μεθοδολογικές αδυναμίες των δημοσιευμένων μελετών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τις διαφορές της επιβίωσης σε σχέση με τη φυλή. (39)

Οι διακρατικές συγκρίσεις της επιβίωσης θεωρούνται επίσης σχετικά δύσκολες λόγω του διαφορετικού τρόπου καταγραφής συνολικά των νεοπλασμάτων στα αρχεία καταγραφής αλλά και των διαφορετικών συστημάτων ταξινόμησης. Σε ό,τι αφορά την Ευρώπη, δεδομένα έχουν δημοσιευτεί από την μελέτη Eurocare-5 για την χρονική περίοδο 2000-2007 από 24 βάσεις καταγραφής. Στη μελέτη που περιλαμβάνονται αποκλειστικά κακοήθεις νευροεπιθηλιακοί όγκοι ΚΝΣ, η μέση 5-ετής επιβίωση για όλη την Ευρώπη υπολογίζεται 20%, και διακυμαίνεται από 18% στην

Ιρλανδία/Ηνωμένο Βασίλειο, 19% Ανατολική Ευρώπη, ως 24% στη Βόρεια και 23% στην Κεντρική. Η 5-ετής επιβίωση ήταν γενικά υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. (54) Τα χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης που καταγράφηκαν για την Ιρλανδία/ Ηνωμένο Βασίλειο και την Δυτική Ευρώπη σε σχέση με τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές περιοχές απαντώνται και για τους περισσότερους καρκίνους και προτείνεται ότι σχετίζονται με καθυστερήσεις στη διάγνωση και χειρότερη πρόσβαση στην θεραπεία. Για τις συγκεκριμένες ιστολογικές κατηγορίες καταγράφηκαν στην περιοχή βελτιώσεις στη επιβίωση. Συγκεκριμένα, η μεγάλη αύξηση που παρατηρήθηκε στη 1-ετή επιβίωση (5.9%), εντονότερη στη Βόρεια και Κεντρική Ευρώπη (ως 10%), λιγότερο έντονη αλλά σαφής στην Ανατολική, από το έτος 2002 και έπειτα, ερμηνεύεται από τους μελετητές σαν το αποτέλεσμα της εισαγωγής και της χρήσης της τεμοζολαμίδης στην θεραπεία. Η βελτίωση αυτή δεν παρατηρήθηκε το ίδιο έντονα για την 5-ετή επιβίωση (2.5% για την συνολική περίοδο 1999-2007).

Τέλος, σύμφωνα με την πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από την ομάδα εργασίας Concord (13) όπου παρουσιάζονται αποτελέσματα από 286 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε 59 χώρες σε όλο τον κόσμο για 659.659 ενήλικες από το 2000-2014 υπολογίζεται ότι η 5-ετής προτυπωμένη κατά ηλικία επιβίωση κυμαίνεται παγκοσμίως από 20 ως 40%. Αναφέρεται ότι στην καταγραφή των όγκων εγκεφάλου συμπεριλαμβάνονται και καλοήθεις όγκοι εγκεφάλου, χωρίς όμως η καταγραφή των καλοήθων νεοπλασμάτων να θεωρείται πλήρης. Οι διαχρονικές τάσεις χαρακτηρίζονται γενικά μάλλον σταθερές στις μισές χώρες, ενώ αυξήσεις της τάξεως του 3-5% παρατηρήθηκαν σε 12 χώρες, και 6-10% σε ακόμα 12 χώρες, χωρίς περαιτέρω αναφορά και ανάλυση στα πρότυπα που ακολούθησαν.

Οι βελτιώσεις της επιβίωσης στο χρόνο ερμηνεύονται ως αποτέλεσμα ενός συνόλου παραγόντων. Αρχικά, η βελτίωση των ακτινοδιαγνωστικών μεθόδων καθώς και η βελτίωση της δυνατότητας πρόσβασης στις υγειονομικές υπηρεσίες οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση. Αναμφισβήτητα η χρήση της τεμοζολαμίδης στη θεραπεία, η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, η βελτίωση των ακτινοθεραπευτικών μεθόδων καθώς και η βελτίωση της αποκατάστασης και της παρηγορητικής φροντίδας συμβάλλουν σε καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, οι εμμένουσες ανισότητες στην επιβίωση των νεοπλασμάτων σε λιγότερο εύπορες περιοχές παραμένουν σημαντικές. Υποδεικνύουν δε τις ανισότητες στην πρόσβαση και επομένως στην έγκαιρη διάγνωση, τη λειτουργία των υγειονομικών υπηρεσιών με σημαντικές ελλείψεις και

ως εκ τούτου δυσκολίες στην κατάλληλη θεραπεία. Τέλος, υποδεικνύουν ακόμα δυσχέρειες στην εφαρμογή των προτεινόμενων από τις μελέτες μέτρων πρόληψης. (37, 54)

4.1 Θνησιμότητα, επιβίωση και διαχρονικές τάσεις σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών

Οι παιδιατρικοί όγκοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αποτελούν την πρώτη αιτία θνησιμότητας σχετιζόμενη με τον καρκίνο στα παιδιά και οι βελτιώσεις στην επιβίωση υστερούν σε σχέση με άλλους παιδιατρικούς καρκίνους. Τα ποσοστά επιβίωσης ποικίλουν και σχετίζονται με τον ιστολογικό τύπο, την τοπογραφία του όγκου, και την ηλικία της διάγνωσης. Έτσι, παιδιά με υπερσκηνίδια χαμηλής κακοήθειας αστροκυττώματα, έπειτα από πλήρη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, υπολογίζεται να έχουν 5-ετή επιβίωση πάνω από 90% τόσο στην Αμερική όσο και την Ευρώπη, ενώ για τους ασθενείς με διάχυτα γλοιώματα εγκεφαλικού στελέχους η 5-ετής επιβίωση υπολογίζεται σε λιγότερο από 20%. Παιδιά μικρότερα του ενός έτους φαίνεται επίσης να αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, που παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη συνολική 5-ετή επιβίωση (περίπου 45%) σε σχέση με παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών. (40, 49) Για τις Ηνωμένες Πολιτείες, την περίοδο 2006-2010, η συνολική 5-ετής επιβίωση υπολογίζεται περίπου 73% σύμφωνα με τα δεδομένα της CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States). (37)

Στην Ευρώπη, η ανομοιογένεια της καταγραφής φαίνεται να είναι τόσο εκτεταμένη, που δυσχεραίνει τις διακρατικές συγκρίσεις. Αυτή η ανομοιογένεια θεωρήθηκε τόσο έντονη σε προηγούμενες μελέτες επιβίωσης συνολικά για τον παιδιατρικό καρκίνο στην περιοχή, ώστε χρειάστηκε να αποκλειστούν οι παιδιατρικοί όγκοι ΚΝΣ από την ανάλυση, προκειμένου να μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα για την επιβίωση του παιδικού καρκίνου. (55) Εντούτοις, προσπάθειες τόσο για την βελτίωση των καταγραφών όσο και για τη δημοσίευση των στοιχείων από ερευνητικές ομάδες γίνονται συνεχώς με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο αντικείμενο, ώστε τελικά να καταστεί δυνατή μια αξιόπιστη εκτίμηση της επιβίωσης των παιδιατρικών ασθενών με όγκους ΚΝΣ. (56) Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη (2000-2007) δημοσίευση της Eurocare-5

για 15.000 περιπτώσεις παιδιών (<15 ετών) από 71 αρχεία καταγραφής σε 27 χώρες της Ευρώπης, υπολογίζεται ότι η μέση 5ετής επιβίωση των παιδιατρικών κακοήθων όγκων στην Ευρώπη φθάνει το 57% και παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική ετερογένεια με διακύμανση από 38% στη Βουλγαρία ως 75% στη Φιλανδία. Η 5ετής επιβίωση των μη κακοήθων νεοπλασμάτων κυμαινόταν από 85% ως 100%, (μέση 94%). Αναλυτικά, τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα παρουσίαζαν 5-ετή επιβίωση 95% (Εύρος: 94-96%), ενώ οι αστροκυτταρικοί όγκοι συνολικά 80%, (Εύρος: 79-81%). Οι εμβρυονικοί όγκοι συνολικά παρουσίαζαν 5-ετή επιβίωση 57%, (Εύρος:55-59%), ενώ οι κακοήθεις μη περαιτέρω προσδιοριζόμενοι όγκοι 51% (Εύρος:46-56%). (56) Σε άλλη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας, για την επιβίωση του παιδικού καρκίνου συνολικά στην Ευρώπη κατά τα έτη 1999-2007, παρουσιάζεται η επιβίωση των όγκων ΚΝΣ σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους σημαντικά χαμηλότερη 48.3% (Εύρος:43.8%-52.7%). Επιπλέον σχολιάζονται σταθερά ποσοστά θνησιμότητας κατά τη διάρκεια αυτών των ετών στην περιοχή. Σε ό,τι αφορά τις βελτιώσεις της επιβίωσης στο χρόνο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από το 1999 ως το 2007. (56, 57) Σύμφωνα με άλλες πηγές και τα αποτελέσματα της ομάδας εργασίας Concord 3 (13) από 66814 παιδιά ηλικίας 0-14 ετών από 260 αρχεία καταγραφής σε 60 χώρες σε όλο τον κόσμο για την περίοδο 2000-2014, η 5-ετής προτυπωμένη κατά ηλικία επιβίωση υπολογίζεται να κυμαίνεται από 40-80%, με υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στη Δανία, Σλοβακία και Σουηδία, ακολουθούμενα από τον Καναδά και τις ΗΠΑ, Κόστα Ρίκα, Πουέρτο Ρίκο, Ιαπωνία και χώρες της Κεντρικής Ευρώπης. Χωρίς να παρουσιάζονται περαιτέρω αναλυτικά δεδομένα, αναφέρεται στη μελέτη ότι οι διαχρονικές τάσεις φαίνεται να είναι μάλλον αυξητικές παγκόσμια. (13)

Από τη βιβλιογραφία, υπογραμμίζεται η δυσκολία πραγματοποίησης διακρατικών συγκρίσεων για τους παιδιατρικούς όγκους του ΚΝΣ περισσότερο από άλλους παιδιατρικούς όγκους. Αυτό πιθανόν οφείλεται σε συστηματικά μεθοδολογικά προβλήματα, όπως η μη ολοκληρωμένη καταγραφή των μη κακοήθων όγκων, η λανθασμένη κατηγοριοποίηση σε περιπτώσεις έλλειψης παθολογοανατομικής εξέτασης, η έλλειψη συμφωνηθέντος καθολικά εφαρμοζόμενου συστήματος κατηγοριοποίησης, καθώς και ο ρόλος του ανθρώπινου παράγοντα στον καθορισμό του βαθμού της κακοήθειας. (56-59)

4.2 Θνησιμότητα, επιβίωση και διαχρονικές τάσεις σε έφηβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών

Αν και τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ήταν μέχρι πρόσφατα περιορισμένα, φαίνεται πλέον ότι ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στην προσπάθεια ερμηνείας των ξεχωριστών μοριακών, ιστολογικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών τους. Θεωρείται ότι η συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού παρουσιάζει γενικά χειρότερη επιβίωση όσο αναφορά τον καρκίνο συγκριτικά με τα παιδιά, και επιπλέον, μόνο μικρές βελτιώσεις σχετικά με την έκβαση της νόσου έχουν σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. (50, 60) Οι όγκοι ΚΝΣ αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θνησιμότητας από καρκίνο στην ομάδα αυτή σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα από την Αμερική. (Μέση ετήσια προσαρμοσμένη κατά ηλικία θνησιμότητα 0.96 ανά 100.000 περιπτώσεις). (45) Από την ίδια πηγή δεδομένων, υπολογίζεται η μέση 5ετής επιβίωση για κακοήθη νεοπλάσματα 68.3% για τη χρονική περίοδο 2011-2015. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση της επιβίωσης με την αύξηση της ηλικίας, καθώς επίσης καλύτερη επιβίωση για τις γυναίκες και για τους κατοίκους αστικών περιοχών. Η συνολική 5-ετής επιβίωση για μη κακοήθεις όγκους ΚΝΣ φάνηκε να είναι ελαφρά καλύτερη (97.9%) συγκριτικά με αυτήν των παιδιών 0-14 ετών (96.8%). Μόλις το 2016 δημοσιεύτηκαν δεδομένα επιβίωσης για την Ευρώπη από τη μελέτη Eurocare-5 για την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα για τη χρονική περίοδο 2000-2007. Από την εργασία αυτή υπολογίστηκε η συνολική 5ετής επιβίωση για κακοήθη νεοπλάσματα ήταν 56.8%, σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με αυτή της Αμερικής, ενώ σε συμφωνία ήταν οι παρατηρήσεις για καλύτερη επιβίωση στις γυναίκες και χειρότερη με την αύξηση της ηλικίας. Τέλος, συγκριτικά με προηγούμενες δημοσιεύσεις από το ίδιο πρόγραμμα (1999-2001) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης συνολικά. (45, 60)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ θεωρείται ότι εξελίσσονται από τη συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να είναι είτε κληρονομικές είτε να προκύψουν από την έκθεση σε επιβλαβείς για το DNA χημικούς, φυσικούς ή βιολογικούς παράγοντες. (4) Σε αντίθεση με τους όγκους ενηλίκων όπου οι μεταλλάξεις θεωρείται ότι συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ζωής, οι περισσότεροι παιδιατρικοί όγκοι θεωρούνται αποτέλεσμα τυχαίων γενετικών μεταλλάξεων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νευρογένεσης. Η ιονίζουσα ακτινοβολία (θεραπευτικά στο ΚΝΣ), η ανοσοκαταστολή λόγω χημειοθεραπείας και ορισμένα κληρονομικά γενετικά σύνδρομα είναι οι μόνοι παράγοντες που μέχρι σήμερα φαίνεται να σχετίζονται επιβεβαιωμένα με τον κίνδυνο εμφάνισης όγκου του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία. (61) Οι παράγοντες κινδύνου για τους εφήβους και νέους ενήλικες φαίνεται να είναι οι ίδιοι με αυτούς των παιδιών.

5.1 Γενετικοί και δημογραφικοί παράγοντες

Κληρονομικά Σύνδρομα σχετιζόμενα με όγκους του ΚΝΣ

Το πιο συχνό γενετικό σύνδρομο που σχετίζεται με όγκους του ΚΝΣ είναι η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1, νόσος Von Recklinghausen). Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται κλινικά από την ύπαρξη ”cafe-au-lait” κηλίδων και την παρουσία πολλαπλών νευρινωμάτων, αμαρτωμάτων της ίριδας και γλοιώματων, κυρίως του οπτικού νεύρου (5-15% των ασθενών). (62) Το γονίδιο NF1 είναι χαρτογραφημένο στο χρωμόσωμα 17q11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροϊνωμίνη, μια πρωτεΐνη που εκφράζεται ευρέως σε όλους σχεδόν τους ιστούς παρουσιάζοντας υψηλότερα επίπεδα έκφρασης κυρίως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η νευροϊνωμίνη θεωρείται ότι ρυθμίζει πολλές ενδοκυττάριες διαδικασίες στις οποίες περιλαμβάνεται η ενεργοποίηση της GTPάσης Ras, ελέγχοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και έχοντας ογκοκατασταλτική δράση. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 500 μεταλλάξεις του γονιδίου NF1. Ο επιπολασμός του συνδρόμου υπολογίζεται στο 1 ανά 3000, χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων εθνοτικών ομάδων. (63)

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 2, (NF-2) είναι επίσης ένα αυτοσωμικά επικρατούν κληρονομούμενο γενετικό σύνδρομο, το οποίο συνδέεται με ένα γονίδιο χαρτογραφημένο στο χρωμόσωμα 22q12, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μερλίνη, η οποία είναι μια κυταρροσκελετική πρωτεΐνη. Θεωρείται ότι τόσο η πρωτεΐνη μερλίνη όπως και η πρωτεΐνη νευροϊνωμίνη, αποτελούν ογκοκατασταλτικούς μηχανισμούς, και έτσι η απώλεια της λειτουργίας τους προηγείται της ανάπτυξης του συνδρόμου. (64)

Το σύνδρομο Von Hippel-Lindau (VHL) είναι ένα αυτοσωμικά επικρατές κληρονομούμενο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αιμαγγειοβλαστώματα τόσο στο ΚΝΣ όσο και σε άλλες περιοχές. Το υπεύθυνο γονίδιο έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 3p25.26, ενώ σποραδικές μεταλλάξεις σε αυτή την περιοχή έχουν βρεθεί σε ως και 40 % μη VHL – αιμαγγειοβλαστωμάτων. (65)

Η οζώδης σκλήρυνση είναι ένα ακόμη αυτοσωμικά επικρατές κληρονομούμενο σύνδρομο που σχετίζεται με όγκους του ΚΝΣ. Παρουσιάζει υψηλή διεισδυτικότητα και χαρακτηρίζεται από την παρουσία αμαρτωμάτων σε διάφορα συστήματα. Συνήθως ταυτοποιούνται μεταλλάξεις στους γονιδιακούς τόπους TSC1 και TSC2 στα χρωμοσώματα 9q34 και 16p13 αντίστοιχα, χωρίς να εξαιρούνται και σποραδικές μεταλλάξεις. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος όγκου του ΚΝΣ σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση είναι το υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα. (66)

Το σύνδρομο Li-Fraumeni οφείλεται σε μετάλλαξη του κατασταλτικού γονιδίου TP53 στο χρωμόσωμα 17p13 που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Το σπάνιο αυτό σύνδρομο προδιαθέτει σε διάφορα νεοπλάσματα όπως γλοιώματα, σαρκώματα, καρκίνο του στήθους με υψηλότερη επίπτωση αφενός στην παιδική ηλικία, και αφετέρου στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία ζωής. (67)

Άλλα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την παρουσία όγκων του ΚΝΣ είναι το Turcot, ένα σπάνιο αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο που σχετίζεται με την εμφάνιση μυελοβλαστωμάτων και αδενωμάτων του παχέος εντέρου, αλλά και το σύνδρομο βασικοκυτταρικών σπίλων ή σύνδρομο Gorlin.

Οικογενειακό αναμνηστικό και γενετικοί πολυμορφισμοί

Εκτός από τα αναγνωρισμένα κληρονομούμενα σύνδρομα, συσσώρευση περιστατικών όγκων ΚΝΣ ορισμένων ιστολογικών τύπων, παρατηρείται σε κάποιες

οικογένειες και κυρίως σε πρώτου βαθμού συγγενείς. Αν και μια ασθένεια που επηρεάζει γενιές σε μια οικογένεια μπορεί να υποδηλώσει μια γενετική αιτιολογία, υποστηρίζεται από ορισμένους ερευνητές ότι έκθεση της οικογένειας στους κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί επίσης να επηρεάσει την ανάπτυξη της νόσου. Οι αναφερόμενοι στη βιβλιογραφία σχετικοί κίνδυνοι ανάπτυξης όγκων ΚΝΣ μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας κυμαίνονται από περίπου 1 ως 10. (4) Τα πρότυπα κληρονομικότητας που προτείνονται είναι πολυπαραγοντικά και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστούν διεξοδικά. (37) Γενετικοί πολυμορφισμοί σε συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια (επιδιόρθωση του DNA, γονίδια ανοσολογικής λειτουργίας) έχουν μελετηθεί στην παθογένεση διαφόρων όγκων, κυρίως των γλοιωμάτων. Η συσχέτιση μεταξύ χημικών καρκινογόνων και όγκων του εγκεφάλου σε πειραματικά μοντέλα εγείρουν υποψίες για εμπλεκόμενους γενετικούς πολυμορφισμούς σε θέσεις του γονιδιώματος που κωδικοποιούν για το κυτόχρωμα P450 (CYP450) και την τρανσφεράση S της γλουταθειόνης (GST). (68) Επιπλέον, μεταλλάξεις και απώλεια της ετεροζυγωτικότητας σε συγκεκριμένα γνωστά ογκοκατασταλτικά ή ογκογόνα γονίδια (TP53, EGFR) υποδεικνύουν τη γενετική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένων όγκων. (37) Παρόλα αυτά μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν καταλήγουν σε ασφαλή συμπεράσματα και ως εκ τούτου απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σύμφωνα με την βιβλιογραφία. (69)

Γονική ηλικία

Η γονική ηλικία κατά τη γέννηση του απογόνου πιθανόν λειτουργεί σαν δείκτης για κληρονομικές μεταλλάξεις στα γηρασμένα γεννητικά κύτταρα. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, αναφέρεται ότι τόσο η πατρική όσο και η μητρική ηλικία (>40 έτη) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασμάτων του ΚΝΣ στους απογόνους. (70-72) Το εύρημα αυτό διαπιστώνεται αποκλειστικά για δύο ιστολογικούς τύπους, και συγκεκριμένα τα αστροκυττώματα και τα επενδυμώματα. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται μάλιστα να είναι πιο ισχυρή για τα παιδιά μικρότερων ηλικιών. (73)

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Κάποιες μελέτες σχετίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης όγκων ΚΝΣ στους ενήλικες με τη διαμονή σε ανεπτυγμένες βιομηχανοποιημένες περιοχές και γενικά καλύτερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τα συμπεράσματα όμως δεν θεωρούνται

ασφαλή προς το παρόν. (74, 75) Ασθενή μέχρι στιγμής ευρήματα διαπιστώνονται για την ανάπτυξη όγκων σε παιδιά σε σχέση με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των γονέων και συνιστάται περαιτέρω διερεύνηση. (76)

5.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ιονίζουσα ακτινοβολία

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία προερχόμενη είτε από θεραπευτική ακτινοθεραπεία είτε από την ακτινοβολία που προέρχεται από την ρίψη ατομικής βόμβας, όπως μελετήθηκε σε επιζώντες, αποτελεί έναν τεκμηριωμένο περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη όγκου τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Η σχέση θεωρείται δοσοεξαρτώμενη, ενώ η ανάπτυξη ενός όγκου μπορεί να επέλθει και πολύ αργότερα, ακόμη και 9 χρόνια μετά από την έκθεση στην ακτινοβολία. (77) Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία για διαγνωστικούς σκοπούς είναι ουσιαστικά χαμηλή και κατά συνέπεια η συσχέτιση με την ανάπτυξη όγκων του ΚΝΣ δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. (37)

Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, ραδιοσυχνότητες και κινητά τηλέφωνα

Μια ασθενής συσχέτιση μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και της ανάπτυξης όγκων του εγκέφαλου έχει παρατηρηθεί σε κάποιες μελέτες (78), ενώ σε άλλες δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση. Προς το παρόν θεωρείται ότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να υποστηριχθεί μια αιτιολογική συσχέτιση. Παράλληλα, ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον συγκεντρώνει η πιθανή συσχέτιση της ανάπτυξης συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων όγκων εγκεφάλου με την έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μέσω της χρήσης κινητών τηλεφώνων. Η ευρεία χρήση της κινητής τηλεφωνίας τις τελευταίες δεκαετίες έχει, όπως αναμενόταν, εγείρει ανησυχίες, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια σταθερή συσχέτιση. (79, 80) Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με την IARC από το Μάιο του 2011 η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία κατατάσσεται ως πιθανώς καρκινογόνος παράγοντας για τον άνθρωπο (κατηγορία 2β). Θεωρείται παρόλα αυτά ότι τα δεδομένα που έχουμε έως τώρα δεν υποστηρίζουν κάποιου είδους αιτιολογική συσχέτιση, αναμένονται όμως αποτελέσματα από μεγάλες πολυκεντρικές

μελέτες. (81) Μέρος της διερεύνησης της συγκεκριμένης ερευνητικής υπόθεσης εκπληρώνεται άλλωστε και μέσω της παρούσας διδακτορικής διατριβής με τη συμμετοχή στις ερευνητικές δραστηριότητες της διεθνούς μελέτης ”Mobi-kids”. (11) Στόχος της μελέτης είναι να εκτιμηθούν οι συσχετίσεις της έκθεσης σε ραδιοσυχνότητες από κινητά τηλέφωνα και άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου με την ανάπτυξη πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, σε περιόδους ενδεχομένως μεγαλύτερης ευαισθησίας του νευρικού ιστού στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και συγκεκριμένα σε άτομα ηλικίας 10-24 ετών.

Έκθεση σε χημικές ουσίες

Επιδημιολογικές μελέτες τεκμηριώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γλοιώματος σχετιζόμενο με επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες όπως αρσενικό, υδράργυρο, προϊόντα πετρελαίου, μόλυβδο, πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες και εντομοκτόνα. (75, 82)

Γονική επαγγελματική απασχόληση

Άλλες επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της γονεϊκής απασχόλησης και του κινδύνου ανάπτυξης όγκου του ΚΝΣ στους απογόνους. Η εργασία στη χημική βιομηχανία, στην αυτοκινητοβιομηχανία, η απασχόληση σε γεωργικές εργασίες, αλλά ακόμη και η πατρική επαγγελματική έκθεση σε αρωματικούς πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες και πριν από τη σύλληψη του απόγονου, φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γλοιωμάτων και άλλων όγκων του ΚΝΣ. (83, 84)

Γονική διατροφή, κατανάλωση αλκοόλ και φαρμάκων και κάπνισμα

Σε αρκετές μελέτες φαίνεται να σχετίζεται η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όγκων του ΚΝΣ στον απόγονο, και συγκεκριμένα γλοιωμάτων. (85-87) Αντίθετα, η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών καθώς και η λήψη βιταμίνης C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο. (85, 88) Είναι κοινώς παραδεκτό ότι η λήψη αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί τοξικό παράγοντα για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος του εμβρύου, ωστόσο μέχρις στιγμής δεν έχει βρεθεί κάποια θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη όγκου ΚΝΣ. (89, 90) Η σχέση του καπνίσματος από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων όγκων ΚΝΣ στους απογόνους. (91) Τέλος, σε αρκετές μέλετες εξετάστηκε η σχέση της λήψης φαρμάκων πχ βαρβιτουρικά, αντιεπιληπτικά, αντιισταμινικά, αντιυπερτασικά, ορμόνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετικά με την ανάπτυξη όγκου ΚΝΣ στους απογόνους. Τα ευρήματα μέχρι στιγμής θεωρούνται ασθενή. (92)

Αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων

Οι περισσότερες μελέτες μέχρι στιγμής εξετάζουν ξεχωριστά τους γενετικούς από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στην ανάπτυξη του παιδικού καρκίνου. Ωστόσο, κάποιοι μελετητές έχουν εξετάσει την αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών σε παιδιατρικές κακοήθειες όπως η λευχαιμία. (93) Παρόμοιες μελέτες που να αφορούν τους παιδιατρικούς όγκους ΚΝΣ δεν έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα.

5.3 Ατομικό Ιατρικό Αναμνηστικό

Τραύμα κεφαλής

Αναφορές περιστατικών υποστηρίζουν τη συσχέτιση τραύματος με την ανάπτυξη κυρίως μηνιγγιώματος. Επιδημιολογικές μελέτες επίσης δείχνουν μία ασθενή και ασυνεχή σχέση μεταξύ του τραύματος είτε στην περιγεννητική περίοδο, είτε στην παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή με την ανάπτυξη όγκου του ΚΝΣ. (94, 95)

Αλλεργίες, λοιμώξεις και ο ρόλος της ανοσολογικής απάντησης

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης γλοιώματος και αναμνηστικού αλλεργίας ή αλλεργικών καταστάσεων όπως άσθμα ή έκζεμα. (96) Η αυξημένη επίπτωση κοινών λοιμώξεων από το ατομικό αναμνηστικό φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη γλοιώματος. (97)

Σε ό,τι αφορά τον ιό SV40 του πιθήκου, ο οποίος ιατρογενώς εισήχθη στον ανθρώπινο πληθυσμό κατά την παραγωγή εμβολίων πολυομυελίτιδας μεταξύ των ετών 1955 και 1962, παρά τις αρχικές ανησυχίες, σήμερα και έπειτα από πολυάριθμες και μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταξύ των εμβολιασμένων ατόμων. (98)

Περιγεννητικά χαρακτηριστικά

Το αυξημένο βάρος γέννησης έχει εξετασθεί από διάφορες μελέτες σαν πιθανός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης όγκου ΚΝΣ κατά την παιδική ηλικία. Σύμφωνα με την πρόσφατη μετά-ανάλυση μας όπου εξετάσαμε περιγεννητικά χαρακτηριστικά από συνολικά 41 μελέτες το αυξημένο βάρος κατά τη γέννηση (> 4000 g) φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη αστροκυττώματων και εμβρυονικών όγκων ΚΝΣ στα παιδιά. Ομοίως υψηλότερος κίνδυνος βρέθηκε και για τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά. (99)

Περίοδος γέννησης

Αρκετές μελέτες έχουν ακόμα εξετάσει τα πρότυπα εποχικότητας στη γέννηση σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκων ΚΝΣ τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Θεωρείται ότι, ανάλογα με την εποχή γέννησης, θα μπορούσαν έμμεσα να προσδιοριστούν πιθανοί εξωτερικοί παράγοντες κίνδυνου. Ωστόσο, στην πιο πρόσφατη μετά-ανάλυση διαπιστώνονται μεθοδολογικές αδυναμίες για την εκτίμηση της συσχέτισης και προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση της υπόθεσης λαμβάνοντας υπόψιν και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. (100)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ Η NARECHEM-ST

6.1. Τα σύγχρονα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων και ο ρόλος τους στην έρευνα και στον έλεγχο του καρκίνου

Τα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων αποτελούν οργανωμένα συστήματα συλλογής, αποθήκευσης, ανάκτησης, ανάλυσης και παροχής στοιχείων σχετικά με άτομα που πάσχουν από καρκίνο. Η συλλογή δεδομένων αφορά όλες τις νέες περιπτώσεις καρκίνου που εμφανίζονται σε έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό, π.χ. ο πληθυσμός που κατοικεί σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή για μία ορισμένη χρονική περίοδο. (101)

Συνοπτικά, οι λειτουργίες ενός κλασικού αρχείου καταγραφής νεοπλασμάτων που βασίζεται στο γενικό πληθυσμό είναι:

(1) Η περιγραφή της έκτασης και της φύσης του καρκίνου συνολικά και κατά υπότυπο στην κοινότητα.

(2) Η χρήση των στοιχείων για τη διεξαγωγή διακρατικών μελετών και διαχρονικών συγκρίσεων της επίπτωσης και της επιβίωσης από καρκίνο.

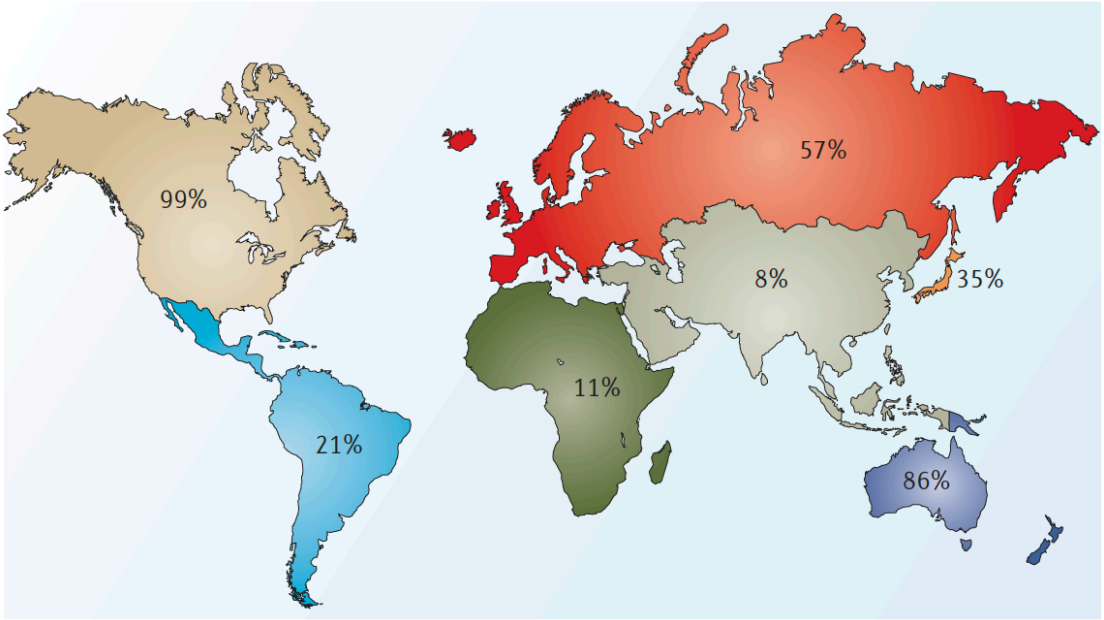
(3) Η παρακολούθηση και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων παρεμβάσεων για τον έλεγχο του καρκίνου. (102)

Επιπλέον, τα σύγχρονα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων με μεγάλη πληθυσμιακή κάλυψη παρέχουν τα απαραίτητα δεδομένα για διερεύνηση βασικών αιτιολογικών υποθέσεων και δίνουν τη δυνατότητα προγραμματισμού και αξιολόγησης προγραμμάτων πρόληψης, θεραπείας, και επισήμανσης άμεσων ή και μακροχρονίων επιπλοκών του καρκίνου. (103, 104)

Ιστορικά, οι πρώτες οργανωμένες προσπάθειες για την καταγραφή περιπτώσεων ασθενών με καρκίνο σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό ξεκίνησαν στην Ευρώπη στις αρχές του 1900, ενώ το πρώτο επίσημο αρχείο καταγραφής θεωρείται ότι ιδρύθηκε

στο Αμβούργο της Γερμανίας το 1926. (102) Σήμερα, θεωρείται ότι τα αρχεία καταγραφής καλύπτουν συνολικά το 21% του παγκόσμιου πληθυσμού με μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις ηπείρους όπως φαίνεται στο γράφημα 5 που ακολουθεί. (105)

Γράφημα 5: Κατανομή της κάλυψης του πληθυσμού (επί τοις εκατό) ανά περιοχή από Αρχεία Νεοπλασμάτων. Ο χάρτης περιλαμβάνει όλα τα αρχεία-μέλη της IACR (International Association of Cancer Registries, WHO) μέχρι το 2006. (Πηγή: The evolution of the population-based cancer registry, D.M. Parkin)



Στις περιγραφικές μελέτες δεδομένα από τα μητρώα καταγραφής νεοπλασμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εξεταστούν διαφορές στην επίπτωση ή την επιβίωση σχετιζόμενες με μεταβλητές όπως ο τόπος (πχ τόπος γέννησης ή κατοικίας), ο χρόνος και τα ατομικά χαρακτηριστικά (φύλο, φυλή). Τέτοιες περιγραφικές μελέτες μπορούν να παρέχουν επιπλέον ενδείξεις για την αιτιολογία των νεοπλασμάτων και μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία ”ερευνητικών υποθέσεων”. Η συνεχής συλλογή στατιστικών στοιχείων σχετικά με την εμφάνιση και την έκβαση του καρκίνου αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα και για την επιδημιολογική παρακολούθησή του. Οι σύγχρονες μελέτες περιλαμβάνοντας και στοιχεία σχετικά με την επικράτηση αιτιολογικών ή προληπτικών παραγόντων στον υπό εξέταση και καταγραφή πληθυσμό βοηθούν όχι μόνο στην εντόπιση αυτών των παραγόντων αλλά και στην παρακολούθηση τους στα προγράμματα πρόληψης και διαλογής. (106) Δεδομένα από τα αρχεία νεοπλασμάτων μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σαν

πηγή για τον υπολογισμό της επίπτωσης σε περιβαλλοντικές μελέτες. (105) Επιπλέον, καθώς ένα μητρώο καρκίνου καταγράφει όλες τις περιπτώσεις καρκίνου στον πληθυσμό, θεωρείται μια αμερόληπτη πηγή άντλησης ασθενών σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Ωστόσο, πρακτικά, η καταγραφή των περιστατικών στα μητρώα νεοπλασμάτων ολοκληρώνεται αρκετά χρόνια μετά την ημερομηνία του συμβάντος, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη τόσο η εντόπιση των ίδιων των ασθενών αλλά και η διαλογή των μαρτύρων από τον γενικό πληθυσμό. (107) Μία άλλη εφαρμογή των μητρώων καταγραφής νεοπλασμάτων στην έρευνα είναι μέσω των μελετών για κίνδυνο ανάπτυξης δευτερευόντων καρκίνων (είτε σε συσχέτιση με τον πρωτοπαθή καρκίνο είτε σε συσχέτιση με την θεραπεία που έλαβαν). (108)

Θεμελιώδης θεωρείται ο ρόλος των αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων στον ”έλεγχο του καρκίνου”. Ο όρος περιλαμβάνει όλα τα στοιχεία της πρόληψης, της έγκαιρης ανίχνευσης, της θεραπείας, της αποκατάστασης ή της παρηγορητικής θεραπείας. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, συνιστάται οι δραστηριότητες και παρεμβάσεις για τον ”έλεγχο του καρκίνου” να οργανώνονται σε εθνικό επίπεδο ενώ τονίζεται ο θεμελιώδης ρόλος των αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων, καθώς δεδομένα από αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πληθώρα πεδίων, όπως αιτιολογικές έρευνες στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη και στο σχεδιασμό της υγειονομικής περίθαλψης. (106) Συγκεκριμένα, τα αρχεία νεοπλασμάτων είναι ο μοναδικός φορέας που μπορεί να παρέχει ακριβείς πληροφορίες σε σχέση με το μέγεθος του φορτίου του καρκίνου και έτσι μπορούν να συμβάλλουν στον καθορισμό προτεραιοτήτων και στον προγραμματισμό παρεμβάσεων για υγειονομική περίθαλψη. (109) Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των προληπτικών παρεμβάσεων κατά του καρκίνου αξιολογείται κυρίως μέσω της σύγκρισης των παρατηρούμενων έναντι των αναμενόμενων ποσοστών επίπτωσης. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την αξιολόγηση της επιτυχίας των παρεμβάσεων π.χ. κατά του καρκίνου του πνεύμονα. (110) Μία άλλη προσέγγιση αποτελεί η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ενός νεοπλάσματος σε περιοχές με ή χωρίς προγράμματα πρόληψης. (111, 112) Δεδομένα από τα μητρώα νεοπλασμάτων χρησιμοποιούνται κατεξοχήν για την αξιολόγηση και παρακολούθηση προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. (113) Η αποτελεσματικότητα αυτών των προγραμμάτων μπορεί να αξιολογηθεί σωστά με τον προσδιορισμό της μείωσης της θνησιμότητας (ή της μείωσης της επίπτωσης πχ για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας) που επιτεύχθηκε. Τέλος, η ανάλυση και

δημοσίευση δεδομένων επιβίωσης αντλούμενων από τα μητρώα νεοπλασμάτων αξιολογεί την παροχή υγειονομικής φροντίδας στην υπό εξέταση περιοχή.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Ο σύγχρονος ρόλος των αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων περιλαμβάνει την καταγραφή και παρακολούθηση παραγόντων που πιθανόν να επηρεάζουν το αποτέλεσμα, την επιβίωση και ποιότητα ζωής, καθώς και μεταβλητών σχετικών με τη φύση και την ποιότητα της περίθαλψης που έλαβε ο ασθενής. Έτσι, οι καταγραφές των αρχείων νεοπλασμάτων κρίνονται απαραίτητες καθώς τα ηλεκτρονικά δεδομένα τους σε πολλές αναπτυγμένες χώρες μπορούν να διασυνδεθούν με εκείνα άλλων βάσεων και να συμβάλλουν στη διενέργεια μελετών με ελάχιστο κόστος. Επίσης συνεχείς είναι οι προσπάθειες για βελτίωση του περιεχομένου της καταγραφής με αναλυτικότερα κλινικά και βιολογικά δεδομένα καθώς και πληροφορίες από την κλινική πορεία και τη διαχρονική παρακολούθηση του ασθενούς. (114) Η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών και εφαρμογών θεωρείται απαραίτητη για την ενσωμάτωση όλη της πληροφορίας. (115) Από την άλλη πλευρά, συνεχείς είναι οι προκλήσεις για ορισμένα τοπικά ή Εθνικά Αρχεία Καταγραφής αναφορικά με συνήθη θέματα, όπως η πληρότητα της πληθυσμιακής κάλυψης, η ποιότητα της καταγραφής καθώς και η ανάγκη συνεχιζόμενης εκπαίδευσης του προσωπικού στην αλλαγή κωδικοποιήσεων. Τέλος, ταυτόχρονα με την ταχύρρυθμη εξέλιξη προκύπτουν και νέα ηθικά διλήμματα που αφορούν την προστασία των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων και την απρόσκοπτη διαχρονική χρήση τους. Στο πλαίσιο αυτό, δημοσιεύτηκε και πλέον είναι σε εφαρμογή ο νέος νομοθετικός κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης 679/2016 (116) «για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της οδηγίας 95/46/ΕΚ». Η νέα αυτή οδηγία, εγείρει έντονες συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα, που αφενός αναγνωρίζει το έννομο και θεμελιώδες δικαίωμα της προστασίας της ιδιωτικότητας του ατόμου, παράλληλα όμως θεωρεί απαραίτητη τη δυνατότητα έρευνας στη δημόσια υγεία. Ο νέος Νόμος 679/2016 με την διατύπωσή του βάζει εμπόδια, κυρίως στην επεξεργασία και διάδοση των στοιχείων, γεγονός που τελικά δεν εξυπηρετεί ούτε το άτομο ούτε την κοινωνία. (117, 118) Συνοψίζοντας, από τη συλλογή των στοιχείων μέχρι την περαιτέρω ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτείται η συνεργασία πολλών επιστημονικών ειδικοτήτων και όχι μόνο επαγγελματιών υγείας, έτσι ώστε η έρευνα

που διεξάγεται μέσω των δεδομένων των αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων να προσανατολίζεται στις ανάγκες και απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής, των ίδιων των ασθενών αλλά και της κοινωνίας γενικά.

6.2 Η ανάπτυξη του Πανελληνίου Αρχείου Καταγραφής Παιδικών (0-14 έτη) Όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Το Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών και Συμπαγών όγκων (NARECHEM-ST) αποτελεί την πληρέστερη και ποιοτικά επαρκή βάση καταγραφής για πέντε παιδικές κακοήθειες. Είναι το αποτέλεσμα διαχρονικής συνεργασίας του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με την Ελληνική Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας και Επιστημονική Υπεύθυνη την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Ε. Πετρίδου.

Η έναρξη της λειτουργίας του έγινε σε πειραματική φάση στις αρχές της δεκαετίας του 1980, όταν ξεκίνησε η συλλογή και καταγραφή πληροφοριών για περιορισμένο αριθμό μεταβλητών σε περιπτώσεις παιδιών με λευχαιμία ή λέμφωμα. Κατά τη διάρκεια των ετών 1993-1994, στο πλαίσιο προγράμματος χρηματοδοτούμενου από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη συσχέτιση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής λευχαιμίας, διεξήχθη η πρώτη έρευνα ασθενών-μαρτύρων στην Ελλάδα με λεπτομερείς συνεντεύξεις για πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

Από το 1996 και έπειτα, στο Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies, NARECHEM) επιτεύχθηκε η συλλογή υψηλής ποιότητας δεδομένων για όλες τις περιπτώσεις παιδιατρικών αιματολογικών κακοηθειών με ενεργητική καταγραφή μέσα από ένα αξιόπιστο δίκτυο συνεργατών σε όλη την Ελλάδα. Το δίκτυο περιλάμβανε αρχικά 6 και στη συνέχεια και το 7ο παιδο-ογκολογικό τμήμα της χώρας: 1. Τμήμα Παιδιατρικής ”Αιματολογίας-Ογκολογίας”, Νοσοκομείο Παίδων ” Π. & Α. Κυριακού”, 2. Μονάδα Αιματολογίας-ογκολογίας, Α’ Παιδιατρική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 3. Τμήμα Παιδιατρικής ”Αιματολογίας-Ογκολογίας”, Νοσοκομείο Παίδων ‘’ Αγία Σοφία’’, 4. Τμήμα Παιδιατρικής ”Αιματολογίας-Ογκολογίας”, Νοσοκομείο Παίδων, ”Ιπποκράτειο” Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, 5. 2η Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, 6. Τμήμα Παιδιατρικής ”Αιματολογίας-Ογκολογίας”, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 7. Ογκολογικό Παιδιατρικό Κέντρο ” Μητέρα” (από

01/01/2014). Συστηματική επικοινωνία, από το εκπαιδευμένο προσωπικό του αρχείου καταγραφής, πραγματοποιείται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα, μέσω τηλεφώνου ή με επιτόπια επίσκεψη στην αντίστοιχη κλινική.

Η βάση δεδομένων περιλαμβάνει πληροφορίες για περίπου 500 μεταβλητές, που προέρχονται από προσωπικές συνεντεύξεις με τους ασθενείς ή/και τους κηδεμόνες τους, καθώς και συλλογή βιολογικών δειγμάτων, κλινικών δεδομένων και δεδομένων επιβίωσης σε συνεργασία με τους θεράποντες ιατρούς (διαθέσιμα για την πλειονότητα των περιπτώσεων που έχουν καταγραφεί). Διαδοχικά προστίθενται πληροφορίες για αρκετές κλινικό- εργαστηριακές μεταβλητές (διαγνωστικοί υπότυποι, ανοσοφαινότυποι, κυτταρογενετικά δεδομένα). Στο πλαίσιο της εξέλιξης του σε σύγχρονο αρχείο καταγραφής , αναπτύχθηκαν ειδικές φόρμες και έχει αρχίσει σε συνεργασία με τους θεράποντες αιματολόγους, η περαιτέρω καταγραφή δεδομένων για τις εφαρμοζόμενες θεραπείες καθώς και στοιχεία μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, επιβίωσης και ποιότητας ζωής. Δοκιμαστικά και σε συνεργασία με τους περισσότερους θεράποντες ιατρούς έχει επίσης δοκιμαστεί, η συλλογή πληροφοριών για ιστορικό μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ανάπτυξης άλλων κακοήθων νεοπλασμάτων ή καθυστερημένων υποτροπών ή και πιθανών παρενεργειών της θεραπείας.

Από τον Αύγουστο του 2009, έπειτα από εντατική προετοιμασία του προσωπικού η καταγραφή των παιδιατρικών νεοπλασμάτων επεκτάθηκε στους όγκους του ΚΝΣ, την δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια της παιδικής ηλικίας. Το εγχείρημα αυτό ξεκίνησε στο πλαίσιο της συμμετοχής του Εργαστηρίου στη διεθνή μελέτη Mobi-kids με υπεύθυνη την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Ε. Πετρίδου. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, απαιτείται διεξαγωγή πανελλήνιας εμβέλειας μελέτης ασθενών-μαρτύρων που στοχεύει να αποτιμήσει τις συσχετίσεις της έκθεσης σε ραδιοσυχνότητες από τα κινητά τηλέφωνα και άλλους παράγοντες κινδύνου με την ανάπτυξη όγκων του ΚΝΣ σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες, ηλικίας 10-24 ετών. Το υπάρχον λειτουργικό και αξιόπιστο δίκτυο συνεργασίας απαιτούσε όμως διεύρυνση σε νέες ειδικότητες που καλύπτουν τόσο παιδιά όσο και νέους ενήλικες με διάγνωση νέας περίπτωσης όγκου εγκεφάλου. Η επικοινωνία για την ανάπτυξη του διευρυμένου δικτύου ξεκίνησε αρχικά με 49 τμήματα (Νευρολογικά, Νευροχειρουργικά, Ογκολογικά, Ακτινολογικά/ Ακτινοδιαγνωστικά/Παθολογοανατομικά και Χειρουργικά για τη συλλογή των μαρτύρων) σε όλη την Ελλάδα. Τα τμήματα που κατέγραφαν τις νέες περιπτώσεις

αναμένονταν στη συνέχεια να συμμετέχουν και στη συμπλήρωση της φόρμας της θεραπευτικής αγωγής που ακολούθησαν οι ασθενείς. Ειδικότερα, για τη συλλογή των περιστατικών της μελέτης Mobi-kids συμμετείχαν 17 τμήματα ενηλίκων και παιδιών, μέσω των οποίων έγινε ο εντοπισμός των νέων περιπτώσεων και ο ποιοτικός έλεγχος της πληροφορίας (Νευροχειρουργική Κλινική ”Άγιος Λουκάς”, ΤΑΟ Νοσοκομείο Παίδων ”Αγία Σοφία” Παιδοογκολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ Παιδοογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων ” Π. & Α. Κυριακού” Παιδοογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων ”Αγία Σοφία ” ΚΕΘ Παιδοογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων ”Αγία Σοφία”, Νευροχειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ Νοσοκομείο ”Αττικό” Νευροχειρουργική Κλινική Β, Νοσοκομείο ”Ερρίκος Ντυνάν” Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο ” Γ. Γεννηματάς” Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Νευροχειρουργική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παιδοογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Παιδοογκολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο ”Μητέρα” Παιδοογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο ”Μητέρα” Νευροχειρουργική Κλινική, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών ”Υγεία”). Τα κέντρα αυτά παρείχαν πληροφορίες για περιστατικά ηλικίας 0-24 ετών μέχρι και την ολοκλήρωση της μελέτης για την Ελλάδα τον Μάιο του 2015. Οι θεράποντες ιατροί παρείχαν κλινικά δεδομένα καθώς και δεδομένα επιβίωσης.

Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος Mobi-kids, η συνεργασία και η καταγραφή των περιστατικών συνεχίστηκε μόνον για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0-14 ετών. Τα κέντρα που συνεχίζουν τη συνεργασία παρέχοντας περιστατικά και ως εκ τούτου ουσιαστικά αποτελούν το δίκτυο συνεργατών της βάσης καταγραφής μέχρι και σήμερα είναι: Νευροχειρουργική κλινική Νοσοκομείο Παίδων ”Αγία Σοφία”, Νευροχειρουργική κλινική Άγιος Λουκάς, Νευροχειρουργική κλινική Νοσοκομείο Γεννηματάς, Παιδοογκολογική κλινική Νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού, Παιδοογκολογική κλινική Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παιδοογκολογική κλινική, ΚΕΘ Παιδοογκολογική κλινική Αγία Σοφία, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Νευροχειρουργική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Παιδοογκολογική κλινική, Νοσοκομείο Μητέρα Νευροχειρουργική κλινική, Νοσοκομείο Μητέρα Παιδοογκολογική κλινική,

ΤΑΟ Αγία Σοφία Παιδοογκολογική Κλινική. Η επικοινωνία με τους θεράποντες ογκολόγους πραγματοποιείται καθημερινά για τα κέντρα της Αθήνας, είτε τηλεφωνικά είτε με επίσκεψη στα κέντρα, και τηλεφωνικά τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τα κέντρα της περιφέρειας. Συμπληρωματικά διεξάγεται, ετήσιος ποιοτικός έλεγχος των αρχείων καταγραφής ασθενών τόσο των κλινικών όσο και των εξωτερικών ιατρείων των συνεργαζόμενων τμημάτων. Σημαντικές συμπληρωματικές πηγές δεδομένων είναι τα Παθολογοανατομικά και Ακτινολογικά Εργαστήρια, μέσω των οποίων διεξάγεται ο έλεγχος πληρότητας.

6.3 Η ανάπτυξη του Δικτύου Αρχείων Νεοπλασμάτων χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (SEE): χρήσεις δεδομένων

Οι διεργασίες ανάπτυξης του Δικτύου Αρχείων Νεοπλασμάτων χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (ΝΑΕ) ξεκίνησαν αρχικά σαν αποτέλεσμα ζυμώσεων στα πλαίσια του προγράμματος EUROCOURSE. (119) Το πρόγραμμα, χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και έχει σαν βασικό στόχο τη βελτίωση της ανάπτυξης και της χρήσης των Αρχείων Καταγραφής Νεοπλασμάτων σε ολόκληρη την Ευρώπη μέσω της ανταλλαγής πληροφοριών και της συγκριτικής τους αξιολόγησης. Διαπιστώθηκε τότε, ότι η περιοχή της ΝΑΕ υστερούσε στην καταγραφή των νεοπλασμάτων όσον αφορά την πληθυσμιακή κάλυψη. Επιπλέον, στις αρχές της δεκαετίας του 2000, συμπεριλήφθηκαν στην Ευρωπαϊκή Ένωση 6 νέα κράτη-μέλη από την περιοχή αυτή. Στις πρώτες μελέτες του προγράμματος εντοπίσθηκαν ορισμένα ανησυχητικά στοιχεία, όπως η βαθμιαία αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας καρκίνων που σχετίζονται με τον καπνό, καθώς και αύξηση της θνησιμότητας καρκίνων που μπορούν να ανιχνευθούν με προσυμπτωματικά προγράμματα ελέγχου. Η επίσης ανησυχητική διαπίστωση της μη μείωσης της συνολικής θνησιμότητας από τον καρκίνο, υποδηλώνει επίπεδα μη βέλτιστου ελέγχου του καρκίνου στην περιοχή. (120) Υπογραμμίζει επομένως, την αναγκαιότητα της συνεχούς ποιοτικής καταγραφής και συνεργασίας στην περιοχή αυτή της ΝΑΕ, με επιπλέον στόχο την αύξηση της παρουσίας της στη βιβλιογραφία που μέχρι τότε ήταν ελάχιστη. Στο πλαίσιο αυτό, στην αρχή του έτους 2013, πραγματοποιείται ένα κοινό κάλεσμα συνεργασίας που αφορά α) στον καρκίνο του στήθους στις γυναίκες και στο κακόηθες μελάνωμα του δέρματος με πρωτοβουλία της N. Dimitrova και της A. Znaor αντίστοιχα καθώς και β) στις παιδικές αιματολογικές κακοήθειες και τους παιδικούς όγκους του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με πρωτοβουλία της επιβλέπουσας Καθηγήτριας Ε. Πετρίδου. Ακολουθώντας κοινό πρωτόκολλο συλλογής και καταγραφής δεδομένων, 13 αρχεία Νεοπλασμάτων, τοπικά και εθνικά, από 11 χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, συμμετέχουν αρχικά στη συνεργασία. Αναλυτικά οι χώρες που συμμετέχουν στο πρώτο κάλεσμα είναι οι: Βουλγαρία, Ελλάδα, Κροατία, Κύπρος, Λευκορωσία, Ουκρανία, Πορτογαλία (2 αρχεία), Ρουμανία (2 αρχεία), Σερβία, Σλοβενία και Τουρκία. Το ερευνητικά ενεργό δίκτυο εξαπλώθηκε σταδιακά συμπεριλαμβάνοντας επιπλέον τις χώρες: Μάλτα, Μαυροβούνιο, Πολωνία.

6.4 Η πρόσβαση και χρήση του αρχείου SEER

Το πρόγραμμα Εποπτείας, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων, SEER, το οποίο υποστηρίζεται και χρηματοδοτείται από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, NCI, αποτελεί έγκυρη πηγή δεδομένων επίπτωσης και επιβίωσης για όλα τα νεοπλάσματα στις ΗΠΑ από το έτος 1973. Υπολογίζεται ότι τα συνεργαζόμενα αρχεία καλύπτουν περίπου το 34% του συνολικού πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών, με πληθυσμό αναλογικά αντιπροσωπευτικό για τις διαφορετικές φυλές. Τα συλλεγόμενα δεδομένα περιλαμβάνουν ιστολογικά και τοπογραφικά στοιχεία του όγκου, πληροφορίες σχετικές με τη σταδιοποίηση του νεοπλάσματος, τον πρώτο κύκλο θεραπείας και την τελευταία επαφή με τον ασθενή, καθώς και δημογραφικά δεδομένα όπως ηλικία, φύλο, φυλή, έτος, τόπος διάγνωσης. Επιπλέον, μέσω της παροχής από τις αντίστοιχες υπηρεσίες στατιστικών στοιχείων που αφορούν στη θνησιμότητα και στον πληθυσμό, είναι δυνατός ο υπολογισμός τόσο της επιβίωσης, όσο και των διαχρονικών τάσεων. Τα δεδομένα αυτά, τα οποία ανανεώνονται κάθε χρόνο, είναι δυνητικά προσβάσιμα προς χρήση από χιλιάδες ερευνητές, κλινικούς ιατρούς, υπαλλήλους δημόσιας υγείας. Τα δεδομένα του SEER μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των προγραμμάτων πρόληψης και ανίχνευσης του καρκίνου καθώς και για την αξιολόγηση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας της αποτελεσματικότητας συγκεκριμένων παρεμβάσεων. Ακόμα, λόγω της πληθώρας δεδομένων είναι δυνατόν να ανιχνευτούν πιθανές διαφορές που σχετίζονται με δημογραφικά στοιχεία όπως η γεωγραφική περιοχή, το φύλο, η φυλή. Εκπληρώνοντας τις λειτουργίες αυτές, το SEER λειτουργεί τελικά και σαν ένας οδηγός για τη μεταφορά και εφαρμογή των αποτελεσμάτων της επιδημιολογικής έρευνας στο σχεδιασμό της πολιτικής της υγείας. Η πρόσβαση στα δεδομένα του αρχείου SEER γίνεται δυνατή κατόπιν ηλεκτρονικής κατάθεσης αίτησης στον οργανισμό. Αυτή, μεταξύ άλλων πληροφοριών (ιδιότητα, ίδρυμα, σκοπός) περιλαμβάνει ακόμα την ενυπόγραφη συμφωνία του αιτούντος για τους όρους εχεμύθειας, ασφαλούς μεταφοράς και προστασίας ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων όπως ορίζει ο Οργανισμός. Έπειτα από την έγκριση της αίτησης, τα δεδομένα είναι προσβάσιμα διαδικτυακά, ενώ από τον Οργανισμό παρέχεται και το λογισμικό για την ανάλυση αυτών καθώς και εγχειρίδια και άλλο εκπαιδευτικό υλικό για τους αναλυτές. Απαραίτητη θεωρείται και η χρησιμοποίηση των συνιστώμενων βιβλιογραφικών αναφορών. Στα πλαίσια του

έργου του SEER εκτός των παραπάνω περιλαμβάνονται ετήσιες αναφορές με τα πιο πρόσφατα στοιχεία επίπτωσης, θνησιμότητας, επιβίωσης για όλους τους καρκίνους καθώς και μονογραφίες σε θέματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

ΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ

Η έρευνα για τον παιδικό καρκίνο αποτελεί προτεραιότητα της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας. Η καταγραφή της επιδημιολογίας του, η διερεύνηση και προσπάθεια ποσοτικοποίησης των παραγόντων κινδύνου για την πρόληψή του αποτελεί βασικό στόχο της σύγχρονης ιατρικής και είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιων συνεργασιών, εκπόνησης μελετών, και προτάσεων για παρεμβάσεις. (121)

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των ευρύτερων ερευνητικών δραστηριοτήτων του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Έχει σαν βασικό σκοπό την αξιοποίηση των δεδομένων από την επέκταση του Εθνικού Αρχείου Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Νεοπλασμάτων (NARECHEM) στους όγκους Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (NARECHEM-ST) καθώς και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, από τα πέντε πρώτα χρόνια λειτουργίας της νέας βάσης. Η επέκταση αυτή (NARECHEM-ST) έγινε αρχικά δυνατή μέσω της συμμετοχής του εργαστηρίου στη διεθνή πολυκεντρική μελέτη Mobi-kids. Η μελέτη αυτή διερευνά την πιθανή επίδραση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από κινητά τηλέφωνα στην καρκινογένεση στον εγκέφαλο παιδιών και νέων ενηλίκων 10-24 ετών. (11)

Η NARECHEM-ST αποτελεί σήμερα ένα εξειδικευμένο πανελλήνιο μητρώο καταγραφής των 5 συχνότερων παιδιατρικών κακοηθειών (λευχαιμία, λέμφωμα, όγκοι ΚΝΣ, νευροβλάστωμα, νεφροβλάστωμα) και μία, μοναδικής αξίας και υψηλής ποιότητας, πηγή ερευνητικών δεδομένων. Η χρήση των δεδομένων αυτών καθιστά πλέον δυνατή την εκπόνηση και δημοσίευση μελετών περιγραφικών δεδομένων, έκβασης, παραγόντων κινδύνου, αλληλεπίδρασης γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η παρούσα προσπάθεια αποτελεί τη συνέχεια μιας πολύχρονης και πολύπλευρης συνεργασίας των επιδημιολόγων ερευνητών με τους κλινικούς ογκολόγους που κινητοποιήθηκαν, σύμφωνα με τις ερευνητικές ανάγκες, για την καταγραφή του παιδικού καρκίνου στη χώρα μας, που ακόμη και σήμερα στερείται ενός λειτουργικού Εθνικού Αρχείου Καταγραφής Νεοπλασιών.

Στην παρούσα διατριβή, παρουσιάζονται τα δεδομένα της επίπτωσης των παιδιατρικών πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, και η θνησιμότητα και επιβίωση τους, σε πληθυσμιακή κάλυψη που υπολογίζεται στο 100% της Ελλάδας. Ταυτόχρονα γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με αυτά των όμορων χωρών της ΝΑΕ αλλά και το αρχείο SEER των ΗΠΑ.

Στην 1η δημοσίευση παρουσιάζονται δεδομένα επίπτωσης και διαχρονικές τάσεις από την καταγραφή των όγκων του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία (0-14 ετών) από την Ελλάδα και 12 άλλα αρχεία καταγραφής στη ΝΑΕ.

Στην 2η δημοσίευση παρουσιάζονται αντίστοιχα στοιχεία θνησιμότητας, επιβίωσης και διαχρονικές τάσεις παιδιατρικών όγκων ΚΝΣ στην Ελλάδα και άλλες χώρες της ΝΑΕ.

Στην 3η δημοσίευση παρουσιάζεται η επίπτωση και οι διαχρονικές τάσεις όγκων του ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες (15-39 ετών) στη ΝΑΕ ταυτόχρονα με σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ.

Στην 4η δημοσίευση παρουσιάζονται τα στοιχεία για τη θνησιμότητα και την επιβίωση των κακοήθων όγκων του ΚΝΣ σε παιδιά και νέους εφήβους (15-39 ετών). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από 14 αρχεία καταγραφής σε χώρες της ΝΑΕ και από το πρόγραμμα SEER των ΗΠΑ.

Σύμφωνα με στοιχεία από τις πρόσφατα δημοσιευμένες διεθνείς μελέτες, η περιοχή της Νότιας Ευρώπης, παρουσιάζει την υψηλότερη ανά τον κόσμο επίπτωση για τους περισσότερους τύπους παιδικού καρκίνου για τη χρονική περίοδο 2001-2010. Ταυτόχρονα, έχει καταγραφεί μια παγκόσμια αύξηση της επίπτωσης του παιδικού καρκίνου από τη δεκαετία του 1980 και έπειτα. (14) Παράλληλα, η Ελλάδα μέσω της NARECHEM-ST συμμετέχει για πρώτη φορά στην παγκόσμια μελέτη επιβίωσης CONCORD-3 για τη χρονική περίοδο 2000-2014, όπου παρατηρείται ευρεία διακύμανση της 5-ετούς επιβίωσης από όγκους εγκεφάλου από 28.9% ως 80% με μάλλον σταθερές διαχρονικές τάσεις. (13) Τα ποσοστά της 5-ετούς επιβίωσης για παιδιατρικούς όγκους του ΚΝΣ στην Ελλάδα στην περίοδο καταγραφής (57%), κρίνονται εν γένει ικανοποιητικά. Μεγάλες διαφορές στην επιβίωση παρατηρούνται επίσης και εντός της Ευρώπης, με χώρες της Βόρειας Ευρώπης να παρουσιάζουν την υψηλότερη 5-ετή επιβίωση παγκόσμια που αγγίζει το 80%. Έτσι, διαπιστώνονται

ανισότητες και οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται στην αναζήτηση, ανάδειξη και πιθανόν τροποποίηση των παραγόντων που ευθύνονται για αυτές.

Σε όλες τις δημοσιευμένες πολυεθνικές μελέτες σχολιάζονται οι δυσχέρειες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθώς και η δυσκολία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων, βασικά λόγω της ετερογένειας των δεδομένων. Αυτό οφείλεται τόσο σε παράγοντες που σχετίζονται με τα αρχεία καταγραφής των νεοπλασμάτων, όπως οι μέθοδοι καταγραφής, η ευκολία πρόσβασης στα δεδομένα, τα κριτήρια συλλογής των περιπτώσεων που καταγράφονται, η καταγραφή ή μη των καλοήθων όγκων καθώς και η χρήση διαφορετικών συστημάτων κωδικοποίησης. Επιπλέον, μπορεί να οφείλονται και σε παράγοντες άσχετους με τα αρχεία καταγραφής όπως, οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες που επηρεάζουν αφενός την πρόσβαση των ασθενών στα συστήματα υγείας και αφετέρου την ίδια την ποιότητα των συστημάτων υγείας, την εξέλιξη των διαγνωστικών μέσων και μεθόδων και την ευκολία πρόσβασης σε αυτά, καθώς επίσης και την τεχνική εξέλιξη των ίδιων των συστημάτων καταγραφής. (13, 14) Καθίσταται με αυτόν τον τρόπο ακόμη πιο επιτακτική η ανάγκη της ύπαρξης έγκυρων, λειτουργικών, και επικαιροποιημένων αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων τόσο για τη συμμετοχή σε διεθνείς συνεργασίες όσο και για την εκπόνηση αιτιολογικών ερευνών.

Η συνεργασία των χωρών και κατ' επέκταση η ανάπτυξη του δικτύου Αρχείων Καταγραφής των χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης (SEE) κατέστησε δυνατή τη δημοσίευση μελετών, που αποτελούν έναν βασικό άξονα της παρούσας διατριβής. Οι εν λόγω δημοσιεύσεις καλύπτουν ένα υπάρχον βιβλιογραφικό κενό στον Ευρωπαϊκό χάρτη της επιδημιολογίας των παιδιατρικών κακοηθειών και ως εκ τούτου έγιναν αποδεκτές με ενθουσιασμό από την υπόλοιπη Ευρωπαϊκή ερευνητική επιδημιολογική κοινότητα. Η ύπαρξη του δικτύου με την καταγραφή των στοιχείων προσδίδει στατιστική σημαντικότητα στις ευρωπαϊκές αναλύσεις και συμβάλλει στην πληθυσμιακή ετερογένεια του δείγματος. Η επιτυχής συνεργασία μάλιστα οδήγησε στην διεξαγωγή δύο ακόμη μελετών με εστίαση σε πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ στην ευρύτερη ηλικιακή ομάδα των εφήβων και νέων ενηλίκων 15-39 ετών.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, το περιεχόμενο της παρούσας διατριβής απαρτίζεται από τις ακόλουθες κύριες ενότητες:

1. Την ανάπτυξη του αρχείου καταγραφής των παιδιατρικών όγκων του ΚΝΣ, NARECHEM-ST, ταυτόχρονα με την ποιοτική αξιολόγηση και παρουσίαση της περιγραφικής επιδημιολογίας τους στην Ελλάδα κατά ιστολογικό τύπο, ηλικία και φύλο.
2. Την ανάπτυξη του δικτύου των χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης, SEE και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων για τους παιδιατρικούς όγκους του ΚΝΣ.
3. Την παρουσίαση της περιγραφικής επιδημιολογίας των όγκων του ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών, στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και τη σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το SEER, ΗΠΑ.
4. Την αναφορά στη διεθνή μελέτη Mobi-kids, για τον έλεγχο πιθανών παραγόντων κινδύνου, για πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ σε παιδιά και νέους 10-24 ετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ακολουθώντας κοινό, εκ των προτέρων συμφωνημένο ερευνητικό πρωτόκολλο συλλογής και καταγραφής δεδομένων, 13 αρχεία Νεοπλασμάτων, τοπικά και εθνικά, από 11 χώρες στη ΝΑΕ, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας παρείχαν δεδομένα. Αναλυτικά οι χώρες που συμμετέχουν στο πρώτο κάλεσμα συνεργασίας είναι οι: Βουλγαρία, Ελλάδα, Κροατία, Κύπρος, Λευκορωσία, Ουκρανία, Πορτογαλία (2 αρχεία), Ρουμανία (2 αρχεία), Σερβία, Σλοβενία, Τουρκία. Σταδιακά το δίκτυο συνεργασίας επεκτάθηκε και συμπεριέλαβε επιπλέον τις χώρες: Μάλτα, Μαυροβούνιο, Πολωνία. Τα συλλεγόμενα στοιχεία περιλάμβαναν α. δημογραφικά δεδομένα: ηλικία, φύλο, ημερομηνία γέννησης, τόπο κατοικίας (αστικός, ημιαστικός, αγροτικός), β. κλινικά δεδομένα: τοπογραφία, μορφολογία, βαθμός κακοήθειας, γ. πληροφορίες για τη μέθοδο διάγνωσης σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τα Αρχεία Νεοπλασμάτων - ENCR. (122) Η αξιολόγηση της καταγραφής έγινε βάσει των προτεινόμενων από την IARC κριτηρίων ποιότητας: % κάλυψη του παιδιατρικού πληθυσμού, % περιπτώσεις άγνωστης ηλικίας, % περιπτώσεις αποκλειστικά καταγεγραμμένες από πιστοποιητικά θανάτου, % περιπτώσεις που διαπιστώθηκαν μικροσκοπικά. Επιπλέον, από κάθε αρχείο νεοπλασμάτων ζητήθηκαν δεδομένα επιβίωσης για τη μεγαλύτερη διαθέσιμη χρονική περίοδο. Δεδομένα θνησιμότητας στάλθηκαν όπου ήταν δυνατό από τις εκάστοτε εθνικές στατιστικές υπηρεσίες. Η επιβίωση, ως καταληκτικό σημείο, αξιολογήθηκε με βάση την ημερομηνία διάγνωσης και την ημερομηνία και τη φυσική κατάσταση κατά την τελευταία επαφή. Περιπτώσεις που καταχωρήθηκαν αποκλειστικά από τα πιστοποιητικά θανάτου καθώς και περιπτώσεις που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση εξαιρέθηκαν από την ανάλυση της επιβίωσης.

2.1.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 13 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

Όγκοι του ΚΝΣ (κακοήθεις και μη), όπως ορίζονται βάσει του συστήματος ICD-0-3 (123), που εμφανίστηκαν σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών, θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Συγκεκριμένα συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση οι τοπογραφίες: C70 για νεοπλάσματα που προέρχονται από τις μήνιγγες, C71 για νεοπλάσματα που προέρχονται από τον εγκέφαλο, C72 από την σπονδυλική στήλη, τα κρανιακά νεύρα και λοιπά μέρη του ΚΝΣ, C75.1 από όγκους της υπόφυσης, C75.2 του κρανιοφαρυγγικού πόρου, και C75.3 της επίφυσης. Η κωδικοποίηση της μορφολογίας πραγματοποιήθηκε βάσει του συστήματος ICD-0-3. (123) Στις περιπτώσεις των αρχείων των χωρών (Βουλγαρία, Κροατία, Ρουμανία, Ουκρανία), που είχαν γίνει με άλλα συστήματα κωδικοποίησης (πχ προηγούμενη έκδοση ICD-0-2) έγιναν οι κατάλληλες τροποποιήσεις. Η ομαδοποίηση των νεοπλασμάτων καθώς και η περαιτέρω ανάλυση έγινε βάσει του συστήματος ICCC-3 (124) κατηγορία III στις εξής 6 υποκατηγορίες για τα παιδιά 0-14 ετών: IIIa: Επενδυμώματα και Όγκοι χοριοειδούς πλέγματος, IIIb: Αστροκυττώματα, IIIc: Ενδοκρανιακοί εμβρυονικοί όγκοι και εμβρυονικοί όγκοι σπονδυλικής στήλης, IIId: Άλλα γλοιώματα, IIIe: Λοιπά ενδοκρανιακά και ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα, IIIf: Ενδοκρανιακά και ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα απροσδιόριστης προέλευσης. Τα δεδομένα ήταν ετερογενή σε ό,τι αφορά την καταγραφή ή μη καλόηθων όγκων ΚΝΣ, με μόνο 8 από τα 13 αρχεία να καταγράφουν και τα δύο είδη σε όλη τη διάρκεια της περιόδου καταγραφής. Μεγάλο παράγοντα ετερογένειας του υλικού αποτέλεσε επίσης η καταγραφή των πιλοκυτταρικών αστροκυττωμάτων (κωδ: 9421, ICD-0-3). Σύμφωνα με το σύστημα ICD-0-2 τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα καταγράφονταν σαν κακοήθη (125), ενώ αυτό αλλάζει στην 3η έκδοση ICD-0-3 και ο βαθμός κακοήθειας κατατάσσεται σαν αμφίβολος. (123) Από τα αρχεία νεοπλασμάτων που μέχρι τότε κατέγραφαν μόνο κακοήθεις όγκους κάποια επέλεξαν να συνεχίσουν την καταγραφή με τον ίδιο τρόπο. Έτσι, ο υπότυπος αυτός δεν ήταν διαθέσιμος από τα αρχεία της Κύπρου, Σερβίας, Ουκρανίας, ενώ στα αρχεία της Βουλγαρίας, Κροατίας, καθώς και στο 37% των περιπτώσεων από την Σλοβενία, καταγράφονταν σαν κακοήθη. Για να υπερκεραστεί το πρόβλημα αυτό, ο συγκεκριμένος ιστολογικός υπότυπος

αποκλείστηκε από τις αναλύσεις που αφορούσαν αποκλειστικά κακοήθη νεοπλάσματα, ανεξαρτήτως του πως είχε καταγραφεί. Ο βαθμός κακοήθειας εκτιμήθηκε με βάση την κατηγοριοποίηση του ΠΟΥ (126), όγκοι βαθμού κακοήθειας Ι και ΙΙ ομαδοποιήθηκαν σαν όγκοι χαμηλής κακοήθειας, ενώ όγκοι βαθμού κακοήθειας ΙΙΙ και IV σαν υψηλής. Υπολογίστηκαν ο συνολικός προτυπωμένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης ανά εκατομμύριο παιδιών καθώς και για τις ηλικιακές υποομάδες 0-4, 5-9, 10-14 έτη. Επίσης, υπολογίστηκαν οι αδροί και προτυπωμένοι δείκτες επίπτωσης ανά ηλικία, φύλο και διαγνωστική κατηγορία. Οι διαχρονικές τάσεις υπολογίστηκαν μέσω μοντέλων εξάρτησης κατά Poisson. Για τη διαπίστωση πιθανών σημαντικών διακοπών στις διαχρονικές τάσεις χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης ”joinpoint”. (127) Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το στατιστικό πακέτο SAS (SAS v9.2, SAS Institute, Carry, NC) και το πακέτο Joinpoint Regression Program (Joinpoint Regression Program Version 4.1.1 – August 2014; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute). Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των 13 συμμετεχόντων αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3 που ακολουθεί. Η αξιολόγηση των αρχείων σύμφωνα με τα κριτήρια ποιότητας της IARC παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά των 13 αρχείων καταγραφής σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

Αρχείο	Λευκορωσία	Βουλγαρία	Κροατία	Κύπρος	Ελλάδα	Πορτογαλία Κεντρική	Πορτογαλία-Βόρεια	Βορειοανατολική Ρουμανία	Κλουζ-Ρουμανία	Σερβία	Σλοβενία	Σμύρνη Τουρκία	Ουκρανία
Χαρακτηριστικά των Αρχείων													
Όνομα	Childhood Cancer Sub-Registry of Belarus	Bulgarian National Cancer Registry (BNCR)	Croatian National Cancer Registry (CNCR)	Cyprus Cancer Registry (CyCR)	Nationwide Registry of Childhood Haematological Malignancies and Brain tumours (NARECHEM-BT)	The Centre Region of Portugal Cancer RegistryROR-CENTRO)	The North Region of Portugal Cancer Registry (RORENO)	Nord East Regional Cancer Registry of Romania	Cluj Regional Cancer Registry	Central Serbia Cancer Register	Cancer Registry of Republic of Slovenia (Slovenian CR)	Izmir Cancer Registry	National Cancer Registry of Ukraine (NCRU)
Κάλυψη	Εθνική	Εθνική	Εθνική	Εθνική	Εθνική	Τοπική	Τοπική	Τοπική	Τοπική	Τοπική	Εθνική	Τοπική	Εθνική
Μέθοδος καταγραφής	Παθητική (1986–1998) & ενεργητική (1999–) σύμφωνα με τα πρότυπα της IARC	Κυρίως ενεργητική σύμφωνα με τα πρότυπα της IARC,πληρότητα: 95%	Ενεργητική, δεδομένα παρέχονται από τους ιατρούς μέσω ηλεκτρονικών νοσοκομειακών αρχείων	Ενεργητική σύμφωνα με τα πρότυπα της IARC	Ενεργητική, πληρότητα: ~100%	Ενεργητική σύμφωνα με τα πρότυπα της IARC, και μη αυτοματοποιημένη καταχώρηση στη ROR	Ενεργητική σύμφωνα με τα πρότυπα της IARC, και μη αυτοματοποιημένη καταχώρηση στη ROR	Παθητική, μέσω προσυμφωνημένου ηλεκτρονικού/συμβατικού αρχείου	Παθητική, μέσω προσυμφωνημένου ηλεκτρονικού/συμβατικού αρχείου	Ενεργητική & παθητική ηλεκτρονική (1998-) IARC/ENCR καταγραφή	Παθητική σύμφωνα με τα IARC πρότυπα	Ενεργητική	Παθητική σύμφωνα με τα IARC πρότυπα. Τα δεδομένα προέρχονται από τοπικά αρχεία
Διαχείριση	Υπουργείο Υγείας	Εθνικό Νοσοκομείο Ογκολογίας	Τμήμα Επιδημιολογίας, Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας Κροατίας, Υπουργείο Υγείας	Υπουργείο Υγείας	Τμήμα Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Παν. Αθηνών	Υπουργείο Υγείας	Υπουργείο Υγείας	Εθνικό Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας	Υπουργείο Υγείας	Ινστιτούτο Δημόσιας Υγείας	Ινστιτούτο Ογκολογίας Ljubljana	Υπουργείο Υγείας	Τμήμα Επιδημιολογίας και Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Νεοπλασμάτων
Περίοδος	1990–2012	1990–2012	2001–2011	1998–2011	8/2009–7/2014	1990–2009	1995–2009	2008–2009	2008–2011	1999–2011	1983–2011	1993–2010	2000–2012
Χώρα	Λευκορωσία	Βουλγαρία	Κροατία	Κύπρος	Ελλάδα	Πορτογαλία		Ρουμανία		Σερβία	Σλοβενία	Τουρκία	Ουκρανία
Χαρακτηριστικά των Χωρών													
Εκταση (km^2)	207.595	110.994	56.594	9.251	131.957	92.212		238.391		77.474	20.273	783.562	603.500
Πληθυσμός	9.608.058	7.364.570	4.284.889	840.407	10.816.286	10.427.301		21.469.959		7.209.764	2.061.085	77.695.904	44.291.413
Αστικός πληθυσμός (%)	75	73	56	67	73	43		55		~50	50	94	69
Ετερογένεια πληθυσμού	Λευκορώσοι, 84%, Ρώσοι, 8%, Πολωνοί, 3%, Ουκρανοί 2%, Άλλοι, 3%	Βούλγαροι, 84%, Τούρκοι, 9%, Ρομά, 5%, Άλλοι: 2%	Κροάτες, 90%, Σέρβοι, 4%, Βόσνιοι, 1%, Άλλοι 5%	Ελληνοκύπριοι 71,8%, Τουρκοκύπριοι 9,5%, άλλοι: 18,7%. Αρμένιοι, Μαρωνίτες,, Λατίνοι αποστελλόν 1,2%	Έλληνες, 92%, Αλβανοί 4%, Άλλοι 4%	Πορτογάλλοι, 96%, Άλλοι, 4%		Ρουμάνοι, 89%, Ούγγροι,7%, Ρομά, 3%, Άλλοι 1%		Σέρβοι 83%, Ούγγροι, 4%, Ρομά, 2%, Άλλοι, 11%	Σλοβένοι, 83%, Σέρβοι, 2%, Κροάτες, 2%, Βόσνιοι 1%, Άλλοι, 12%	Τούρκοι: ~100%	Ουκρανοί, 78%, Ρώσσοι, 17%, Άλλοι 5%

Πίνακας 4: Δείκτες ποιότητας IARC και κατανομή των όγκων ΚΝΣ ανά αρχείο καταγραφής

	Λευκορ	Βουλγαρία	Κροατία	Κύπρος	Ελλάδα	Πορτογ (Κεντρική)	Πορτογ (Βορ)	Ρουμανία (Βορ/Αν)	Ρουμανία (Κλουζ)	Σερβία	Σλοβενία	Τουρκία (Σμύρνη)	Ουκρανία
Περίοδος καταγραφής	1990–2012	1990–2012	2001–2011	1998–2011	8/2009–7/2014	1990–2009	1995–2009	2008–2009	2008–2011	1999–2011	1983–2011	1993–2010	2000–2012
% κάλυψη του εθνικού παιδιατρικού πληθυσμού	100	100	100	100	100	23	32	17	13	77	100	5	100
% περιπτ άγνωστης ηλικίας	0.0[1]	Άγνωστο	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0
% καταγραφές γνωστές μόνο από πιστοποιητικό θανάτου (DCO%)	0.5	11.6	0.7	3.4	0.0	0.0	0.0	23.0	2.4	~5.0	0.5	0.5	0.23
% περιπτώσεων με επιβεβαιωμένη μορφολογική διάγνωση (MV%)	86.3	82.5	72.7	86.4	81.4	80.5	89.5	57.6	88.9	~85.9	90.8	83.3	78.0
Σύστημα κατηγοριοποίησης	ICD-O-3	ICD-10	ICD-O-2	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	Άγνωστο	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	Τοπικό
N, Όγκοι ΚΝΣ (μικτοί)	1322	484	250	50	248	188	299	31	32	334	261	363	2125
N, κακοήθων όγκων ΚΝΣ	962	484	250	50	175	142	185	22	26	334	179	257	2125
Ενάρξη καταγραφής μη κακοήθων όγκων (έτος)	1989	NA	NA	NA	2009	1990	1995	2008	2008	NA	1950	2000	NA
Μη κακοήθεις όγκοι (%)	27.2	NA	NA	NA	29.4	24.5	38.1	29.0 (1993–2010) 35.1 (2000–2010)	18.7	NA	24.1	29.2	NA
N, πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα (% αναφέρθηκαν με κακοήθη συμπεριφορά)	203 (0)	37 (100)	38 (100)	0	43 (0)	36 (0)	57 (0)	6 (0)	5 (0)	0	51 (37.3)	50 (0)	0

2.1.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ

Στηριζόμενοι στο υπάρχον λειτουργικό δίκτυο συνεργασίας των χωρών της ΝΑΕ, στις αρχές του έτους 2017, ξεκινήσαμε τη μελέτη για τη διερεύνηση της επιδημιολογίας των όγκων του ΚΝΣ στην ιδιαίτερη ηλικιακή ομάδα των εφήβων και νέων ενηλίκων (ΕΝΕ). Ακολουθώντας κοινή μεθοδολογία, 14 αρχεία καταγραφής Νεοπλασμάτων σε 12 χώρες της ΝΑΕ (Κροατία, Κύπρος, Λευκορωσία, Μάλτα, Μαυροβούνιο, Ουκρανία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σερβία, Σλοβενία, Τουρκία), παρείχαν δεδομένα για πρωτοπαθείς όγκους ΚΝΣ σε ΕΝΕ, με μεταβλητές περιόδους καταγραφής, για τη συνολική χρονική περίοδο 1990-2014. Τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα των ΗΠΑ, όπως εξήχθησαν από το αρχείο SEER από 18 αρχεία νεοπλασμάτων στις ΗΠΑ για την χρονική περίοδο 1990-2012. (128) Ο ορισμός της ηλικιακού φάσματος 15-39 έτη, που χρησιμοποιήθηκε για την κατηγορία των ΕΝΕ, έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του National Cancer Institute. (129)

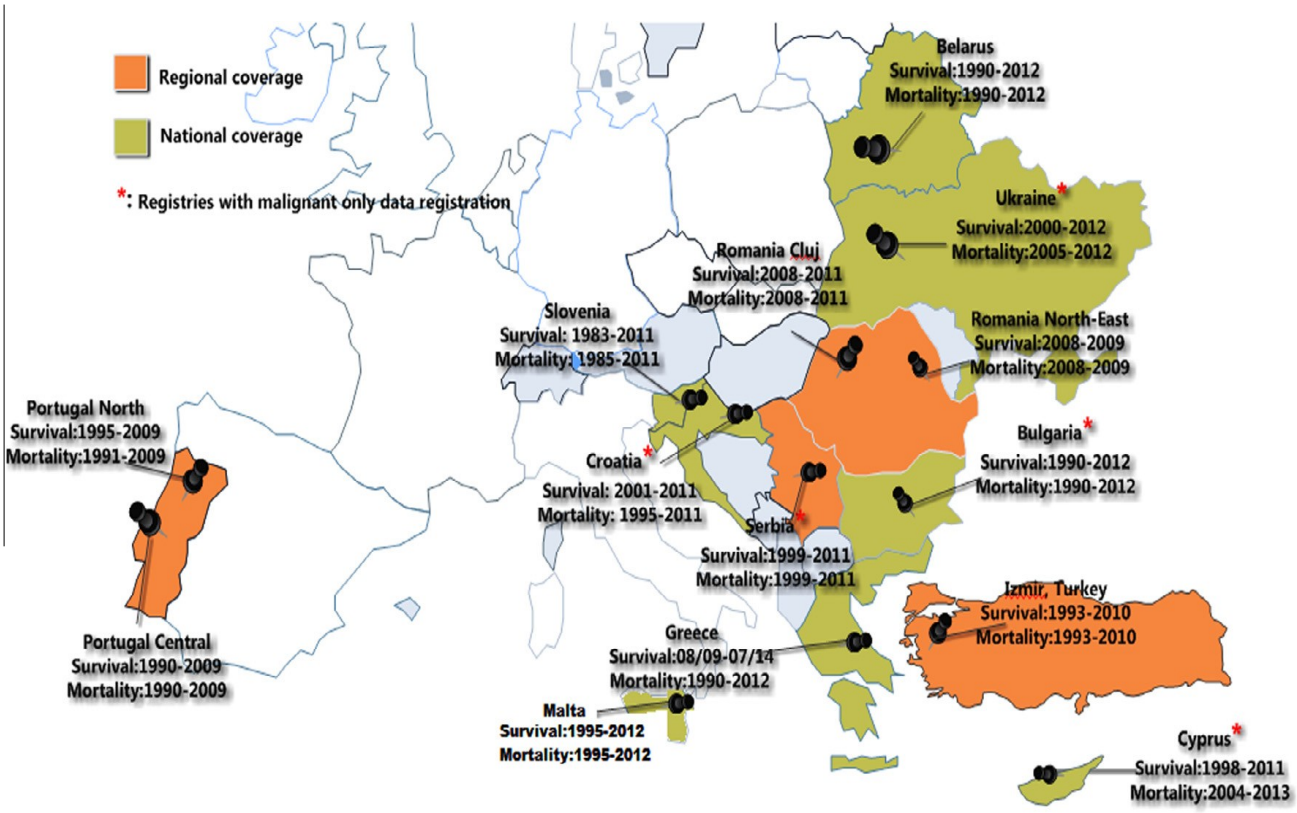
Όγκοι του ΚΝΣ όπως ορίζονται βάσει του συστήματος ICD-10 (130), συγκεκριμένα οι κωδικοί C70.0 - C72.9 και C75.1 - C75.3 για κακοήθεις όγκους, D32.0 - D 33.9 και D35.2 - D35.4 για καλοήθεις όγκους, καθώς και D42.0 - D43.9 και D44.3 - D44.5 με άγνωστη ή αβέβαιη συμπεριφορά, συμπεριλαμβάνονται αρχικά στη μελέτη. Για τις ηλικίες 15-39 έτη, η ομαδοποίηση και περαιτέρω ανάλυση έγινε στις κάτωθι κατηγορίες: i. Αστροκυττώματα: α. χαμηλού βαθμού κακοήθειας αστροκυττώματα, β. γλοιοβλαστώματα και αναπλαστικά αστροκυττώματα, γ. αστροκυττώματα χωρίς περαιτέρω διευκρίνηση, ii. Άλλα γλοιώματα, iii. Επενδυμώματα, iv. Μυελοβλαστώματα και λοιποί αρχέγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι, v. Άλλα ενδοκρανιακά ή ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα, vi. Άλλα μη προσδιορισμένης ιστολογικής προέλευσης ενδοκρανιακά ή ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα, βάσει της προτεινόμενης κατηγοριοποίησης από τον Barr. (131) Μη κακοήθεις όγκοι με βαθμό κακοήθειας 0, 1, 2 σύμφωνα με το σύστημα ICD-0-3 (123) δεν καταγράφονταν συστηματικά από όλα τα αρχεία Νεοπλασμάτων και για το λόγο αυτό οι κύριες αναλύσεις περιορίστηκαν σε κακοήθη νεοπλάσματα (βαθμού 3 σύμφωνα με το

σύστημα ICD-0-3). Όλα τα αρχεία καταγραφής Νεοπλασμάτων διέθεταν δεδομένα για ασθενείς 15-39 ετών εκτός της Λευκορωσίας όπου η καταγραφή περιοριζόταν μέχρι την ηλικία των 19 ετών. Αδροί και προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης, συνολικά και ανά ηλικιακή υποκατηγορία:15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, υπολογίστηκαν για κάθε χώρα ξεχωριστά, για τους κακοήθεις όγκους ΚΝΣ, τους μη κακοήθεις (εξαιρώντας τα πιλοκυταρικά αστροκυττώματα) και τα πιλοκυταρικά αστροκυττώματα ξεχωριστά (όταν παρέχονταν). Επιπλέον, αδροί και προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης για αποκλειστικά κακοήθεις όγκους ανά ιστολογική υποκατηγορία, υπολογίστηκαν για κάθε αρχείο ξεχωριστά αλλά και συνολικά για την περιοχή της NAE και εν συνεχεία συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα στοιχεία από το SEER, ΗΠΑ. Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο περιοχών πραγματοποιήθηκαν με τον υπολογισμό του σταθερού σφάλματος (standard error) και των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (CI), χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία z-test, ενώ η εσωτερική ετερογένεια μεταξύ των αρχείων της NAE εκτιμήθηκε με ανάλυση μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση (one-way analysis of variance, ANOVA). Οι διαχρονικές τάσεις υπολογίστηκαν μέσω μοντέλων εξάρτησης κατά Poisson, ενώ για τη διαπίστωση πιθανών σημαντικών διακοπών στις διαχρονικές τάσεις χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης ”joinpoint”. (127) Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το στατιστικό πακέτο SAS (SAS v9.4, SAS Institute, Carry, NC) και το πακέτο Joinpoint Regression Program (Joinpoint Regression Program Version 4.1.1, National Cancer Institute).

2.2.1 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

Η συλλογή και ομαδοποίηση των δεδομένων των όγκων ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών, από την Ελλάδα και τις υπόλοιπες χώρες της NAE πραγματοποιήθηκε όπως περιγράφηκε παραπάνω. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή περιλαμβάνεται ένα ακόμα Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Νεοπλασμάτων, αυτό της Μάλτας. Τα συμμετέχοντα αρχεία με την εκάστοτε περίοδο καταγραφής παρουσιάζονται στο γράφημα 6.

Γράφημα 6: Τα 14 συμμετέχοντα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων με τις αντίστοιχες περιόδους καταγραφής. Ο αστερίσκος υποδεικνύει την καταγραφή αποκλειστικά κακοήθων νεοπλασμάτων.



Υπολογίστηκαν οι ειδικοί κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας ανά χώρα για κάθε ηλικιακή υποομάδα 0-4, 5-9, 10-14, και η μέση προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα ανά χώρα, καθώς και η συνολική θνησιμότητα. Οι διαχρονικές τάσεις για κάθε χώρα υπολογίσθηκαν μέσω μοντέλων εξάρτησης κατά Poisson. Προκειμένου να αποκαλυφθεί κάθε πιθανή στατιστικά σημαντική διακοπή των διαχρονικών τάσεων κατά τη διάρκεια των περιόδων μελέτης, οι διαχρονικές τάσεις αξιολογήθηκαν περαιτέρω μέσω μοντέλων παλινδρόμησης ”joinpoint”.

Η επιβίωση υπολογίστηκε μέσω των καμπύλων Kaplan-Meier για 6 μήνες καθώς και 1, 2, 3 και 5 χρόνια. Ακόμα, υπολογίστηκε η επιβίωση ανά διαγνωστική κατηγορία στα ίδια χρονικά διαστήματα. Δεδομένης της ιατρικής προόδου των τελευταίων ετών, εναλλακτικές αναλύσεις παλινδρόμησης κατά ”Cox” με περιορισμό της περιόδου καταγραφής στα πιο πρόσφατα 10 και 5 χρόνια κρίθηκαν απαραίτητες για τις συγκρίσεις με τα Αρχεία Νεοπλασμάτων που παρείχαν στοιχεία μόνο για τα πιο πρόσφατα έτη.

Μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox χρησιμοποιήθηκαν ώστε να διερευνηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως ηλικιακή υποομάδα (<1, 1-4, 5-9, 10-14 έτη), το φύλο (άρρεν ή θήλυ), η περίοδος διάγνωσης (<1995, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009, 2010+), η ιστολογική υποομάδα, η χώρα, και ο τόπος κατοικίας. Επιπλέον, δεδομένα τόπου κατοικίας (αστικός ή αγροτικός) αναλύθηκαν ξεχωριστά για κάθε Αρχείο και υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος (HR). Στη συνέχεια οι επιμέρους σχετικοί κίνδυνοι μετά-αναλύθηκαν. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το στατιστικό πακέτο SAS (SAS v9.2, SAS Institute, Carry, NC), το πακέτο Joinpoint Regression Program (Joinpoint Regression Program Version 4.1.1, National Cancer Institute), καθώς και το στατιστικό πρόγραμμα ”STATA” (STATA software, version 13) για τη μετά-ανάλυση.

2.2.2 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ

Η συλλογή και περαιτέρω κατηγοριοποίηση του υλικού πραγματοποιήθηκε όπως προηγουμένως αναφέρθηκε για την επίπτωση σε ασθενείς ηλικίας 15-39 ετών στην περιοχή της ΝΑΕ και αντίστοιχα με τα δεδομένα του προγράμματος SEER. Αδροί και ειδικοί κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας για κάθε συμμετέχον αρχείο υπολογίστηκαν για κάθε ηλικιακή υποομάδα 15-19, 20-24, 25-29, 30-34 και 35-39 αλλά και συνολικά. Οι διαχρονικές τάσεις για κάθε χώρα υπολογίσθηκαν μέσω μοντέλων εξάρτησης κατά Poisson, ενώ για να αποκαλυφθεί κάθε πιθανή στατιστικά σημαντική

διακοπή της τάσης κατά τη διάρκεια των περιόδων μελέτης, οι διαχρονικές τάσεις αξιολογήθηκαν περαιτέρω μέσω μοντέλων ανάλυσης παλινδρόμησης ”joinpoint”. Καμπύλες Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της επιβίωσης των κακοήθων όγκων ΚΝΣ στους 6 μήνες, 1-, 2-, 3-, 5- και 10 χρόνια από τη διάγνωση, έπειτα από διαστρωμάτωση για την γεωγραφική περιοχή, τον διαγνωστικό ιστολογικό υπότυπο, την ηλικιακή υποομάδα, και το φύλο. Επιπλέον αναλύσεις, περιοριζόμενες στα 10 πρόσφατα χρόνια λειτουργίας κάθε αρχείου πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να καταστούν δυνατές οι συγκρίσεις μεταξύ των αρχείων με ιδιαιτέρως ετερογενείς χρονικές περιόδους καταγραφής. Για να υπολογιστούν οι διαχρονικές τάσεις της συνολικής επιβίωσης στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ευρώπης υπολογίστηκε αρχικά η επιβίωση για την κοινή περίοδο καταγραφής 2001-2009, και εν συνεχεία οι διαχρονικές τάσεις υπολογίστηκαν σε 3 χρονικές περιόδους (2001-2003, 2004-2006, και 2007-2009) βάσει των ποσοστών επιβίωσης. Για την αξιολόγηση των διαφορών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία log-rank. Τα μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox για τη διερεύνηση πιθανών προγνωστικών παραγόντων περιλάμβαναν την ηλικιακή υποομάδα, το φύλο, την περίοδο διάγνωσης, το διαγνωστικό/ιστολογικό υπότυπο, και το αρχείο προέλευσης. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SAS (SAS v9.4, SAS Institute, Carry, NC).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1.1 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών 13 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε 11 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

Από τους 6.062 όγκους του ΚΝΣ που καταγράφηκαν στη συνολική περίοδο της μελέτης 1983-2014, 5.191 ήταν κακοήθεις. Η ακριβής κατανομή των περιπτώσεων ανά αρχείο καταγραφής καθώς και η ποιοτική αξιολόγηση των αρχείων παρουσιάστηκε στον πίνακα 4.

Ποιοτικοί δείκτες

Το ποσοστό των περιπτώσεων που η καταγραφή προερχόταν αποκλειστικά από τα πιστοποιητικά θανάτου ήταν λιγότερο από 1% στην πλειοψηφία των αρχείων καταγραφής. Σε τρία αρχεία νεοπλασμάτων: Βουλγαρία, Ρουμανία- Βορειοανατολικό αρχείο, Σερβία, το ποσοστό αυτό ήταν πάνω από 10%, ενώ για την Ελλάδα και την Πορτογαλία ήταν 0. Το ποσοστό των διαπιστωμένων μικροσκοπικά περιπτώσεων κυμαινόταν από 58% στη Ρουμανία-Βορειοανατολικό αρχείο ως 91% στη Σλοβενία, με μέση τιμή μεταξύ των αρχείων 82%, σε συμφωνία με το αντίστοιχο ποσοστό της Ελλάδας 81.4%.

Επίπτωση

Οι προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης στα συμμετέχοντα αρχεία νεοπλασμάτων κυμαίνονταν από 19 έως 36 περιπτώσεις ανά 10^6 παιδιά για όλους τους όγκους, ενώ για αποκλειστικά κακοήθεις κυμαίνονταν από 16 έως 34 περιπτώσεις ανά 10^6 παιδιά, με συνολική μέση τιμή 23 ανά 10^6 παιδιά. Οι υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν στην Κροατία και τη Σερβία, ενώ οι χαμηλότερες στη Βουλγαρία, τη Σλοβενία και στα τοπικά αρχεία της Ρουμανίας. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται αναλυτικά οι προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες ανά εκατομμύριο παιδιών μαζί με την ετήσια εκατοστιαία μεταβολή.

Πίνακας 5: Προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (AIR) ανά εκατομμύριο παιδιών για παιδιατρικούς όγκους ΚΝΣ για όλα τα νεοπλάσματα (any) και αποκλειστικά για κακοήθη (malignant only) καθώς και ετήσια εκατοστιαία μεταβολή (APC) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) στα 13 συμμετέχοντα αρχεία.

Βαθμός Κακοήθειας	Any					Malignant only				
Χώρα, Αρχείο	AIR	APC[2]	95% CI		*p*-Value	AIR	APC[2]	95% CI		*p*-Value
Λευκορωσία (1990–2012)	32.5	−0.07	−0.89	0.75	0.86	24.0	−1.41	−2.36	−0.44	0.005
Βουλγαρία (1990–2012)	–	–	–	–	–	16.6	2.74	1.39	4.11	0.0001
Κροατία (2001–2011)	–	–	–	–	–	33.6	−5.53	−9.21	−1.71	0.005
Κύπρος (1998–2011)	–	–	–	–	–	26.1	−9.79	−16.11	−2.97	0.01
Ελλάδα (8/2009–7/2014)	31.6	−3.47	−11.17	4.90	0.40	22.4	−5.06	−14.02	4.82	0.30
Πορτογαλία, Κεντρική (1990–2009)	25.3	1.63	−0.84	4.15	0.20	19.2	1.78	−1.06	4.69	0.22
Πορτογαλία, Βόρεια (1995–2009)	36.3	1.10	−1.53	3.79	0.42	22.9	2.59	−0.78	6.09	0.13
Ρουμανία, Βορειοανατολική (2008–2009)		23.8	–	–	–	–	17.3	–	–	–
Ρουμανία, Κλουζ (2008–2011)	19.3	–	–	–	–	15.9	–	–	–	–
Σερβία (2000–2011)	–	–	–	–	–	33.3	−4.47	−7.42	−1.41	0.0004
Σλοβενία (1983–2011)	26.3	1.03	−0.43	2.49	0.17	18.4	0.97	−0.78	2.75	0.28
Τουρκία, Σμύρνη (1993–2010)[3]	28.9	2.48	−1.49	6.62	0.22	19.2	0.08	−2.26	2.48	0.95
Ουκρανία (2000–2012)	–	–	–	–	–	23.6	0.13	−0.99	1.25	0.83

[1] Η Βουλγαρία, Κροατία, Croatia, Κύπρος και Σερβία δεν κατέγραφαν μη-κακοήθεις όγκους ΚΝΣ
[2] Δεν υπολογίστηκαν για τα Αρχεία της Ρουμανίας λόγω των λίγων περιπτώσεων και της περιορισμένης διαθέσιμης περιόδου μελέτης
[3] Η συστηματική καταγραφή των μη κακοήθων όγκων στο αρχείο της Σμύρνης ξεκίνησε το 2000

Συνολικά, οι κακοήθεις όγκοι ΚΝΣ ήταν πιο συχνοί στην ηλικιακή υποομάδα 0-4 ετών και μειώνονταν σταδιακά με την ηλικία. Συγκεκριμένα, οι αδροί δείκτες επίπτωσης για τα παιδιά 0-4 ετών ήταν 26 ανά 10^6 (εύρος: 17-50), για τα παιδιά 5-9 ετών : 23 ανά 10^6 (εύρος: 11-34), για τα παιδιά 10-14 ετών: 19 ανά 10^6 (εύρος: 11-30). Αξιοσημείωτο είναι ωστόσο ότι στα αρχεία καταγραφής της Σμύρνης και της Ουκρανίας, οι αδροί δείκτες επίπτωσης ήταν ελαφρώς υψηλότεροι στην ηλικιακή ομάδα 5-9 ετών (23.4 και 25 ανά 10^6 παιδιά αντίστοιχα) συγκριτικά με την ομάδα 0-4 ετών (20.4 και 24.8 ανά 10^6 παιδιά αντίστοιχα), ενώ στη Βουλγαρία ήταν ακριβώς ίσοι. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται αναλυτικά η ανά νεοπλασματικό αρχείο κατανομή κατά ηλικία, φύλο, διαγνωστικό υπότυπο.

Πίνακας 6: Κατανομή (%) των δημογραφικών χαρακτηριστικών κακοήθων όγκων ΚΝΣ ανά ιστολογική υποομάδα και βαθμό κακοήθειας για κάθε συμμετέχον αρχείο

Μεταβλητές	Σύνολο *N*: 5191 (%)	Λευκορωσία *N*: 962 (%)	Βουλγαρία *N*: 484 (%)	Κροατία *N*: 250 (%)	Κύπρος *N*: 50 (%)	Ελλάδα *N*: 175 (%)	Πορτογαλία Κεντ *N*: 142 (%)	Πορτογαλία Βόρ *N*: 185 (%)	ΡουμΒ/Α *N*: 22 (%)	Ρουμ Κλουζ *N*: 26 (%)	Σερβία *N*: 334 (%)	Σλοβενία *N*: 179 (%)	Τουρκία-Σμυρ *N*: 257 (%)	Ουκρανία *N*: 2125 (%)
Ηλικία (έτη)														
0–4	1832 (35.3)	35.6	31.2	36.4	48.0	50.3	40.9	44.3	40.9	46.2	34.7	43.0	34.2	32.7
5–9	1755 (33.8)	34.7	33.9	34.8	28.0	32.6	32.4	28.1	36.4	23.1	32.6	31.9	41.3	33.6
10–14	1604 (30.9)	29.7	34.9	28.8	24.0	17.1	26.8	27.6	22.7	30.8	32.6	25.1	24.5	33.7
Φύλο														
Άρρεν	2881 (55.5)	55.9	56.2	60.0	44.0	57.1	59.9	61.6	68.2	50.0	50.6	63.7	52.9	54.3
Θήλυ	2310 (44.5)	44.1	43.8	40.0	56.0	42.9	40.1	38.4	31.8	50.0	49.4	36.3	47.1	45.7
Ιστολογική Υποκατηγορία[1]														
Επενδυμώματα και όγκοι χοριοειδούς πλέγματος	481 (9.3)	8.5	6.4	11.2	10.0	15.4	12.7	14.1	13.6	15.4	1.2	20.7	14.4	8.4
Αστροκυττώματα	1561 (30.1)	28.0	29.6	20.0	30.0	22.9	22.5	26.0	40.9	23.1	30.8	32.4	26.8	33.8
Εμβρυονικοί όγκοι	1347 (25.9)	30.7	27.5	25.6	24.0	48.0	33.8	28.7	27.3	19.2	20.7	30.7	29.2	21.1
Άλλα γλοιώματα	454 (8.8)	10.7	5.2	8.8	20.0	12.6	12.7	20.0	9.1	23.1	8.1	8.4	24.5	4.9
Άλλα προσδιορισμένα ενδοκράνια και σσ νεοπλάσματα	79 (1.5)	1.7	0.2	0.8	2.0	1.1	2.8	3.8	0.0	0.0	2.4	0.6	2.0	1.5
Μη προσδιορ. ενδοκράνια και σσ νεοπλάσματα	1269 (24.4)	20.5	31.2	33.6	14.0	0.0	15.5	7.6	9.1	19.2	36.8	7.2	3.1	30.3
Βαθμός[2]														
Χαμηλού	416 (8.0)	29.9	4.9	–	8.0	18.3	14.1	–	13.6	15.4	–	5.0	12.4	–
Υψηλού	754 (14.5)	46.2	6.9	–	14.0	66.8	7.0	–	31.8	15.4	–	25.2	33.9	–
Άγνωστος	4021 (77.5)	23.8	88.2	–	78.0	14.9	78.9	–	54.6	69.2	–	69.8	53.7	–

Η κυριαρχία του άρρενος φύλου στους κακοήθεις όγκους (αναλογία αρρένων/θήλεων: 1.25) ήταν εύρημα σταθερό σε όλα τα αρχεία εκτός της Κύπρου, πιθανόν λόγω των πολύ λίγων περιστατικών που καταγράφηκαν.

Οι αστροκυτταρικοί όγκοι (κατηγορία IIIb) (30%) αποτελούσαν συνολικά τους πιο συχνούς κακοήθεις όγκους, ακολουθούμενοι στενά από τους εμβρυονικούς (IIIc) (26%). Οι τελευταίοι όμως, επικρατούσαν σε έξι αρχεία: Λευκορωσία, Κροατία, Ελλάδα, Πορτογαλία (Κεντρικό και Βόρειο), Σμύρνη-Τουρκία. Λιγότερο συχνά ήταν τα επενδυμώματα (IIIa) (9.3%) και οι κατηγορίες λοιπά γλοιώματα (IIId) (8.8%) και λοιποί προσδιορισμένοι όγκοι (IIIe) (1.5%). Σημαντικός ήταν ο αριθμός των κακοήθων όγκων που ήταν απροσδιόριστης ιστολογίας (IIIf) (24%, εύρος: 0-37%).

Στην Ελλάδα μεταξύ 8/2009 και 7/2014 καταγράφηκαν 175 περιστατικά κακοήθων όγκων. Ο προτυπωμένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης υπολογίστηκε σε 22.4 περιστατικά ανά εκατομμύριο παιδιών, εν πολλοίς σταθερός κατά την πενταετία καταγραφής. Η κατανομή κατά ηλικία και φύλο ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη συνολικά της περιοχής. Συγκεκριμένα, οι κακοήθεις όγκοι ήταν συχνότεροι στην ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών (50.3%), και μειώνονταν με την ηλικία (παιδιά 5-9 ετών: 32.6 %, παιδιά 10-14 ετών: 17.1%). Αναφορικά με τους διαγνωστικές κατηγορίες βρέθηκε σημαντική υπεροχή των εμβρυϊκών όγκων (48%) σε σχέση με τους αστροκυτταρικούς (22.9). Ακολουθούσαν τα επενδυμώματα (15.4%), τα λοιπά γλοιώματα (12.6%), λοιποί προσδιορισμένοι όγκοι (1.1%) , ενώ το ποσοστό των μη προσδιοριζόμενων όγκων ήταν 0.

Διαχρονικές Τάσεις

Στατιστικά σημαντική αύξηση στην επίπτωση παρατηρήθηκε στη Βουλγαρία (APC: 2.74%, p= 0.0001), ενώ αντίστοιχα σημαντικές μειώσεις αναδείχθηκαν σε Κροατία (APC: -5.53%, p= 0.005), Κύπρο (APC: -9.79%, p= 0.01), Λευκορωσία (APC: -1.41%, p= 0.005), και Σερβία (APC: -4.47%, p= 0.0004). Πιο αναλυτικά, η ανάλυση παλινδρόμησης ”joinpoint” ανέδειξε μία σημαντική μείωση κατά την περίοδο 1990-2002 (APC: -3.8% , $p < 0.001$), ακολουθούμενη από μία μη σημαντική αύξηση την επόμενη περίοδο 2002-2012 (APC: 2.8% , p= 0.008). Παρομοίως για την Ουκρανία, παρουσιάστηκε μια σημαντική αύξηση κατά την περίοδο 2000-2008 (APC: 2.1%, p= 0.005) που ακολουθήθηκε από μια σημαντική μείωση (APC: -5.6%, p= 0.008).

3.1.2 Επίπτωση και διαχρονικές τάσεις όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε έφηβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, USA

Συνολικά καταγράφηκαν 11.438 περιπτώσεις κακοήθων όγκων Κεντρικού Νευρικού Συστήματος για εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε 14 αρχεία Νεοπλασιών της ΝΑΕ, κατά τη διάρκεια μιας συνολικής περιόδου από το 1990 ως το 2014. Αντίστοιχα, 13.573 περιπτώσεις εξήχθησαν από το αρχείο SEER (περίοδος καταγραφής: 1990-2012) διαμορφώνοντας το σύνολο των 25.011 περιπτώσεων που τελικά αναλύθηκαν.

Ποιοτικοί δείκτες

Τα μισά από τα συμμετέχοντα αρχεία ήταν εθνικά, ενώ στα τοπικά η κάλυψη του πληθυσμού κυμαινόταν από 5% (Τουρκία-Σμύρνη) ως 76% (Σερβία-Κεντρικό Αρχείο) για τον αντίστοιχο εθνικό πληθυσμό ηλικίας 15-39 ετών. Το αρχείο SEER υπολογίζεται ότι καλύπτει το 28% του πληθυσμού των ΗΠΑ. Περιπτώσεις διαπιστωμένες αποκλειστικά από τα πιστοποιητικά θανάτου αποτελούσαν λιγότερο από το 3% της καταγραφής, με εξαίρεση τα δύο αρχεία της Ρουμανίας (12%) και την Κύπρο (6%). Σημειώνεται ότι 4 από τα αρχεία καταγραφής (Πολωνία, Πορτογαλίας-2 αρχεία, Σλοβενία) δεν είχαν πρόσβαση σε τέτοια δεδομένα. Το ποσοστό των μικροσκοπικά διαπιστωμένων περιπτώσεων ήταν μεγαλύτερο του 70% σε όλα τα αρχεία Νεοπλασμάτων εκτός από την Κροατία (57.2%), ενώ στην Πορτογαλία (93.5%) και τη Σλοβενία (96.4%) παρουσιάστηκαν ποσοστά παρόμοια με αυτά του SEER (92.3%), USA. Τέλος, σημαντικά αυξημένα ήταν το ποσοστά των περιπτώσεων μη προσδιορισμένης ιστολογίας στη ΝΑΕ, με μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των χωρών (9.9% στην Τουρκία, >40% στην Κροατία και την Σερβία-Κεντρικό αρχείο) σε σχέση με το SEER (2.5%).

Επίπτωση

Ο συνολικός μέσος προτυπωμένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης για τους κακοήθεις όγκους ΚΝΣ βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερος ($p< 0.001$) στις χώρες της ΝΑΕ ($28.1/ 10^6$) για την χρονική περίοδο 1990-2014 συγκριτικά με τις ΗΠΑ, χρονική

περίοδο 1990-2012 (24.7/ 10^6). Ανάμεσα στις χώρες της NAE η προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση παρουσίαζε μεγάλες διακυμάνσεις. Κυμαινόταν χαμηλά στα αρχεία Ρουμανίας, Κλουζ (14.2/ 10^6), Κύπρου (17.8/ 10^6), και Μάλτας (18.9/ 10^6), υψηλά στα αρχεία της Ουκρανίας (27.8/ 10^6), Πολωνίας (28.9/ 10^6), Κροατίας (30.8/ 10^6), ενώ ιδιαίτερα υψηλή χαρακτηρίζεται στην κεντρική βάση της Σερβίας (44.1/ 10^6). Παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης κατά ηλικία με παρόμοια κατά ηλικία και φύλο κατανομή μεταξύ των αρχείων της NAE και του SEER, ΗΠΑ. Το άρρεν φύλο επικρατούσε στις περιπτώσεις και σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρόμοια με τα παιδιά. (αναλογία άρρεν/θήλυ: 1.2 στη NAE, 1.3 στο SEER, ΗΠΑ)

Αναφορικά με τις διαγνωστικές κατηγορίες διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια στην κατηγορία ”μη προσδιορισμένα ενδοκρανιακά και ενδοσπονδυλικά νεοπλάσματα” μεταξύ της περιοχής της NAE (30%, εύρος: 10- 40%) και του SEER (2.5%). Παρόλα αυτά οι αστροκυτταρικού τύπου όγκοι ευθύνονται σχεδόν για 50% των διαγνώσεων και στις δύο περιοχές (NAE: 48.7%, SEER: 44.8%), με όμοιο επικρατούντα υπότυπο την κατηγορία ”γλοιοβλαστώματα και αναπλαστικά αστροκυττώματα” (NAE: 23.6%, SEER: 27.7%). Μια έντονη διαφορά μεταξύ των περιοχών παρατηρήθηκε ακόμα για τον υπότυπο ”άλλα γλοιώματα” (NAE: 11.8%, SEER: 31.6 %). Τέλος η ιστολογική κατηγορία ”επενδυμώματα και εμβρυονικοί όγκοι” αποτελούσαν λιγότερο από <10% των περιπτώσεων, παρόμοια και στις δύο εξεταζόμενες περιοχές.

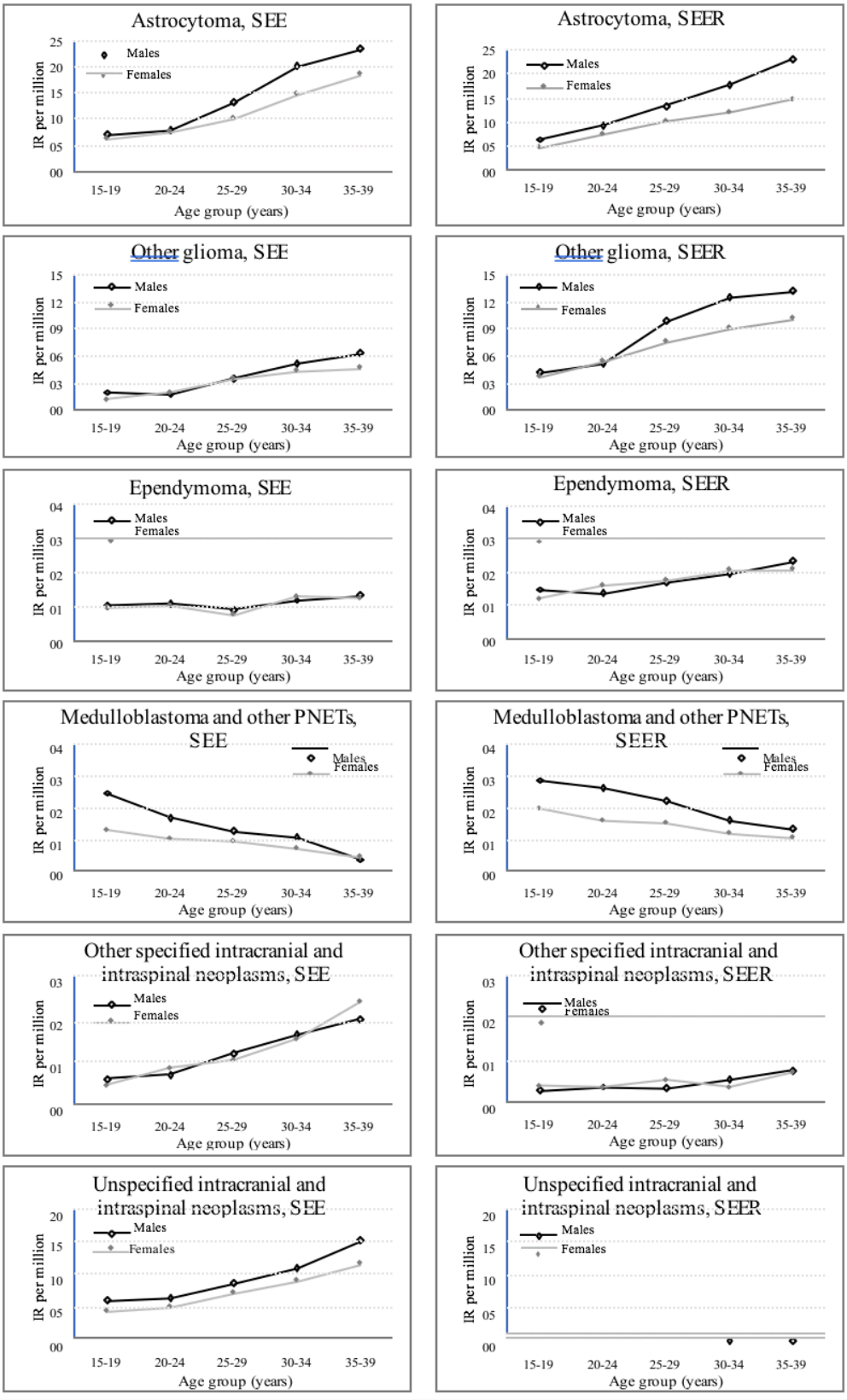
Διαχρονικές Τάσεις

Στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στην Κροατία (APC= -2.5%, 2001-2013). Αντιθέτως, στατιστικά σημαντικές αυξήσεις παρατηρήθηκαν στα αρχεία της Πολωνίας (APC= 2.7%, 1999-2014), της Σμύρνης-Τουρκίας (APC= 2.1%, 1993-2014), Ουκρανίας (APC= 0.7%, 2000-2012) και της Πορτογαλίας-Βόρειο αρχείο (APC= 3.5%, 1999-2010). Στο αρχείο του SEER παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική ελάχιστα φθίνουσα τάση (APC= -0.3%, 1990-2012).

Στο γράφημα 6 απεικονίζονται οι αδροί δείκτες επίπτωσης ανά διαγνωστική κατηγορία, ηλικιακή υποομάδα, και φύλο στα 14 αρχεία της NAE συνολικά συγκριτικά με το SEER, ΗΠΑ. Παρόμοια πρότυπα παρατηρήθηκαν στις δύο περιοχές. Ιδιαίτερα για τις κατηγορίες των αστροκυττώματων και λοιπών γλοιώματων, αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία παρατηρήθηκε τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, ωστόσο η επικράτηση του φύλου άρρενος ήταν πιο

έντονη με την αύξηση της ηλικίας. Η επίπτωση της κατηγορίας ''λοιπών γλοιωμάτων'' ήταν συνολικά χαμηλότερη στην NAE. Τα επενδυμώματα παρουσίαζαν μάλλον σταθερή επίπτωση σε κάθε ηλικιακή κατηγορία και χωρίς κατά φύλο διαφοροποίηση και στις δύο περιοχές. Τα μυελοβλαστώματα και οι λοιποί νευροεκτοδερμικοί όγκοι μειώνονταν με την αύξηση της ηλικίας ενώ η επικράτηση των άρρενων στις μικρότερες ηλικίες εξισορροπούταν στη συνέχεια. Τα ποσοστά των μη περαιτέρω ιστολογικά προσδιοριζόμενων νεοπλασμάτων ήταν ιδιαίτερα χαμηλά στο SEER για όλες τις ηλικιακές υποκατηγορίες και για τα δύο φύλα, σε αντίθεση με τη NAE όπου τα σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αυξάνονταν επιπλέον με την πρόοδο της ηλικίας.

Γράφημα 6: Αδροί δείκτες επίπτωσης ανά εκατομμύριο ΕΝΕ για κακοήθεις όγκους ΚΝΣ ανά ηλικιακή υποκατηγορία, φύλο, διαγνωστική υποκατηγορία στα 14 αρχεία καταγραφής της NAE (SEE, αριστερά) και το SEER (δεξιά).



3.2.1 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε παιδιά 0-14 ετών σε 12 χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης

Θνησιμότητα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου 1985 - 2014, 2.580 θάνατοι από κακοήθεις όγκους του ΚΝΣ καταγράφηκαν συνολικά από τις στατιστικές υπηρεσίες των συμμετεχουσών χωρών για παιδιά ηλικίας 0-14 ετών. Παρατηρήθηκαν αρκετά σημαντικές διαφορές στα πρότυπα θνησιμότητας που κυμαίνονταν από 8 ως 16 ανά εκατομμύριο παιδιών. Η Βουλγαρία (μέση προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα: 16 ανά εκατομμύριο) και η Σερβία (μέση προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα: 15 ανά εκατομμύριο) παρουσίαζαν τους υψηλότερους δείκτες στην περιοχή. Στις περισσότερες χώρες, η θνησιμότητα παρέμεινε διαχρονικά σταθερή, με εξαίρεση τη Βουλγαρία που παρουσίασε σημαντική ετήσια πτωτική τάση 2.4%, που παρατηρήθηκε ήδη πριν από το 2ο έτος παρακολούθησης.

Επιβίωση

Από τις συνολικά 6.104 περιπτώσεις όγκων του ΚΝΣ που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης σε όλα τα αρχεία, 4.804 κακοήθεις όγκοι συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση επιβίωσης έπειτα από τον αποκλεισμό των μη κακοήθων νεοπλασμάτων, των πιλοκυτταρικών αστροκυττωμάτων και των περιπτώσεων από τη Σερβία (λόγω ελλιπούς παρακολούθησης).

Μεγάλες διαφορές διαπιστώθηκαν στην πενταετή επιβίωση μεταξύ των αρχείων καταγραφής, που κυμαίνονταν από 35% (Κύπρος) ως 69% (Μάλτα). Η μέση πενταετής επιβίωση για την περιοχή υπολογίστηκε 47%. Παρά τις διαφορετικές περιόδους καταγραφής παρατηρήθηκε μεγάλη μείωση της επιβίωσης με την ολοκλήρωση του δεύτερου χρόνου παρακολούθησης, φαινόμενο σταθερό μεταξύ των αρχείων. Υψηλότερη 5-ετής επιβίωση παρατηρήθηκε στα αρχεία της Κροατίας (64%), της Ελλάδας (47%) και της Πορτογαλίας (Βόρειο Αρχείο: 63%, Κεντρικό Αρχείο: 50%). Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η συνολική επιβίωση υπολογιζόμενη μέσω Kaplan-Meier για κακοήθη νεοπλάσματα για 6, 12, 24, 36, 48 και 60 μήνες μετά τη διάγνωση στα 13 αρχεία που συμμετείχαν στην ανάλυση επιβίωσης καθόλη

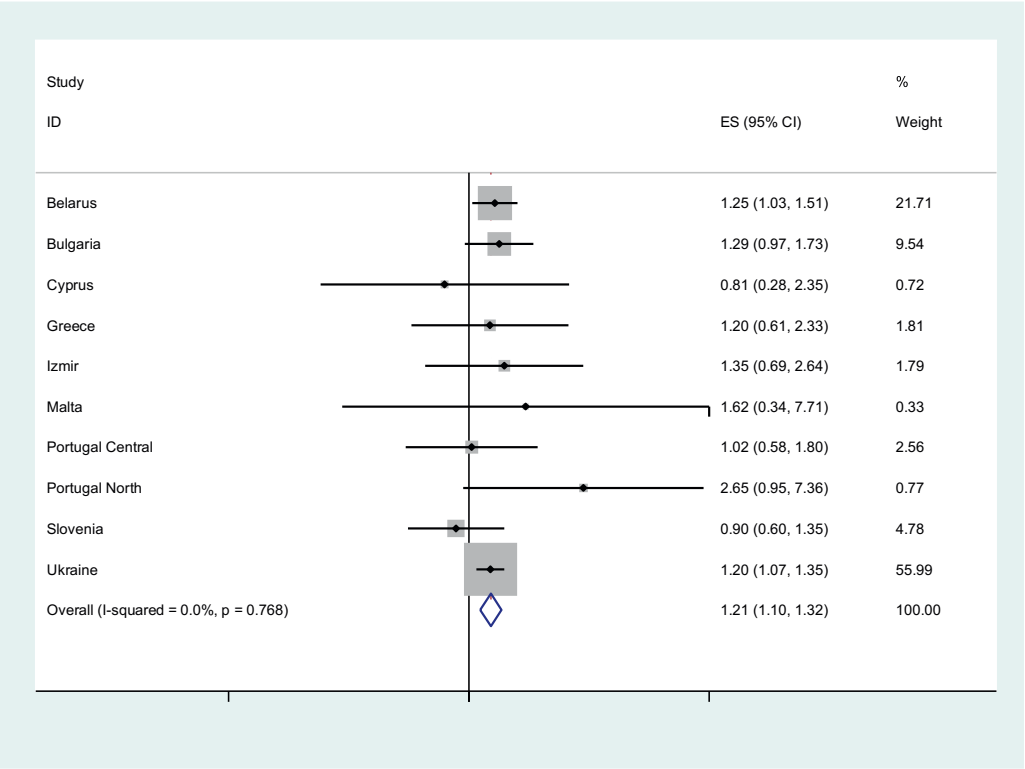
τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, καθώς και τα πιο πρόσφατα 10 και 5 χρόνια της περιόδου καταγραφής.

Πίνακας 7: Συνολική επιβίωση κατά Kaplan–Meier (επί τοις εκατό και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, CI) των 4.804 περιπτώσεων παιδιατρικών κακοήθων όγκων ΚΝΣ 6-, 12-, 24-, 36-, 48- και 60- μήνες από τη διάγνωση στα 13 συμμετέχοντα στην ανάλυση επιβίωσης αρχεία καθόλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, τα 10 και τα 5 πιο πρόσφατα χρόνια της καταγραφής

Χώρα/περίοδος μελέτης	6 μήνες % (95% CI)	12 μήνες % (95% CI)	24 μήνες % (95% CI)	36 μήνες % (95% CI)	48 μήνες % (95% CI)	60 μήνες % (95% CI)
Λευκορωσία						
1990–2012	77 (74–79)	66 (63–69)	57 (54–60)	52 (48–55)	49 (46–52)	48 (44–51)
2003–2012	85 (81–89)	73 (69–78)	63 (57–68)	58 (52–63)	56 (50–62)	54 (48–60)
2008–2012	86 (81–91)	75 (68–82)	62 (54–70)	58 (50–66)	55 (47–64)	55 (47–64)
Βουλγαρία						
1990–2012	76 (72–80)	63 (58–67)	53 (48–57)	48 (43–53)	46 (41–51)	43 (38–48)
2003–2012	74 (67–80)	57 (50–65)	49 (41–56)	43 (35–50)	40 (32–47)	39 (31–46)
2008–2012	75 (66–84)	62 (51–72)	57 (45–68)	52 (41–64)	50 (37–62)	50 (37–62)
Κροατία						
2001–2011	91 (88–95)	85 (80–89)	73 (67–79)	69 (63–75)	67 (60–73)	64 (58–71)
2007–2011	94 (89–99)	85 (78–93)	69 (58–80)	65 (53–77)	62 (49–75)	62 (49–75)
Κύπρος						
1998–2011	92 (84–100)	77 (63–91)	47 (27–66)	41 (21–61)	35 (15–55)	35 (15–55)
2002–2011	94 (84–100)	80 (60–100)	45 (16–73)	45 (16–73)	33 (5–62)	33 (5–62)
2007–2011	94 (84–100)	80 (60–100)	50 (0–99)	50 (0–99)	50 (0–99)	50 (0–99)
Ελλάδα						
8/2009–7/2014	94 (90–98)	87 (82–92)	71 (64–79)	66 (58–74)	61 (53–70)	59 (49–69)
Πορτογαλία Κεντρική						
1990–2009	86 (80–91)	76 (69–83)	65 (57–73)	61 (53–69)	56 (48–64)	50 (42–58)
2000–2009	93 (86–99)	84 (75–92)	75 (64–85)	72 (61–82)	66 (54–77)	59 (48–71)
2005–2009	92 (83–100)	83 (71–96)	75 (61–89)	72 (58–87)	64 (48–80)	52 (35–68)
Πορτογαλία Βόρεια						
1995–2009	91 (86–95)	79 (73–85)	69 (63–76)	66 (59–73)	65 (58–72)	63 (55–70)
2000–2009	88 (83–94)	76 (68–83)	67 (59–75)	65 (57–73)	64 (56–72)	61 (52–69)
2005–2009	88 (79–96)	73 (63–84)	64 (52–76)	63 (51–74)	61 (49–73)	58 (45–70)
Ρουμανία (Βορειοανατολική)						
2008-2009	73 (52–93)	52 (24–81)	–	–	–	–
Ρουμανία (Κλουζ)						
2008-2011	88 (74–100)	79 (63–95)	62 (42–81)	62 (42–81)	62 (42–81)	–
Τουρκία (Σμύρνη)						
1993–2010	82 (77–87)	71 (65–77)	60 (54–66)	54 (47–61)	52 (45–58)	50 (43–57)
2001–2010	82 (76–89)	68 (61–76)	59 (51–67)	54 (46–62)	51 (43–60)	49 (41–58)
2006–2010	84 (76–92)	73 (63–83)	62 (51–73)	59 (48–70)	56 (45–68)	52 (39–64)
Μάλτα						
1995–2012	93 (84–100)	86 (74–99)	83 (69–97)	72 (56–89)	69 (52–86)	69 (52–86)
2003–2012	94 (84–100)	89 (74–100)	83 (66–100)	78 (59–97)	72 (51–93)	72 (51–93)
2008–2012	100(100–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)
Σλοβενία						
1985–2011	91 (86–95)	75 (69–81)	64 (57–71)	58 (50–65)	56 (49–63)	52 (45–60)
2002–2011	85 (76–94)	74 (63–85)	59 (47–71)	59 (47–71)	57 (45–70)	55 (43–68)
2007–2011	85 (73–97)	71 (55–86)	56 (39–73)	56 (39–73)	56 (39–73)	56 (39–73)
Ουκρανία						
2005–2012	72 (70–74)	61 (59–63)	52 (49–54)	47 (45–49)	44 (42–46)	42 (40–45)
2008–2012	76 (73–79)	63 (59–67)	52 (48–56)	47 (43–52)	43 (39–48)	40 (34–45)
Σύνολο περ, σύνολο αρχείων	78 (77–79)	67 (66–68)	57 (55–58)	52 (50–53)	49 (48–51)	47 (46–49)
Πιο πρόσφατα 10 χρόνια, σύνολο αρχείων	79 (77–80)	68 (66–70)	58 (57–60)	54 (52–56)	51 (49–53)	49 (47–51)
Πιο πρόσφατα 5 χρόνια, σύνολο αρχείων	82 (80–84)	70 (68–73)	59 (56–61)	55 (52–58)	51 (48–54)	48 (45–52)

Η επιβίωση φάνηκε να μην επηρεάζεται από το φύλο, ενώ αντίθετα η πολύ μικρή ηλικία (<1 έτους) αποτελεί έναν σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα. (HR: 2.4, 95% CI: 2.0-2.8) Ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης, η διαμονή σε αγροτικές περιοχές βρέθηκε να επιδρά αρνητικά στην επιβίωση. (HR: 1.2, 95% CI: 1.1-1.3) Στο γράφημα 7 φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ του τόπου κατοικίας και της επιβίωσης για κάθε συμμετέχον αρχείο και συνολικά.

Γράφημα 7: Συσχέτιση μεταξύ του τόπου κατοικίας και της επιβίωσης για κάθε συμμετέχον αρχείο και συνολικά



Χειρότερη 5-ετή επιβίωση παρουσίαζε η κατηγορία ενδοκρανιακών και ενδοσπονδυλικών όγκων απροσδιόριστης ιστολογίας (IIIf) (30%) και ακολούθως οι εμβρυονικοί όγκοι (IIIc) (40%) όπως φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Συνολική επιβίωση κατά Kaplan–Meier (επί τοις εκατό και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, CI) των παιδιατρικών κακοήθων όγκων ΚΝΣ 6-, 12-, 24-, 36-, 48- και 60- μήνες μετά τη διάγνωση ανά διαγνωστικό υπότυπο για το σύνολο της περιόδου καταγραφής

Διαγνωστική κατηγορία	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες	36 μήνες	48 μήνες	60 μήνες
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Επενδυμώματα και όγκοι χοριοειδούς πλέγματος	89 (86–92)	81 (77–84)	71 (67–75)	63 (58–67)	56 (51–61)	51 (46–56)
Αστροκυτώματα	84 (82–86)	75 (72–77)	66 (64–69)	63 (61–66)	62 (60–65)	61 (58–63)
Εμβρυονικοί όγκοι, ενδοκράνιοι και σσ	82 (80–84)	70 (67–72)	56 (53–59)	48 (45–51)	43 (40–46)	40 (37–43)
Άλλα γλοιώματα	88 (85–91)	75 (71–79)	65 (61–70)	63 (58–68)	61 (56–66)	60 (55–65)
Άλλα προσδιορισμένα νεοπλάσματα ενδοκρανιακά και σσ	90 (83–98)	82 (73–92)	71 (59–82)	60 (47–72)	60 (47–72)	58 (45–70)
Μη προσδιοριζόμενα νεοπλασματα ενδοκρανιακά και σσ	54 (51–58)	43 (40–46)	35 (32–38)	32 (29–34)	30 (28–33)	30 (27–33)

Το ελληνικό αρχείο καταγραφής NARECHEM-ST παρουσιάζοντας τα αποτελέσματα με την ολοκλήρωση των 5 ετών λειτουργίας του, είχε μεν το χαμηλότερο μέσο χρόνο παρακολούθησης, αλλά πολύ καλούς ποιοτικούς δείκτες (ούτε μια περίπτωση μη προσδιοριζόμενης μορφολογίας, και ελάχιστες περιπτώσεις που χάθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης). Η Ελλάδα φάνηκε να έχει υψηλότερη επιβίωση συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες, κατόπιν αξιολόγησης για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως οι κοινωνικοδημογραφικές διαφορές.

3.2.2 Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε εφήβους και νέους ενήλικες 15-39 ετών σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, USA

Θνησιμότητα

Η προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα κυμαίνονταν από 12.2 (Σλοβενία) ως 18.5 (Πολωνία) θανάτους ανά εκατομμύριο ΕΝΕ στην περιοχή της ΝΑΕ. Γενικά ήταν

σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με αυτή του αρχείου SEER, ΗΠΑ, 9.4 θάνατοι ανά εκατομμύριο. Η θνησιμότητα αυξανόταν με την ηλικία σε όλες τις χώρες της ΝΑΕ με σημαντική κατά φύλο επιβάρυνση (αναλογία άρρενα/ θήλεα: 1.4-2 για την ΝΑΕ, 1.5 για το SEER).

Πτωτικές διαχρονικές τάσεις παρατηρήθηκαν γενικά σε όλη την περιοχή, στατιστικά σημαντικές στη Σερβία (1999-2013, APC: -2.4%) και τη Σλοβενία (1990-2013, APC: -2.4%). Πτωτική διαχρονική τάση καταγράφηκε επίσης στην περιοχή των ΗΠΑ, στατιστικά σημαντική για την χρονική περίοδο 1990-2007 (APC: -1.6), η οποία ακολουθήθηκε από μία μάλλον σταθερή περίοδο (2007-2012).

Επιβίωση

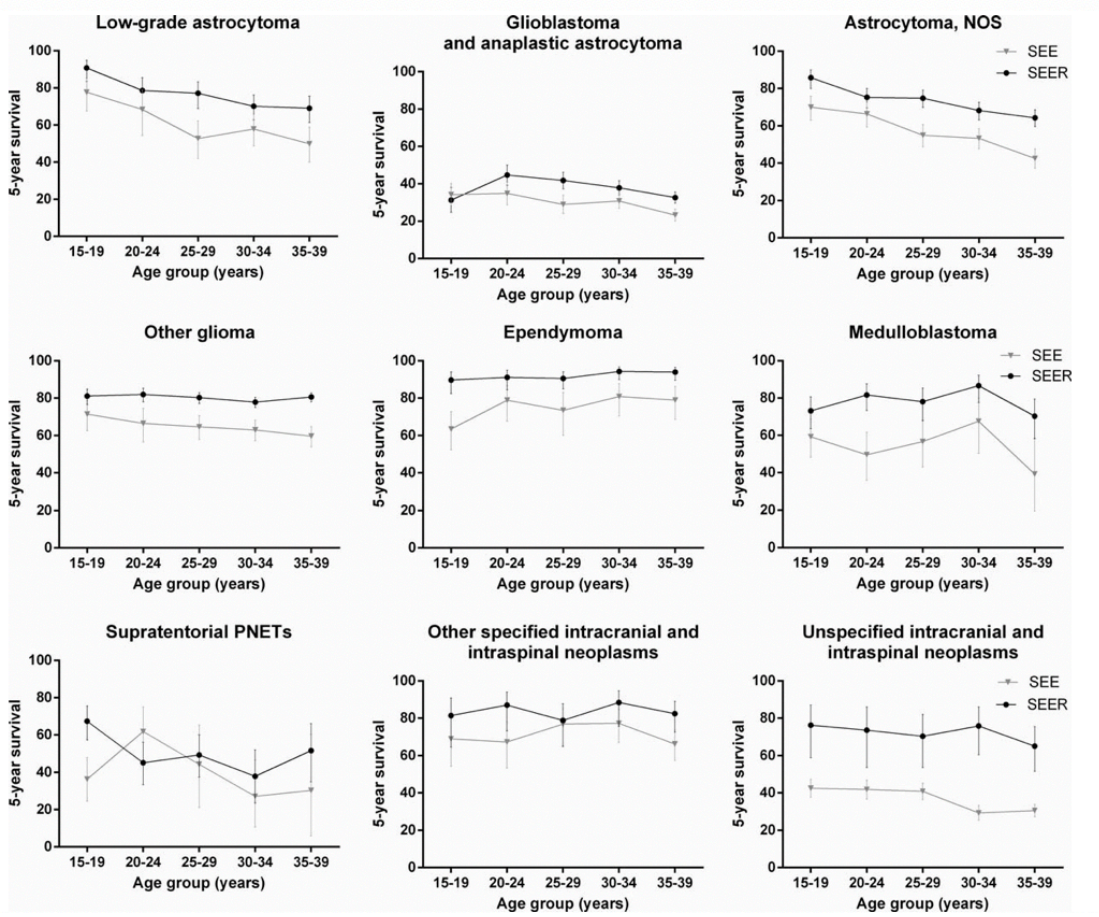
Στην ανάλυση της επιβίωσης συμπεριλήφθηκαν 10.078 περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων ΚΝΣ στην περιοχή της ΝΑΕ και 13.010 από το αρχείο καταγραφής του SEER. Αποκλείσθηκαν από την ανάλυση επιβίωσης οι περιπτώσεις που καταγράφηκαν μόνον από τα πιστοποιητικά θανάτου, οι περιπτώσεις που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση, καθώς και τα δεδομένα από το αρχείο Νεοπλασμάτων της Κεντρικής Σερβίας.

Η συνολική πενταετής επιβίωση για τους κακοήθεις όγκους του ΚΝΣ ήταν σημαντικά μειωμένη (46%) στην περιοχή της ΝΑΕ σε σχέση με αυτή από τις βάσεις του SEER (67%). Το εύρημα αυτό ήταν σταθερό για όλους τους ιστολογικούς τύπους και όλες τις χρονικές περιόδους που εξετάσθηκαν. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε αρκετά μεγάλη διακύμανση μεταξύ των Ευρωπαϊκών εξεταζόμενων χωρών (Εύρος: 38% - Ουκρανία ως > 60% σε Κροατία, Πολωνία, Ρουμανία-Κλουζ και Τουρκία-Σμύρνη). Τα επενδυμώματα ήταν η διαγνωστική κατηγορία με την υψηλότερη πενταετή επιβίωση (NAE:76%, SEER:92%), ενώ τη χαμηλότερη παρουσίαζαν η κατηγορία των γλοιοβλαστωμάτων και των αναπλαστικών αστροκυττωμάτων (NAE: 28%, SEER:37%).

Η πρόοδος της ηλικίας, το άρρεν φύλο και η διαμονή σε αγροτική περιοχή κατά τη διάγνωση, βρέθηκε ότι επιβαρύνουν την πρόγνωση. Στο γράφημα 8 απεικονίζεται η ειδική κατά ηλικία 5-ετής επιβίωση για τους ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα ΚΝΣ ανά ιστολογικό υπότυπο στη ΝΑΕ και το SEER. Η αύξουσα ηλικία συσχετίζεται με χειρότερη επιβίωση για τους αστροκυτταρικούς όγκους όσο και για την κατηγορία λοιπά γλοιώματα τόσο στη ΝΑΕ όσο και στο SEER. Παρόμοια για την κατηγορία

των μη περαιτέρω προσδιοριζόμενων νεοπλασμάτων στην περιοχή της NAE. Αντίθετα, καλύτερη επιβίωση παρατηρήθηκε στις μεγαλύτερες ηλικίες για την κατηγορία των επενδυμωμάτων στην NAE.

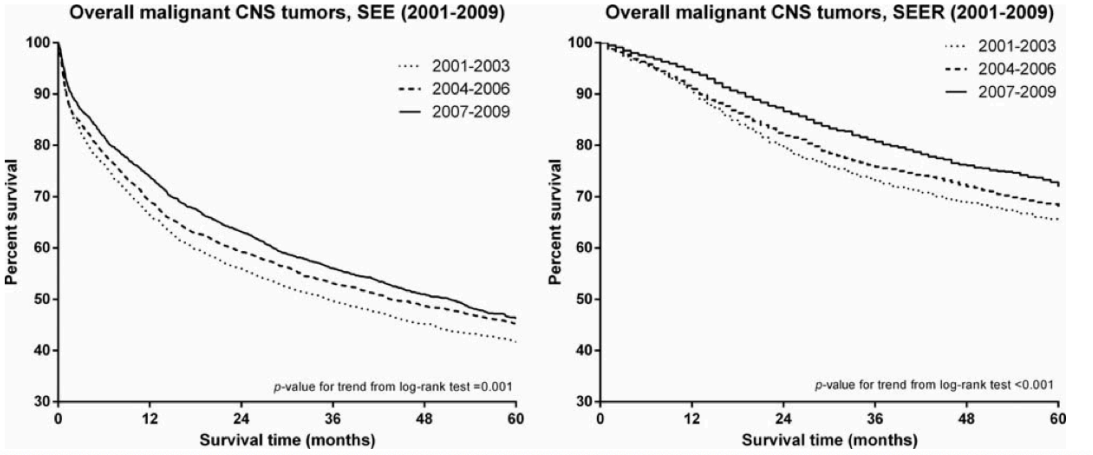
Γράφημα 8: Ειδική κατά ηλικία 5-ετής επιβίωση για ΕΝΕ με κακοήθη νεοπλάσματα ΚΝΣ ανά διαγνωστική κατηγορία στη NAE (SEE) και το SEER.



Συνολικά, οι διαχρονικές τάσεις ήταν αυξητικές και στις δύο περιοχές. Στο γράφημα 9 παρουσιάζονται οι καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για τις χρονικές περιόδους 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009 για τα 9 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων (Κροατία, Κύπρος, Μάλτα, Πολωνία, Πορτογαλία-Βόρειο, Πορτογαλία-Κεντρικό, Σλοβενία, Τουρκία και Ουκρανία) που είχαν διαθέσιμα δεδομένα για την περίοδο αυτή καθώς και για το SEER, ΗΠΑ. Στατιστικά σημαντικές

βελτιώσεις στην επιβίωση παρατηρήθηκαν και στις δύο περιοχές. Στη NAE η 5-ετής επιβίωση αυξήθηκε από 41% σε 46%, ενώ στο SEER από 65% σε 72%.

Γράφημα 9: Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για τις χρονικές περιόδους 2001-2003, 2004-2006, 2007-2009 για τα 9 αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων στη NAE και για το SEER.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων με ποικίλη συμπεριφορά, ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά και έκβαση. Παρουσιάζουν μεγάλες διακρατικές αποκλίσεις τόσο στην επίπτωση όσο και στην έκβαση και επίσης διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης. Παγκόσμια παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης τις δεκαετίες 1980 και 1990, η οποία στη συνέχεια φαίνεται να σταθεροποιείται. Το φαινόμενο μόνο μερικώς μπορεί να αποδοθεί στις εξελίξεις των διαγνωστικών τεχνικών ενώ άλλοι πιθανοί παράγοντες που φαίνεται να συμμετέχουν στην ερμηνεία του είναι η σχετική, κατά τόπους, βελτίωση των καταγραφών ή/και η αυξημένη έκθεση σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Πράγματι λίγα είναι γνωστά για την αιτιολογία των όγκων του ΚΝΣ, ειδικότερα στις νεαρές ηλικιακές ομάδες, καθώς η βιβλιογραφική τεκμηρίωση είναι σχετικά περιορισμένη. Συνακόλουθα, υπάρχει σημαντική ανάγκη για βελτίωση και ενίσχυση των ποιοτικών καταγραφών και δημιουργία νέων όπου δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα. Η διαθεσιμότητα έγκυρων και συγκρίσιμων διαχρονικών δεδομένων για τους όγκους του ΚΝΣ σε παιδιά και εφήβους σε πληθυσμιακό επίπεδο, ιδιαιτέρως εφόσον εμπλουτισθούν με γενετικούς δείκτες μπορεί να συμβάλει στη διεξαγωγή περαιτέρω διακρατικών και διαχρονικών συγκρίσεων κατά φύλο, ηλικία και τύπο όγκου. Πολλώ μάλλον, η αναζήτηση νέων παραγόντων κινδύνου και η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να πραγματοποιηθεί με παράλληλη διεξαγωγή μελετών τύπου ασθενών μαρτύρων ή συναξιολόγηση δεδομένων ασθενών με όγκο του ΚΝΣ με αντίστοιχα πληθυσμιακά δεδομένα, που είναι διαθέσιμα σε χώρες που επιτρέπουν την ηλεκτρονική διασύνδεση των αρχείων. Τέλος, η διαθεσιμότητα και η αξιολόγηση της πληροφορίας για καταληκτικά σημεία έκβασης της νόσου (συνολική επιβίωση, ελεύθερη νόσου επιβίωση, ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση), των επιπλοκών της θεραπείας από τα διάφορα συστήματα ή της ενημέρωσης δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων εξαρτάται κατά πολύ από τη διαθεσιμότητα ηλεκτρονικής καταγραφής της διαχρονικής παρακολούθησης των ασθενών και έχει ως στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και τον καλύτερο σχεδιασμό των συστημάτων παροχής φροντίδας υγείας. (12)

Στην παρούσα διατριβή, κρίθηκε σκόπιμο να παρουσιαστούν αρχικά οι διαδικασίες της εκ του μηδενός ανάπτυξης του πανελλήνιου αρχείου καταγραφής των όγκων του ΚΝΣ για παιδιά ως προϊόν προστιθέμενης αξίας της συμμετοχής της χώρας μας στο Ευρωπαϊκό πρόγραμμα Mobi-kids. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η εμπειρία, οι δομές και οι επαφές πεδίου του Πανελλήνιου Αρχείου Καταγραφής Παιδιατρικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM), που όφειλε όμως να προσαρμοστεί στις αυξημένες απαιτήσεις καταγραφής των όγκων του ΚΝΣ. Οι τελευταίοι προϋποθέτουν πολλαπλές εναλλακτικές πηγές για την αναζήτηση των νέων περιστατικών και ιδιαίτερες συμβάσεις στο χρόνο υπολογισμού της ημερομηνίας διάγνωσης, ανάθεσης τοπογραφικού κώδικα και υποκατηγοριών νόσου πριν επεκταθεί από το 2009 σε Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Όγκων Εγκεφάλου και στη συνέχεια Συμπαγών Όγκων της παιδικής ηλικίας (NARECHEM-ST). Επίσης, αναφέρονται οι διαδικασίες για την ποιοτική του αξιολόγηση καθώς και τα αποτελέσματα από την καταγραφή των παιδιατρικών όγκων του ΚΝΣ στα πέντε πρώτα χρόνια της λειτουργίας του. Ειδικότερα, στις δύο πρώτες εργασίες της διατριβής, που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό European Journal of Cancer, δημοσιεύονται τα στοιχεία της επίπτωσης, της θνησιμότητας, της επιβίωσης και οι αντίστοιχες διαχρονικές τάσεις για τους παιδιατρικούς όγκους του ΚΝΣ με δεδομένα που αντλήθηκαν από τη NARECHEM-ST.

Στο πλαίσιο της διατριβής ενεργοποιήθηκε και αναπτύχθηκε περαιτέρω το Δίκτυο Συνεργασίας Αρχείων Καταγραφής Νεοπλασματικών Δεδομένων των χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης που ακολουθούν τα κριτήρια ποιότητας της IARC και παρέχουν τα δεδομένα τους για επεξεργασία και αναλύσεις στη NARECHEM-ST. Οι αναλύσεις αυτές παρείχαν τη δυνατότητα συγκριτικής αξιολόγησης των ελληνικών δεικτών επίπτωσης και επιβίωσης από όγκους του ΚΝΣ σε παιδιά με εκείνους των 12 αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων από τις 11 χώρες της ΝΑΕ που συμμετείχαν. Αναφέρονται στη συνέχεια τα συνοπτικά ευρήματα της καθεμίας από τις τέσσερις μελέτες που απαρτίζουν τη διατριβή.

1. Επίπτωση όγκων του ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών στην Ελλάδα και στη ΝΑΕ

Την περίοδο καταγραφής (1983-2014) η μέση (εύρος:19-36/10^6) προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση των κακοήθων και καλοήθων όγκων του ΚΝΣ στην περιοχή της ΝΑΕ συνολικά, βρέθηκε ελαφρά χαμηλότερη συγκριτικά με εκείνη άλλων

Ευρωπαϊκών χωρών, που συμμετείχαν σε λίγο προγενέστερες (1978-1997 και 2001-2010) μεγάλες μελέτες. (14, 43) Το γεγονός αυτό, πιθανόν οφείλεται στη διαπιστωθείσα ελλιπή καταγραφή κυρίως των μη κακοήθων όγκων από την πλειοψηφία των Αρχείων Νεοπλασμάτων ΝΑΕ της μελέτης μας. Πράγματι, διαπιστώθηκαν αμφίδρομες διαχρονικές τάσεις της επίπτωσης για τους κακοήθεις όγκους, δηλαδή στατιστικά σημαντικά φθίνουσες σε 4 Αρχεία Νεοπλασιών και αύξουσα σε ένα. Συγκεκριμένα, η σημαντική αύξηση που παρουσιάσθηκε στη Βουλγαρία (APC: 2.74, p=0.0001) πιθανόν να εξηγείται από τη σταδιακή βελτίωση των διαγνωστικών μέσων που πλέον χρησιμοποιούνται καθώς και τη βελτίωση των μεθόδων καταγραφής. Οι δυσκολίες στη σωστή καταγραφή, θα μπορούσαν να εξηγήσουν την πολύ χαμηλή επίπτωση που παρατηρήθηκε τα πρώτα χρόνια της καταγραφής (συνολική περίοδος καταγραφής για τη Βουλγαρία: 1990-2012). Σε ό,τι αφορά την Ουκρανία, η παρατηρούμενη σημαντική αύξηση της επίπτωσης κατά την περίοδο 2000-2008, αποδίδεται στην υλοποίηση του προγράμματος ”Paediatric Oncology 2006-2010”, που είχε ως στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας στη διάγνωση και τη θεραπεία των παιδικών νεοπλασμάτων και ακολουθείται όπως είναι φυσικό από σημαντική μείωση κατά την περίοδο 2008-2012. Δεν είναι όμως δυνατόν να αναλυθεί κατά πόσο η οικονομική κρίση στην Ουκρανία το 2008, συνέβαλε επίσης στη μείωση της ποιότητας καταγραφής. Η σημαντικά φθίνουσα τάση στην Κύπρο (APC: -9.79, p= 0.01) θεωρούμαι πρωτίστως ότι σχετίζεται και με τον πολύ μικρό αριθμό περιπτώσεων ετησίως. Θεωρούμε αντιθέτως ότι στη μεγάλη βάση της Λευκορωσίας η φθίνουσα τάση της επίπτωσης μεταξύ του 1990 και του 2002 (APC: -1.41, p= 0.005), πιθανόν ερμηνεύεται από την καταγραφή ορισμένων μη έγκυρων περιπτώσεων κατά τη διάρκεια της αναδρομικής καταγραφής που εφαρμόσθηκε τα πρώτα χρόνια. Επιπλέον, η αλλαγή της κατηγοριοποίησης των πιλοκυτταρικών αστροκυττωμάτων σε καλοήθη κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης θεωρείται ότι έχει συμβάλει στη διαμόρφωση αυτής της τάσης. Ενδεχομένως, οι επιπλέον περιπτώσεις όγκων του ΚΝΣ που καταγράφηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990 στην περιοχή, θα μπορούσαν να σχετίζονται με το πυρηνικό ατύχημα του Τσέρνομπιλ, αλλά δεν φαίνεται ότι είναι διαθέσιμα αξιόπιστα και συγκρίσιμα δεδομένα για την περίοδο πριν και μετά το ατύχημα. Η σημαντικά φθίνουσα τάση που παρατηρήθηκε στη Σερβία (APC: -4.47, p= 0.0004) και αντιστοίχως στη γείτονα της χώρα Κροατία (APC: -5.53, p= 0.005), θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως αποτέλεσμα αρχικά της βελτίωσης του τρόπου διάγνωσης των νεοπλασμάτων

ταυτόχρονα με την αλλαγή του συστήματος κατηγοριοποίησης των πιλοκυτταρικών αστροκυττωμάτων. Βεβαίως, οι δύο χώρες ακολουθούν εξαιρετικά όμοια πρότυπα διαχρονικών τάσεων με ιδιαίτερα υψηλές επιπτώσεις στην αρχή των περιόδων καταγραφής που στη συνέχεια φθίνουν. Συμπληρωματικά, προτάθηκε ότι οι υψηλές επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν στην αρχή της καταγραφής θα μπορούσαν να ερμηνευτούν βάσει των συνεπειών του πολέμου στην πρώην Γιουγκοσλαβία (1991-1995) και της μεταπολεμικής περιόδου που συμπίπτει με την αρχή της καταγραφής και για τις δύο περιοχές. (132) Πράγματι, όπως είναι γνωστό οι πολεμικές περίοδοι, χαρακτηρίζονται από την έκπτωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, που όπως φαίνεται σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση όγκων του ΚΝΣ. (76) Επιπλέον, το σοβαρό ψυχολογικό στρες και το πένθος από την απώλεια γονέα στην παιδική ηλικία, γεγονότα πολύ συνηθισμένα κατά τη διάρκεια περιόδων πολέμου, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παιδιατρικού όγκου του ΚΝΣ. (133, 134) Τέλος, κατά τη διάρκεια των πρώτων μεταπολεμικών ετών, αναμένεται συσσώρευση νέων περιπτώσεων, εξαιτίας κυρίως των δυσκολιών και καθυστερήσεων στη διάγνωση κατά τη διάρκεια του πολέμου. (135)

Δυσερμήνευτα είναι τα διαχρονικά δεδομένα επίπτωσης και σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με δημοσιευμένες αναλύσεις του αρχείου SEER, ΗΠΑ παρατηρήθηκε αύξουσα τάση για τους παιδιατρικούς κακοήθεις όγκους από 1983 ως το 1986 και ακολούθησε μη στατιστικά σημαντική μείωση την περίοδο 1987-2009. (136) Η οργάνωση Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), στην οποία περιλαμβάνεται το πρόγραμμα SEER, ανέλυσε δεδομένα για την περίοδο 2000-2010 σημειώνοντας ότι παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην επίπτωση των κακοήθων παιδιατρικών όγκων, που ερμηνεύθηκε ως πιθανόν αποτέλεσμα των αλλαγών στη διαγνωστική προσπέλαση και στην καταγραφή των όγκων. Στις χώρες της κεντρικής και νοτιοδυτικής Ευρώπης αναφέρεται στατιστικά σημαντική αύξηση των παιδιατρικών κακοήθων όγκων του ΚΝΣ της τάξης του 1.7% ετησίως για την περίοδο 1978-1997, φαινόμενο πολύ πιο έντονο σε Ιταλία, Μάλτα και Ισπανία. (43) Σε αντίθεση, μη στατιστικά σημαντικές κυμαινόμενες διαχρονικές τάσεις παρατηρήθηκαν στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης για την περίοδο 1985-2005, που έχουν παραδοσιακά καλή ποιότητα καταγραφής. (137) Από την περιοχή της Ιαπωνίας, παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των νεοπλασμάτων από τον 1960-1995, της οποίας οι αιτίες δεν διευκρινίζονται από τους μελετητές. (138) Συνεπώς,

αναμένεται ότι αναλύσεις δεδομένων της τελευταίας δεκαετίας όπου θα έχουν σταθεροποιηθεί οι ενδεχόμενες αιτίες πλασματικής υπερεκτίμησης των διαχρονικών τάσεων θα δώσουν πιο έγκυρη απάντηση κατά πόσο η συχνότητα των όγκων του ΚΝΣ στα παιδιά παραμένει σταθερή ή έχει αυξηθεί στις πιο αναπτυγμένες χώρες του κόσμου.

Η μεγάλη πλειονότητα των όγκων του ΚΝΣ είναι συχνότερη στα αγόρια και η κατά φύλο αναλογία διακυμαίνεται από 1.1 ως 2.5 υπέρ των αγοριών. (37) Η αναλογία αυτή φυσικό είναι να μην επηρεάζεται από τις διαχρονικές -ενδεχομένως πλασματικές- τάσεις της επίπτωσης και βρέθηκε 1.3 και στη δική μας μελέτη.

Όσον αφορά τους ιστολογικούς υπότυπους, οι αστροκυτταρικοί όγκοι ήταν και στη μελέτη μας ο συχνότερος ιστολογικός τύπος, ακολουθούμενοι από τους εμβρυονικούς όγκους, παρότι σε ορισμένες βάσεις καταγραφής υπήρχε ένα μεγάλο ποσοστό όγκων μη προσδιοριζόμενης μορφολογίας. Στην ηλικιακή ομάδα 0-4 έτη, διαπιστώθηκε αντίθετα, ότι οι εμβρυονικοί όγκοι υπερτερούσαν των αστροκυτταρικών. Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε 6 από τα αρχεία καταγραφής, συγκεκριμένα σε αυτά της Λευκορωσίας, Κροατίας, Ελλάδας, Πορτογαλίας (Κεντρικό και Βόρειο) και της Σμύρνης-Τουρκίας βρέθηκε επίσης επικράτηση των εμβρυονικών όγκων σε σχέση με τους αστροκυτταρικούς στο σύνολο των ηλικιών. Παρόμοια πρότυπα κατανομής των εμβρυονικών όγκων έχουν αναφερθεί σε χώρες της Μεσογείου, όπως η Ιορδανία, η Συρία και το Μαρόκο, αλλά και στη Σαουδική Αραβία, που εγείρουν υποψίες για πιθανή επίδραση κοινών περιβαλλοντικών ή γενετικών παραγόντων ως προς την καρκινογένεση στο ΚΝΣ. (139-141) Παρόμοιες υποθέσεις μπορούν να διαμορφωθούν μόνον με την ύπαρξη αξιόπιστων αρχείων καταγραφής νεοπλασμάτων που θα αποτελέσουν και τη βάση αναλυτικών αιτιολογικών μελετών. Ειδικότερα, όσον αφορά την αξιοπιστία της NARECHEM-ST, η αξιολόγηση με βάση τα κριτήρια ποιότητας της IARC έδειξε πολύ υψηλής ποιότητας καταγραφή στην Ελλάδα, παρότι δεν είναι επισήμως γνωστό το επί της % ποσοστό περιπτώσεων διαπιστούμενων μέσω πιστοποιητικού θανάτου λόγω έλλειψης διαδικασιών διασύνδεσης με την αντίστοιχη κρατική υπηρεσία. Εκτός από την εξαντλητική χρήση εναλλακτικών πηγών πληροφόρησης που χρησιμοποιείται στη NARECHEM-ST (δημόσιες και ιδιωτικές παιδονευρολογικές, παιδοογκολογικές, νευροχειρουργικές κλινικές, τμήματα νευροαπεικόνησης, παθολογοανατομικά εργαστήρια) πραγματοποιήθηκε *ad hoc* επικοινωνία και με τα 15 ιατροδικαστικά

εργαστήρια της χώρας και δεν διαπιστώθηκε καμιά νεκροτομική διάγνωση. Αντιθέτως, το σχετικά υψηλό ποσοστό περιπτώσεων διαπιστούμενων μόνο μέσω πιστοποιητικού θανάτου στο Βορειοανατολικό αρχείο της Ρουμανίας, εγείρει ανησυχίες για την εγκυρότητα των δεδομένων, την ποιότητα των δηλώσεων της αιτίας θανάτου και τη δυνατότητα εντοπισμού των περιπτώσεων. (119) Άλλα κριτήρια ποιότητας αποτελούν το επί της % ποσοστό περιπτώσεων με μικροσκοπική επιβεβαίωση, όπου στη χώρα μας θεωρείται ότι υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης και τέλος το ποσοστό περιπτώσεων που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση, το οποίο για τη χώρα μας είναι μηδαμινό. (142)

Σύνοψη: η πρώτη προσπάθεια παρουσίασης των δεδομένων της επίπτωσης και των διαχρονικών τάσεων των παιδιατρικών όγκων του ΚΝΣ στην Ελλάδα και συγκριτικά με ορισμένες χώρες της λιγότερο προβεβλημένης στη βιβλιογραφία περιοχής της Νοτιοανατολικής Ευρώπης φωτίζει τις ερευνητικές δυνατότητες που προκύπτουν μέσω της συνεργασίας μεταξύ των αρχείων καταγραφής. Τα συνολικά ευρήματα είναι σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία και υποδεικνύουν τις προοπτικές της χρήσης των δεδομένων που προέρχονται από τα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων στη δημιουργία ερευνητικών υποθέσεων. Για να εξασφαλισθεί όμως η προαπαιτούμενη συγκρισιμότητα για την περαιτέρω διερεύνηση των διαχρονικών και διακρατικών αποκλίσεων, απολύτως απαραίτητη είναι η βελτιστοποίηση των καταγραφών.

2. *Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του ΚΝΣ σε παιδιά 0-14 ετών στην Ελλάδα και στη ΝΑΕ*

Στην περιοχή της ΝΑΕ, δημοσιεύτηκαν, για πρώτη φορά, οι σημαντικές διακρατικές διαφορές στη θνησιμότητα (8-16/10^6) και τη συνολική επιβίωση (35-69%) από ΠΟΚΝΣ. Η διαφοροποίηση αυτή, λόγω της εξειδικευμένης φροντίδας που απαιτεί η αντιμετώπιση των όγκων του ΚΝΣ εκφράζει εν μέρει την ποιότητα των συστημάτων υγείας των διαφόρων χωρών. Παρόμοιες μελέτες έχουν δημοσιευτεί και σε άλλες χώρες της υπόλοιπης Ευρώπης (56) αλλά και παγκοσμίως, όπως συνοψίζονται στην πρόσφατη διεθνή μελέτη επιβίωσης CONCORD-3. Η απόκλιση σε δείκτες 5-ετούς επιβίωσης παιδιατρικών κακοήθων όγκων του ΚΝΣ κυμαίνεται από 29% στη Βραζιλία ως σχεδόν 80% στη Σουηδία και τη Δανία. (13)

Όσον αφορά τις τάσεις της θνησιμότητας στην εξεταζόμενη περιοχή της ΝΑΕ, είναι μάλλον σταθερές διαχρονικά, εκτός από τη Βουλγαρία, όπου παρουσιάζεται

σημαντική μείωση. Η φθίνουσα αυτή διαχρονική τάση, ταυτόχρονα με την αύξουσα διαχρονική τάση της επίπτωσης κατά την περίοδο 1990-2012 (143) θα μπορούσε να οφείλεται στις συνεχείς βελτιώσεις στη διάγνωση, την προοδευτική εισαγωγή νέων και πιο αποτελεσματικών νευροχειρουργικών τεχνικών, των συνεχώς βελτιούμενων λοιπών θεραπειών καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας της ίδιας της καταγραφής. Η έλλειψη ταυτόχρονης βελτίωσης της επιβίωσης πιθανόν αποδίδεται σε διακυμάνσεις (αρχικά αύξηση μέχρι 16% και στη συνέχεια μείωση μέχρι 4.9%) του ποσοστού των περιπτώσεων που γνωστοποιούνται μόνο μέσω του πιστοποιητικού θανάτου κατά τη διάρκεια της περιόδου καταγραφής. (144)

Οι όγκοι του ΚΝΣ στα παιδιά έχουν ακόμη και σήμερα υψηλή θνητότητα. Ειδικότερα, στην περιοχή της ΝΑΕ υπολογίστηκε για πρώτη φορά ότι το ποσοστό της 5-ετούς επιβίωσης φθάνει μόλις 47% με αναμενόμενη απότομη μείωση σε όλη την περιοχή στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση. Ειδικότερα, στις γειτονικές χώρες Κροατία και Σλοβενία η πτώση στα ποσοστά επιβίωσης με την ολοκλήρωση του 2^{ου} χρόνου από τη διάγνωση ήταν αρχικά 91% και στις 2 χώρες και στη συνέχεια 73% και 64% αντίστοιχα. Το φαινόμενο που αποδίδεται από τους ντόπιους ερευνητές, τουλάχιστον εν μέρει, στις συνέπειες του πολέμου στην πρώην περιοχή της Γιουγκοσλαβίας (1991-1995), στα συστήματα υγείας και το χαμηλό οικονομικό επίπεδο τόσο κατά τη διάρκεια του πολέμου καθαυτού αλλά και κατά την πρώτη μεταπολεμική περίοδο.

Παρότι στη χώρα μας υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης σε σχέση με τις χώρες της διεθνούς πρωτοπορίας όσον αφορά την 5-ετή επιβίωση από ΠΟΚΝΣ, η Ελλάδα φαίνεται στη μελέτη μας ότι κατέχει την καλύτερη θέση συγκριτικά με τις όμορες χώρες. Σημειώνεται όμως ότι η περίοδος παρακολούθησης για τα περιστατικά των δυο τελευταίων ετών στο Ελληνικό Αρχείο ήταν μικρή. Την ίδια υπεροχή εμφανίζει η χώρα μας και για τις παιδικές αιματολογικές κακοήθειες σε σχέση με άλλες χώρες της ΝΑΕ. (145) Το υψηλότερο κατά κεφαλήν εισόδημα στην Ελλάδα σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της μελέτης, η εισαγωγή των παιδιών σε διεθνή ερευνητικά πρωτόκολλα, αλλά και η συνεχής υποστήριξη των δομών υγειονομικής περίθαλψης των παιδιών με καρκίνο στην Ελλάδα από εθελοντικές οργανώσεις παρά την οικονομική κρίση φαίνεται ότι έχουν συμβάλει στη συγκριτικά υψηλότερη επιβίωση.

Παρόλα αυτά από τη μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι η διαμονή σε αγροτική περιοχή αποτελεί ακόμη ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. (HR:1.2, 95% CI=1.1-1.4). Το σταθερό αυτό εύρημα, καθώς και η δυσπραγία μονογονεϊκών οικογενειών να αντιμετωπίσουν τη νόσο διαπιστώνεται και για άλλες παιδικές αιματολογικές κακοήθειες στη χώρα μας αλλά και παγκόσμια. (145-147) Συνακόλουθα, οι δείκτες αυτοί υποδεικνύουν τομείς που πρέπει κατά προτεραιότητα να αντιμετωπιστούν οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες εντός της ίδιας της χώρας.

Σύνοψη: Οι διαχρονικές τάσεις και τα ποσοστά της θνησιμότητας και της επιβίωσης των παιδιατρικών όγκων του ΚΝΣ από τα 14 αρχεία του δικτύου συνεργασίας στην περιοχή της ΝΑΕ είναι σε σχετική συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες από την ευρύτερη Ευρωπαϊκή περιοχή. Ορισμένες από τις διαπιστούμενες διακρατικές διαφορές καθώς και το σταθερό εύρημα της χειρότερης έκβασης των κατοίκων των αγροτικών περιοχών θεωρούμε ότι αντανακλούν ανισότητες στην πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη. Το εύρημα υποσημαίνει ότι είναι απαραίτητο οι αρμόδιοι φορείς να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα για την ελαχιστοποίησή τους. Απαραίτητη, ομοίως κρίνεται, η συνέχιση και περαιτέρω βελτίωση των καταγραφών των αρχείων νεοπλασμάτων σε μία διεθνώς εναρμονισμένη βάση για τη διασφάλιση της συγκρισιμότητας των δεικτών επιβίωσης και τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Οι εργασίες του Δικτύου των συνεργαζόμενων χωρών της Νοτιοανατολικής Ευρώπης συνεχίστηκαν με τη δημοσίευση δύο ακόμα μελετών που αφορούν σε όγκους του ΚΝΣ, στην ιδιαίτερη ηλικιακή ομάδα των ΕΝΕ 15-39 ετών. Στις μελέτες αυτές παρουσιάζονται στοιχεία επίπτωσης, θνησιμότητας, επιβίωσης και διαχρονικές τάσεις για την αναφερόμενη περιοχή και ταυτόχρονα γίνεται σύγκριση με τα αντίστοιχα στοιχεία από το πρόγραμμα Εποπτείας, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων SEER των ΗΠΑ. Οι μελέτες δημοσιεύτηκαν στα διεθνή έγκριτα περιοδικά European Journal of Cancer και Cancer.

3. *Επίπτωση όγκων του ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες στη ΝΑΕ και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ*

Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης μας, για την ηλικιακή ομάδα των εφήβων και νέων ενηλίκων 15-39 ετών, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση κακοήθων όγκων του ΚΝΣ στην περιοχή των χωρών της ΝΑΕ συνολικά (28.1 ανά εκατομμύριο) σε

σύγκριση με τις ΗΠΑ (24.7 ανά εκατομμύριο) για την εξεταζόμενη περίοδο (1990-2014). Σημειώνεται ότι η συνολική τιμή του δείκτη στη ΝΑΕ θεωρούμε ότι αντανακλά κυρίως, τα υψηλά ποσοστά επίπτωσης στη Σερβία (44.3), Κροατία (30.8) και Ουκρανία (27.8) καθώς μάλιστα η τελευταία χώρα, συνεισέφερε στην καταγραφή με πάνω από 50% των περιπτώσεων. Οι κατανομές των νεοπλασμάτων κατά ηλικία και φύλο ήταν παρόμοιες στις δύο περιοχές, όπως και η κατανομή κατά διαγνωστική κατηγορία. Και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, παρά τις διαφοροποιήσεις σε ορισμένους ιστολογικούς υποτύπους, το άρρεν φύλο συνολικά υπερτερούσε, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία. Τα αστροκυττώματα αποτελούσαν την πιο συχνή διαγνωστική κατηγορία, ενώ παρατηρήθηκαν κυμαινόμενες διαχρονικές τάσεις στην περιοχή της ΝΑΕ συγκριτικά με τις ΗΠΑ, όπου οι διαχρονικές τάσεις ήταν σταθερές. Το ποσοστό των μη προσδιοριζόμενων ιστολογικά περιπτώσεων ήταν πολύ υψηλό στην υπό μελέτη Ευρωπαϊκή περιοχή (> 30 % στη Σερβία, Ουκρανία, Κροατία) σε σχέση τις ΗΠΑ (2.5%).

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για τις νεοπλασματικές ασθένειες στην ηλικιακή ομάδα των ΕΝΕ φαίνεται να αυξάνεται. Παρατηρείται όμως ασυμφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ορισμό του εύρους των ηλικιών που περιλαμβάνονται σε αυτήν, ενώ υποστηρίζεται ότι ένας και μοναδικός ορισμός δεν θα ήταν επαρκής για όλες τις περιστάσεις. (148) Η συνολική προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση για την περιοχή του SEER, όπως υπολογίστηκε στη μελέτη μας για τη χρονική περίοδο 1990-2012 (24.7 ανά εκατομμύριο) είναι ελαφρά υψηλότερη από προηγούμενες αναφορές του Οργανισμού (22.6 ανά εκατομμύριο για τη χρονική περίοδο 1975-1998), και αρκετά χαμηλότερη σε σχέση με την επίπτωση που υπολογίστηκε συνολικά για την περιοχή των ΗΠΑ, την περίοδο 2008-2012. (33 ανά εκατομμύριο) (51) Η εκτίμηση της επίπτωσης για την περιοχή της ΝΑΕ (28.1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο για την περίοδο 1990-2014) είναι σε σχετική συμφωνία με την εκτίμηση του προγράμματος EUROCARE για 27 χώρες της Ευρώπης (27 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο για την περίοδο 1995-2002 για ενήλικες 20-39 ετών). (149)

Περαιτέρω διακρατικές συγκρίσεις βάσει των προηγουμένως δημοσιευμένων μελετών, δυσχεραίνονται λόγω των διαφορετικών συστημάτων ταξινόμησης των νεοπλασμάτων. Έτσι, στο Ηνωμένο Βασίλειο για τη χρονική περίοδο 1979-1997, υπολογίστηκαν ποσοστά επίπτωσης 15.6 και $17.9/10^6$ για τις ηλικιακές υποομάδες 15-19 και 20-24 ετών αντίστοιχα. (150) Τα ποσοστά αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά στην

ΝΑΕ έπειτα από τον αποκλεισμό της Κεντρικής Βάσης της Σερβίας. Στην Ιταλία, όπου το εύρος ηλικιών της ομάδας των ΕΝΕ ορίζεται στα 13-23 έτη, παρατηρείται επίσης συγκρίσιμο ποσοστό επίπτωσης των κακοήθων όγκων του ΚΝΣ ($18/10^6$ για την περίοδο 2003-2008). (151) Από δημοσιευμένες μελέτες στη Σανγκάη και την Κίνα, στην ηλικιακή ομάδα 15-49 ετών, υπολογίζεται η επίπτωση μικτών καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων $33/10^6$ για τους άνδρες και $43/10^6$ για τις γυναίκες. (152)

Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης που παρατηρούνται γενικά στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Αυστραλίας ερμηνεύονται συνολικά σαν αποτέλεσμα της ευκολότερης και γρήγορης πρόσβασης σε εξελιγμένες και ακριβέστερες νευροαπεικονιστικές τεχνικές, και σε δομές υγειονομικής περίθαλψης, καθώς επίσης και σε υψηλότερης ποιότητας καταγραφή από τα αρχεία νεοπλασμάτων. (153) Εντός της περιοχής της ΝΑΕ όμως τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης απαντώνται στα αρχεία καταγραφής της Κεντρικής Σερβίας ($44.3/10^6$), εύρημα σταθερό και για τους παιδιατρικούς όγκους (143), και της Κροατίας ($30.8/10^6$) και εν μέρει αποδίδονται όπως προηγουμένως αναφέρθηκε στην εμπλοκή των χωρών αυτών σε εμπόλεμες καταστάσεις κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 και τις συνακόλουθες συνέπειες που αποφέρουν αυτές μεταξύ των άλλων και στα συστήματα υγείας. Χαρακτηριστικά παρατηρήθηκε χαμηλότερης ποιότητας καταγραφή που επηρεάζει σημαντικά τόσο την επίπτωση όσο και την δυνατότητα συγκρίσεων (πολύ χαμηλό ποσοστό μικροσκοπικά επιβεβαιωμένων διαγνώσεων στην Κροατία και πολύ υψηλό ποσοστό μη προσδιοριζόμενων περιπτώσεων στην Σερβία). (154) Επιπλέον, τα αισθητά χαμηλότερα ποσοστά στην επίπτωση των μη κακοήθων νεοπλασμάτων στη ΝΑΕ συγκριτικά με τις ΗΠΑ φανερώνουν την ελλιπή καταγραφή των νεοπλασμάτων στην πρώτη.

Τα αστροκυττώματα, ο πιο συχνός υπότυπος και στις δύο περιοχές (SEE: 48.7%, SEER: 44.8%), είναι σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες (52,153,158) και εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση σε αυτές τις ηλικίες συγκριτικά με τα παιδιά. (143) Οι μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ των δύο περιοχών παρατηρήθηκαν στις διαγνωστικές κατηγορίες των «λοιπών γλοιωμάτων» (11.6% στη ΝΑΕ και 31.6% στο SEER), και των «άλλων μη προσδιοριζόμενων ενδοκρανιακών και ενδοσπονδυλικών νεοπλασμάτων (31.1% στη ΝΑΕ και 2.5% στο SEER). Σημαντικές

αποκλίσεις στις δύο αυτές κατηγορίες σημειώθηκαν και εντός της υπό μελέτη Ευρωπαϊκής περιοχής. Πράγματι, η σχετικά ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών των 2 αυτών διαγνωστικών κατηγοριών μεταξύ των αρχείων υποδεικνύει πιθανώς εσφαλμένη ταξινόμηση και κωδικοποίηση των γλοιωμάτων ως μη προσδιορισμένα νεοπλάσματα, που περαιτέρω ερμηνεύεται σαν το αποτέλεσμα μιας σχετικής έλλειψης σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων ή μη βέλτιστων μεθόδων καταγραφής στην περιοχή της NAE.

Δυσερμήνευτα είναι τα διαχρονικά δεδομένα επίπτωσης και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Σύμφωνα με τη μελέτης μας στην περιοχή της NAE, εκτός της Κροατίας που παρουσίαζε σημαντική μείωση της επίπτωσης, 4 αρχεία καταγραφής (Πολωνία, Πορτογαλία-Βόρειο Αρχείο, Ουκρανία και Τουρκία-Σμύρνη) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης. Σε αντίθεση, στην περιοχή του SEER για την περίοδο 1990-2012, παρατηρήθηκε μια ελαφρά ετήσια αύξηση της τάξεως του 0.3%, εν πολλοίς σταθερή. Παρομοίως, και για τη συνολική περίοδο 1973-2012, τα διαχρονικά ποσοστά της επίπτωσης στο SEER φαίνεται να παραμένουν σταθερά. Τα δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο για την χρονική περίοδο 1979-1997, σύμφωνα με άλλες μελέτες, για τις ηλικίες 19-24 έτη, παρουσιάζουν μία ετήσια αύξηση της τάξης του 1.4% (150), ενώ από μελέτες στην Ολλανδία για την περίοδο 1989-2010, φαίνεται μία ελαφρά αύξηση των γλοιωμάτων συνολικά, που μάλιστα αποδίδεται συγκεκριμένα στην αύξηση των γλοιοβλαστωμάτων. (155) Από μελέτες στην Κίνα για μία χρονική περίοδο 32 ετών, βρέθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης, που αφορούσε κυρίως το γυναικείο φύλο. (152) Αντίθετα, σύμφωνα με δεδομένα από την Αυστραλία για την περίοδο 1982-2007 για ηλικίες 15-39 ετών, παρουσιάζεται μία στατιστικά σημαντική μείωση (1.2%) για τους άνδρες, με σταθερά ποσοστά για τις γυναίκες. (156) Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας για την περιοχή του SEER, είναι τα δεδομένα από την οργάνωση CBTRUS στις ΗΠΑ. (51) Συμπερασματικά, οι αυξητικές διαχρονικές τάσεις τις προηγούμενες δεκαετίες αποδίδονται από τους ερευνητές στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. (157) Ωστόσο οι αυξητικές τάσεις στην περιοχή της NAE δεν θα μπορούσαν να ερμηνευτούν με τον ίδιο τρόπο, καθώς οι περισσότερες καταγραφές άρχισαν από το 2000 και μετά, οπότε και η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ήταν ευρέως διαδεδομένη. Θεωρούμε όμως, ότι μπορούν να αποδοθούν σε βελτιώσεις των

μεθόδων καταγραφής και εν συνεχεία της πληρότητας των καταγραφών των νεοπλασμάτων.

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει συνολικά 11.438 περιπτώσεις από την περιοχή της ΝΑΕ, και αντίστοιχα περισσότερες από 13.500 στις ΗΠΑ για μία συγκρίσιμη χρονική περίοδο, γεγονός που επέτρεψε επιπλέον αναλύσεις ανά διαγνωστική κατηγορία. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου τα μισά από τα συμμετέχοντα αρχεία καταγραφής (70% των περιπτώσεων), παρείχαν εθνική πληθυσμιακή κάλυψη, ενώ οι περιπτώσεις που διαπιστώνονταν μόνο μέσω πιστοποιητικού θανάτου ήταν ελάχιστες. Ωστόσο, στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων σχολιάζεται σαν περιορισμός το ποσοστό των επιβεβαιωμένων μέσω μικροσκοπικής διάγνωσης περιπτώσεων, το οποίο με εξαίρεση τα αρχεία της Πορτογαλίας και της Σλοβενίας, ήταν σημαντικά χαμηλότερο στη ΝΑΕ συγκριτικά με το SEER, γεγονός που συμβαδίζει με το σημαντικά υψηλότερο στη ΝΑΕ ποσοστό των μη ιστολογικά προσδιοριζόμενων νεοπλασμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντικές προσπάθειες έχουν ξεκινήσει από διεθνείς οργανισμούς όπως ο ENCR, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και η IACR, με στόχο τη βελτίωση των πολύ χαμηλών ποσοστών μικροσκοπικά επιβεβαιωμένων διαγνώσεων που σημειώθηκαν σε ορισμένες περιοχές, πχ Γεωργία 38% (για όλες τις ηλικίες) (158), Κεντρική και Νότια Αμερική 65% (για τους ΕΝΕ) (159), Νορβηγία 67% (160), Αυστρία 81%. (161, 162)

Σύνοψη: Παρουσιάζονται για πρώτη φορά στοιχεία επίπτωσης για κακοήθη νεοπλάσματα του ΚΝΣ στην ιδιαίτερη ηλικιακή ομάδα των ΕΝΕ από 12 χώρες στη ΝΑΕ, ανευρίσκονται υψηλότερα ποσοστά συγκριτικά με αυτά των ΗΠΑ, αλλά παρόμοια με την υπόλοιπη Ευρωπαϊκή περιοχή, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες. Οι αύξουσες διαχρονικές τάσεις σε ορισμένες χώρες της ΝΑΕ θα μπορούσαν να αποδοθούν σε βελτιώσεις στις μεθόδους καταγραφής, ενώ το μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων που δεν προσδιορίζονταν περαιτέρω ιστολογικά υποδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω βελτίωσης τους, ώστε να γίνουν εφικτές επιπλέον διακρατικές συγκρίσεις σε επίπεδο ιστολογικού υπότυπου.

4. *Θνησιμότητα και επιβίωση όγκων του ΚΝΣ σε εφήβους και νέους ενήλικες στη ΝΑΕ και σε σύγκριση με δεδομένα από το αρχείο SEER, ΗΠΑ*

Υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και αντιστοίχως χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης συνολικά, για όλες τις ηλικιακές υποομάδες και τους διαγνωστικούς υπότυπους παρατηρήθηκαν στην περιοχή της ΝΑΕ (θνησιμότητα εύρος: 11.9-18.5 θάνατοι ανά εκατομμύριο, 5-ετής επιβίωση: 46%) συγκριτικά με το SEER (θνησιμότητα: 9.4 θάνατοι ανά εκατομμύριο, 5-ετής επιβίωση: 67%). Ωστόσο, παρατηρήθηκαν πτωτικές τάσεις στη θνησιμότητα για την περίοδο 1990-2012 και αντιστοίχως αυξητικές τάσεις της επιβίωσης για την περίοδο 2001-2009 και στις δύο περιοχές. Οι ασθενείς με γλοιοβλαστώματα και αναπλαστικά αστροκυττώματα είχαν τη χειρότερη πρόγνωση, ενώ η μεγαλύτερη ηλικία και το άρρεν φύλο αποτελούσαν ανεξάρτητους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες. Οι κάτοικοι των αγροτικών περιοχών και των οικονομικά μη προνομιούχων περιοχών είχαν χειρότερη πρόγνωση, όπως έχει παρατηρηθεί επίσης σε άλλους τύπους καρκίνου και άλλες ηλικιακές ομάδες.

Όπως αναμενόταν, τα ποσοστά που υπολογίστηκαν για την περιοχή του SEER είναι σε συμφωνία με αυτά της οργάνωσης CBTRUS που καλύπτει πληθυσμιακά όλη την περιοχή των ΗΠΑ. (51) Αντίθετα, η 5-ετής επιβίωση για κακοήθη νεοπλάσματα του ΚΝΣ όπως υπολογίστηκε στο πρόγραμμα EUROCARE (57%) που αφορά πιο οικονομικά ευημερούσες χώρες της Ευρώπης τη χρονική περίοδο 2000-2007 χαρακτηρίζεται ως ενδιάμεση μεταξύ εκείνης των περιοχών της ΝΑΕ και του SEER. Πράγματι, εντός του Ευρωπαϊκού χώρου σημειώνονται μεγάλες αποκλίσεις. Δεδομένα από τη Γερμανία για τη χρονική περίοδο 2002-2006 για τις ηλικιακές υποκατηγορίες 15-29, 30-39 και 40-49 έτη είναι σε συμφωνία με αυτά του SEER για τις περισσότερες ιστολογικές κατηγορίες. (163) Συγκρίσεις με δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο θεωρούνται δύσκολο να πραγματοποιηθούν αφενός λόγω του διαφορετικού εύρους ηλικιακών ομάδων που χρησιμοποιούνται από τους Βρετανούς ερευνητές (5-ετής επιβίωση για την περίοδο 2001-2005, 82% και 71% αντίστοιχα για τις ηλικιακές ομάδες 13-24 και 25-49 ετών), αφετέρου λόγω της επιπλέον καταγραφής των μη κακοήθων νεοπλασμάτων. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας από τους παιδιατρικούς όγκους του ΚΝΣ (164, 165) αλλά και με τα ευρήματα από άλλους καρκίνους σε παιδιά και σε ενήλικες (163, 166) η κατοικία σε αγροτική περιοχή σχετίζεται επίσης με χειρότερη πρόγνωση φαινόμενο που υπογραμμίζει το ρόλο της

κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην παροχή της υγειονομικής περίθαλψης και υποδεικνύει τομείς για βελτιώσεις σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Εκτός από το σαφή ρόλο των κοινωνικοοικονομικών μεταβλητών στις παρατηρούμενες αποκλίσεις στην πρόγνωση των νεοπλασμάτων μεταξύ των περιοχών, ορισμένες ακόμη παράμετροι πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία του φαινομένου. Συγκεκριμένα, οι διαφορετικές δομές υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες παρέχουν τη δυνατότητα πρόσβασης σε εξειδικευμένα νευρο-ογκολογικά κέντρα, και κατά συνέπεια λόγω της εξειδίκευσης και της εμπειρίας, σε αποτελεσματικότερες νευροχειρουργικές επεμβάσεις, η συμμετοχικότητα των ασθενών σε κλινικές μελέτες, καθώς και οι σχετικοί με τη θεραπεία παράγοντες όπως το είδος και η επιθετικότητα στο σχεδιασμό της θεραπείας, καθώς και οι δομές υποστηρικτικής φροντίδας θα μπορούσαν να συμβάλλουν, μερικώς τουλάχιστον, στην εξήγηση των παρατηρούμενων διαφορών. (167, 168) Εξίσου σημαντικό γεγονός αναφοράς, είναι και η καθυστέρηση της εισαγωγής του φαρμάκου τεμοζολαμίδη στην περιοχή της NAE, φάρμακο το οποίο απέφερε πολύ καλά αποτελέσματα στην πρόγνωση των υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων. (169) Βεβαίως, και η διαπιστωμένη ελλιπής καταγραφή των μη κακοήθων νεοπλασμάτων στην περιοχή της NAE αντικατοπτρίζεται τουλάχιστον εν μέρει στις αποκλίσεις της επιβίωσης. Παραμένει όμως ερώτημα, και θεωρούμε ότι χρήζει περαιτέρω διερεύνησης αν η φυλετική ετερογένεια των ΗΠΑ σε σχέση με τη NAE θα μπορούσε επίσης να εξηγήσει μέρος του φαινομένου.

Μεγάλες διακυμάνσεις στην επιβίωση παρατηρήθηκαν βεβαίως και μεταξύ των εξεταζόμενων αρχείων στη NAE, με ορισμένα αρχεία να παρουσιάζουν υψηλή 5-ετή επιβίωση μέχρι και 60% (Κροατία, Πολωνία, Σμύρνη-Τουρκία, Ρουμανία-Κλουζ), ποσοστό συγκρίσιμο με το αντίστοιχο του SEER, ΗΠΑ (67%), ενώ τα περισσότερα εναπομένοντα αρχεία παρουσίαζαν ποσοστά μεταξύ 50% και 60%. Η μεγάλη διαφορά στην επιβίωση που παρατηρήθηκε μεταξύ της NAE συνολικά και των ΗΠΑ, θεωρούμε ότι κύρια οφείλεται στην πολύ χαμηλή επιβίωση που παρουσίαζε η Ουκρανία (38%), της οποίας οι περιπτώσεις αποτελούσαν πάνω από το μισό των συνολικών δεδομένων για την περιοχή της NAE. Στην ερμηνεία αυτού του πολύ χαμηλού ποσοστού επιβίωσης λαμβάνουμε υπόψη, ότι η Ουκρανία είναι η μόνη από τις συμμετέχουσες στη μελέτη χώρα, που κατηγοριοποιείται ως χώρα χαμηλότερου μεσαίου εισοδήματος. (170) Αξιοσημείωτο όμως είναι το γεγονός ότι η θνησιμότητα

στην Ουκρανία δεν ήταν υψηλότερη συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες της NAE. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, την αυξανόμενη επίπτωση κατά τη χρονική περίοδο παρατήρησης καθώς και το υψηλό ποσοστό των μη ιστολογικά προσδιοριζόμενων περιπτώσεων συμπεραίνουμε μία χαμηλότερης ποιότητας καταγραφή τουλάχιστον τα πρώτα χρόνια λειτουργίας του Ουκρανικού αρχείου καταγραφής νεοπλασμάτων.

Παρά τις προαναφερθείσες αποκλίσεις μεταξύ των δύο εξεταζόμενων περιοχών είναι πολύ σημαντικό να σημειωθούν οι βελτίωσεις στα ποσοστά της επιβίωσης, τόσο στην περιοχή των ΗΠΑ όσο και στην περιοχή της NAE κατά την περίοδο 2001-2009. Παρόμοιες βελτιώσεις αναφέρονται συνολικά στην Ευρώπη (57), στο Ηνωμένο Βασίλειο (156), και στην Αυστραλία (171). Οι βελτιώσεις αυτές θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν το αποτέλεσμα των προόδων της διαγνωστικής και θεραπευτικής προόδου των τελευταίων δεκαετιών και απαντώνται και στις δύο ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή χωρίς κάποια να υπολείπεται.

Εκτός, από τον ιστολογικό τύπο του νεοπλάσματος και το σημαντικό ρόλο των κοινωνικοοικονομικών μεταβλητών, διαπιστώθηκαν επιπλέον ορισμένοι μη τροποποιήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες. Η μεγαλύτερη ηλικία στους ΕΝΕ ασθενείς που διαγνώστηκαν με κακοήθη όγκο του ΚΝΣ αποτελούσε έναν από αυτούς εύρημα σταθερό τόσο στη NAE όσο και το SEER, και μάλιστα πιο επιβαρυντικό για ορισμένες διαγνωστικές κατηγορίες, συγκεκριμένα αστροκυτταρικούς όγκους, λοιπά γλοιώματα και τους υπερσκηνίδια εντοπιζόμενους αρχέγονους νευροεκτοδερμικούς όγκους. Παρομοίως, το άρρεν φύλο φάνηκε να αποτελεί έναν ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στη μελέτη μας. Το εύρημα αυτό, βρίσκεται σε αντίθεση με τα ευρήματα μας από προηγούμενες μελέτες για τους παιδιατρικούς όγκους του εγκεφάλου συνολικά (164) όπου το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει την πρόγνωση. Επιπλέον, για τα παιδιατρικά πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα το άρρεν φύλο διαπιστώθηκε να αποτελεί έναν προστατευτικό προγνωστικό παράγοντα. (165) Καθώς διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο διαπιστώνονται στην επίπτωση και την επιβίωση όγκων ακόμη και της ίδιας ιστολογικής προέλευσης αλλά με διαφορετικό μοριακό υπότυπο θεωρείται ότι είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση του υποκείμενου ρόλου του φύλου στην καρκινογένεση στο ΚΝΣ. (172, 173)

Η συνολική επιβίωση των κακοήθων όγκων του ΚΝΣ στους ΕΝΕ στην περιοχή της ΝΑΕ (5-ετής επιβίωση 46%) δεν διαφέρει ουσιαστικά από τη συνολική επιβίωση που διαπιστώθηκε για τα παιδιά 0-14 ετών στην ίδια περιοχή (5-ετής επιβίωση 47%). (164) Παρομοίως, έλλειψη απόκλισης μεταξύ των ηλικιακών αυτών ομάδων αναφέρεται τόσο από τη μελέτη EUROCARE (57) για την ευρύτερη περιοχή της Ευρώπης όσο και από την οργάνωση CBTRUS για την περιοχή των ΗΠΑ. (51) Ωστόσο, για τη διεξαγωγή τέτοιων συμπερασμάτων, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη τη διαφορετική επιδημιολογία των όγκων στα παιδιά συγκριτικά με τους ΕΝΕ. Καθώς στις μελέτες μας χρησιμοποιήσαμε παρόμοιες ομαδοποιήσεις για τις διαγνωστικές υποομάδες και για τις δύο ηλικιακές ομάδες (124, 131) επιχειρήσαμε επιπλέον συγκρίσεις στο επίπεδο αυτό. Διαπιστώσαμε, καλύτερη 5-ετή επιβίωση για την κατηγορία των επενδυματικών (ΕΝΕ: 76%, Παιδιά: 51%) και των εμβρυονικών (ΕΝΕ: 52%, Παιδιά: 41%) όγκων για τους ΕΝΕ σε σχέση με τα παιδιά, πιθανώς λόγω της επιθετικότητας των όγκων αυτών στα μικρά παιδιά. Αντίθετα, παρατηρήθηκε χειρότερη πρόγνωση για την διαγνωστική κατηγορία των αστροκυττωμάτων (ΕΝΕ: 41%, Παιδιά: 61%) και των λοιπών προσδιορισμένων ενδοκρανιακών και ενδοσπονδυλικών νεοπλασμάτων (ΕΝΕ: 36%, Παιδιά: 58%). Το φαινόμενο αυτό αποδίδουμε τουλάχιστον μερικώς στην αυξημένη επίπτωση των υψηλού βαθμού κακοήθειας αστροκυτταρικών όγκων στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Στα μειονεκτήματα της έρευνας περιλαμβάνονται οι σχετικά διαφορετικές περίοδοι καταγραφής, η χρήση των διαφορετικών εκδόσεων του συστήματος κατηγοριοποίησης των όγκων από ορισμένα αρχεία, η ασυμφωνία περί καταγραφής ή μη των καλοήθων όγκων μεταξύ των αρχείων, το ποσοστό των διαπιστωμένων αποκλειστικά από πιστοποιητικό θανάτου περιπτώσεων, το ποσοστό των περιπτώσεων όπου η μικροσκοπική διάγνωση δεν ήταν διαθέσιμη είναι παράγοντες που αναγνωρίζονται σαφώς σαν περιορισμοί. Θεωρούμε επίσης, ότι δεδομένα από τις πιο ευημερούσες Ευρωπαϊκές χώρες, θα αποτελούσε πιο πρόσφορο πληθυσμό για την περιοχή της ΝΑΕ, δεδομένης της συγγενικής γενετικής σύνθεσης των πληθυσμών τους, της παρόμοιας λειτουργίας των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης, αλλά και της εφαρμογής συναφών κανονισμών και νομοθεσίας που αφορούν την καταγραφή προσωπικών δεδομένων. Ωστόσο, τα πρωτογενή δεδομένα από τις χώρες αυτές δεν είναι ελεύθερα προσβάσιμα σε αντίθεση με αυτά του προγράμματος SEER, ΗΠΑ. Όσον αφορά τη χρήση των στοιχείων από τις ΗΠΑ, οι παραπάνω διαφορές θα

πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, τόσο κατά την σύγκριση όσο και κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Εν κατακλείδι, θεωρείται και πάλι απαραίτητο να τονισθεί ο σημαντικός ρόλος των διεθνών δικτύων συνεργασίας για τη διεξαγωγή ερευνών με πολυπληθείς ομάδες για την πραγματοποίηση διακρατικών συγκρίσεων και την ταυτοποίηση τομέων που χρήζουν επιπλέον βελτιώσεων. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνεχή εξέλιξη στη διαγνωστική αλλά και στη θεραπευτική προσέγγιση των όγκων καθώς και το γεγονός ότι οι όγκοι αυτοί είναι σχετικά σπάνιοι και απαιτούν υψηλού επιπέδου εξειδίκευση και ιδιαίτερες υποδομές, προτείνεται από κάποιους μελετητές η συμμετοχή χωρών εντός και εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης σε προγράμματα συνεργασίας όχι μόνο ερευνητικά αλλά και διασυνοριακής υγειονομικής κάλυψης. (174)

Σύνοψη: Έντονες αποκλίσεις αναδεικνύονται στην έκβαση των κακοήθων νεοπλασμάτων του ΚΝΣ μεταξύ της λιγότερο ευημερούσας περιοχής της ΝΑΕ και των ΗΠΑ για την ιδιαίτερη ηλικιακή ομάδα των ΕΝΕ, στις οποίες αντικατοπτρίζονται οι διακρατικές ανισότητες των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Παρόλα αυτά, στη φθίνουσα θνησιμότητα και την αύξουσα επιβίωση αντανακλώνται οι πρόοδοι στη διαγνωστική και θεραπευτική. Η βελτιστοποίηση των συστημάτων και κατά συνέπεια της ίδιας της καταγραφής των νεοπλασμάτων, καθώς και ο περαιτέρω εμπλουτισμός των δεδομένων που καταγράφονται με κλινικά και μοριακά δεδομένα θεωρούμε ότι θα βοηθήσει την επιπλέον διερεύνηση των αποκλίσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Μελέτη 1

European Journal of Cancer (2015) 51, 1444–1455

Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries

Paraskevi Papathoma [a,1], Thomas P. Thomopoulos [a,1], Maria A. Karalexi [a], Anton Ryzhov [b], Anna Zborovskaya [c], Nadya Dimitrova [d], Snezana Zivkovic [e], Sultan Eser [f], Luís Antunes [g], Mario Sekerija [h], Tina Zagar [i], Joana Bastos [j], Anna Demetriou [k], Raluca Cozma [l], Daniela Coza [m], Evdoxia Bouka [a], Nick Dessypris [a], Maria Kantzanou [a], Prodromos Kanavidis [a], Helen Dana [n], Emmanuel Hatzipantelis [o], Maria Moschovi [p], Sophia Polychronopoulou [q], Apostolos Pourtsidis [r], Eftichia Stiakaki [s], Evgenia Papakonstantinou [t], Konstantinos Oikonomou [u], Spyros Sgouros [v], Antonios Vakis [w], Basilios Zountsas [x], Charis Bourgioti [y], Nikolaos Kelekis [z], Panos Prassopoulos [aa], Theodosia Choreftaki [ab], Savvas Papadopoulos [ac], Kalliopi Stefanaki [ad], Katerina Strantzia [ae], Elisabeth Cardis [af,ag,ah], Eva Steliarova-Foucher [ai], Eleni Th. Petridou [a,*]

[a] Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, University of Athens, Greece
[b] National Cancer Registry of Ukraine, National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine
[c] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology , Childhood Cancer Subregistry of Belarus, Minsk, Belarus
[d] Bulgarian National Cancer Registry, National Oncology Hospital, Sofia, Bulgaria
[e] Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, Serbia
[f] Izmir Cancer Registry, Izmir Hub, Izmir & Hacettepe University Institute of Public Health, Ankara, Turkey
[g] North Region Cancer Registry of Portugal (RORENO), Portuguese Oncology Institute of Porto, Portugal
[h] Croatian National Cancer Registry, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia
[i] Cancer Registry of Republic of Slovenia, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia
[j] Registo Oncológico Regional do Centro, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil E.P.E, Coimbra, Portugal
[k] Cyprus Cancer Registry-Health Monitoring Unit, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus
[l] Northeast Regional Cancer Registry, Regional Center of Public Health, 14 Victor Babes Street, 700465 Iasi, Romania
[m] Regional Cancer Registry of Cluj, Oncological Institute "Ion Chiricuta", Cluj-Napoca, Romania
[n] Oncology Department, "Mitera" Childrens Hospital, ErythrouStavrou 6 Marousi, Athens, Greece
[o] 2nd Department of Pediatrics, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece
[p] Haematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[q] Department of Pediatric Haematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[r] Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Pan. & Agl. Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece
[s] Department of Pediatric Hematology-Oncology, University of Crete, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece
[t] Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece
[u] Department of Neurosurgery, "G. Gennimatas" Athens General Hospital, Athens, Greece
[v] Department of Neurosurgery, "Mitera" Childrens Hospital, Erythrou Stavrou 6 Marousi, Athens, Greece

http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.014
0959-8049/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

[w] Department of Neurosurgery, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece
[x] Department of Neurosurgery, St. Luke's Hospital, Panorama, Thessaloniki, Greece
[y] First Department of Radiology, Aretaieion Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece
[z] 2nd Department of Radiology, Radiotherapy Unit, Medical School, National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
[aa] Department of Radiology, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece
[ab] Department of Pathology, "G. Gennimatas" Athens General Hospital, Athens, Greece
[ac] Department of Pathology, Hygeia Hospital, Athens, Greece
[ad] Histopathology Department, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[ae] Histopathology Department, "Pan. & Agl. Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece
[af] Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain
[ag] Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
[ah] CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
[ai] Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Received 2 March 2015; received in revised form 17 April 2015; accepted 21 April 2015
Available online 9 May 2015

KEYWORDS
Child
Central nervous system neoplasms
Incidence
Time factors
Age distribution
Gender
Europe
Registries

Abstract ***Aim:*** Following completion of the first 5-year nationwide childhood (0–14 years) registration in Greece, central nervous system (CNS) tumour incidence rates are compared with those of 12 registries operating in 10 Southern–Eastern European countries.
Methods: All CNS tumours, as defined by the International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3) and registered in any period between 1983 and 2014 were collected from the collaborating cancer registries. Data were evaluated using standard International Agency for Research on Cancer (IARC) criteria. Crude and age-adjusted incidence rates (AIR) by age/gender/diagnostic subgroup were calculated, whereas time trends were assessed through Poisson and Joinpoint regression models.
Results: 6062 CNS tumours were retrieved with non-malignant CNS tumours recorded in eight registries; therefore, the analyses were performed on 5191 malignant tumours. Proportion of death certificate only cases was low and morphologic verification overall high; yet five registries presented >10% unspecified neoplasms. The male/female ratio was 1.3 and incidence decreased gradually with age, apart from Turkey and Ukraine. Overall AIR for malignant tumours was 23/10^6 children, with the highest rates noted in Croatia and Serbia. A statistically significant AIR increase was noted in Bulgaria, whereas significant decreases were noted in Belarus, Croatia, Cyprus and Serbia. Although astrocytomas were overall the most common subgroup (30%) followed by embryonal tumours (26%), the latter was the predominant subgroup in six registries.
Conclusion: Childhood cancer registration is expanding in Southern–Eastern Europe. The heterogeneity in registration practices and incidence patterns of CNS tumours necessitates further investigation aiming to provide clues in aetiology and direct investments into surveillance and early tumour detection.
© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Primary tumours of the central nervous system (CNS) are the second most common cancer in childhood (0–14 years) comprising over 20% of cases and the third most common cancer type in adolescence (~10% of cases) in Europe. The incidence rate during 1978–1997 was 30 per million children and 24 per million adolescents, with a peak of 34 per million in the age group 1–4 years [1,2]. More than 100 different histological subtypes have been described, along with a slight predominance of the male gender among all cases [3].

A sharp increase in overall incidence of childhood CNS tumours during the 1980s has been noted in several European countries and the United States (US) [4–7], coinciding with the impressive advancements in imaging technologies, notably the introduction of the Magnetic Resonance Imaging (MRI) [4]. Similar increases were not noted in countries with lower resources, where implementation of this expensive diagnostic technology was delayed [8], such as those in Sub-Saharan Africa, where CNS tumours are rarely diagnosed [9,10].

* *Corresponding author at:* Preventive Medicine and Epidemiology, Center for Research & Prevention of Accidents, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 75 Mikras Asias Str, Athens 11527, Greece. Tel.: +30 210 7462187; fax: +30 210 7462105.
E-mail address: epetrid@med.uoa.gr (E.Th. Petridou).
[1] Both authors contributed equally to this work.

Cross-registry comparisons may be challenging as registration procedures, such as definition of reportable cases and completeness of ascertainment vary widely among countries. Changes in the classification of these tumours have also been implemented around the same period [11,12] and may have also contributed to the observed changes in time trends along with potential changes in the risk profile of the disease.

Data drawn from high quality population-based cancer registries could be used to propose aetiologic hypotheses [13]. Although, established risk factors of CNS tumours include only certain genetic syndromes and high-dose head and neck therapeutic radiation, accumulating evidence implicates the role of various intrinsic and environmental factors in the aetiopathogenesis of childhood CNS tumours. Among the more consistent of them are: advanced parental age, birth defects, markers of foetal growth, CT scans, maternal dietary N-nitroso compounds and residential pesticide exposure. Nevertheless, the population attributable fraction for these factors is anticipated to be limited, as even the most established factors seem to be responsible only for a small proportion of the occurring cases [14,15].

Reports on CNS tumours from Southern and Eastern European countries are rather scarce as contrasted to those of America and Northern Europe [1,2,16,17]. With the recent expansion of the Greek Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies to include also CNS tumours (NARECHEM-BT), in the context of MOBI-Kids study [18], we sought to present the Greek data in a wider context of 13 registries operating in 11 countries of Southern and Eastern Europe during a period spanning circa 1983–2014. It should be noted, that the overall study was initiated following the EUROCOURSE project [19,20], which aimed to increase the use of cancer registry data in scientific research in Europe. The objective of the current study is to describe and compare incidence and time trends of CNS tumours in children, setting a basis for future collaboration of this informal network.

2. Materials and methods

The individual registry and country-specific characteristics of the 13 participating cancer registries, operating in 11 countries of Southern and Eastern Europe, namely: Belarus, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Greece, Portugal (two registries), Romania (two registries), Serbia, Slovenia, Turkey and Ukraine, which reported data for a period spanning circa 1983–2014 are presented in Table 1. Among all registries, seven have nationwide coverage, whereas six are regional. Quality indicators, proposed by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [21] are shown for each registry in Table 2.

Following a commonly approved protocol, participating registries provided primary demographic and clinical data, including topography, morphology, behaviour and grade, as well as information on the most valid method of diagnosis.

2.1. Topography

Both malignant and non-malignant tumours (ICD-O-3) occurring in children before the age of 15 years and arising in the meninges (C70), brain (C71), spinal cord, cranial nerves and other parts of central nervous system (C72), as well as tumours of the pituitary gland (C75.1), craniopharyngeal duct (C75.2) and pineal gland (C75.3) were eligible for inclusion.

2.2. Morphology

CNS tumours were classified according to the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [12]. Conversion of the respective system into ICD-O-3 was a prerequisite before transferring data in four registries [Bulgaria, Croatia, Romania (Northeast), Ukraine] not using ICD-O-3. Regarding Ukraine, a local coding system of CNS tumours, covering in great detail morphologic and topographic aspects of tumours, also in respect of specific morphologic subtypes, has been consistently used since the early 1990s; ICD-O-3 codes were retrieved through an automated conversion. After exclusion of all tumours not corresponding to main group III of ICCC-3, the tumours were grouped into six distinct diagnostic subgroups (IIIa: Ependymomas and choroid plexus tumour, IIIb: Astrocytomas, IIIc: Intracranial and intraspinal embryonal tumours, IIId: Other gliomas, IIIe: Other specified intracranial and intraspinal neoplasms and IIIf: Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms) [22].

2.3. Behaviour

Eight registries availed data on both malignant and non-malignant CNS tumours during the respective registration periods, whereas non-malignant tumours were available from the Izmir, Turkey Cancer Registry, only since 2000. Differences in registration of piloycytic astrocytomas (ICD-O-3 code 9421) were noted among the registries. This morphology was associated with malignant behaviour in ICD-O-2 [11], whereas in ICD-O-3 its behaviour was changed into uncertain [12]. Therefore, the registries collecting only malignant neoplasms might have chosen to continue recording pilocytic astrocytoma or not after uptaking the ICD-O-3 classification. This subtype was not provided by the registries of Cyprus, Serbia and Ukraine, whereas it was available and classified as of malignant behaviour, by Bulgaria and Croatia, as well as in 37% of cases in

Table 1
Characteristics of the 13 participating registries in the 11 Southern–Eastern European countries.

Registry	Belarus	Bulgaria	Croatia	Cyprus	Greece	Central Portugal	North Portugal	Notheast Romania	Cluj Romania	Serbia	Slovenia	Izmir Turkey	Ukraine
Registry characteristics													
Registry (full name)	Childhood Cancer Sub-Registry of Belarus	Bulgarian National Cancer Registry (BNCR)	Croatian National Cancer Registry (CNCR)	Cyprus Cancer Registry (CyCR)	Nationwide Registry of Childhood Haematological Malignancies and Brain tumours (NARECHEM-BT)	The Centre Region of Portugal Cancer Registry (ROR-CENTRO)	The North Region of Portugal Cancer Registry (RORENO)	Nord East Regional Cancer Registry of Romania	Cluj Regional Cancer Registry	Central Serbia Cancer Register	Cancer Registry of Republic of Slovenia (Slovenian CR)	Izmir Cancer Registry	National Cancer Registry of Ukraine (NCRU)
Coverage	National	National	National	National	National	Regional	Regional	Regional	Regional	Regional	National	Regional	National
Registration method	Passive (1986–1998) & active, (1999-) IARC standardised registration	Predominantly active IARC standardised registration, completeness: 95%	Active registration, data provided by physicians through electronic hospital files	Active registration IARC standardised registration	Active hospital registration using approved quality control protocols, completeness: ~100%	Active IARC standardised & manual registration, data entered in the web-based ROR	Active IARC standardised& manual registration, data entered in the web-based ROR	Passive registration, electronic/ paper format data checked (IACRcrg), coded and XL entered	Passive registration, electronic/ paper format data checked (IACRcrg), coded, & XL entered	Active & passive electronic (1998-) IARC/ ENCR registration,	Passive IARC standardised a registration, online linkage to Central Population Register	Active registration, using approved quality control protocols	Passive IARC standardised registration, data derived from regional cancer registries
Management	Ministry of Health	National Hospital of Oncology	Dept of Epidemiology, Croatian Institute of Public Health, Ministry of Health	Health Monitoring Unit, Ministry of Health	Dept of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, University of Athens Medical School	Ministry of Health	Ministry of Health	Health Promotion &Evaluation National Institute of Public Health	Ministry of Health	Institute of Public Health	Institute of Oncology Ljubljana	Ministry of Health	Dept of Epidemiology with National Cancer Registry, National Institute of Cancer
Study period	1990–2012	1990–2012	2001–2011	1998–2011	8/2009–7/2014	1990–2009	1995–2009	2008–2009	2008–2011	1999–2011	1983–2011	1993–2010	2000–2012
Country	Belarus	Bulgaria	Croatia	Cyprus	Greece	Portugal		Romania		Serbia	Slovenia	Turkey	Ukraine
Country characteristics													
Area (km^2)	207.595	110.994	56.594	9.251	131.957	92.212		238.391		77.474	20.273	783.562	603.500
Population (last census available)	9.608.058	7.364.570	4.284.889	840.407	10.816.286	10.427.301		21.469.959		7.209.764	2.061.085	77.695.904	44.291.413
Percent urban	75	73	56	67	73	43		55		~50	50	94	69
Ethnic diversity	Belarusians, 84%, Russians, 8.%, Poles, 3.%, Ukrainians, 2%, Others, 3%	Bulgarians, 84%, Turks, 9%, Roma, 5%, Others: 2%	Croats, 90%, Serbs, 4%, Bosnians, 1%, Others 5%	Greek Cypriots 71,8%, Turkish-Cypriots 9,5% and foreign residents 18,7%. Armenians, Maronites and Latins comprise 1,2%	Greeks, 92%, Albanians, 4%, Others, 4%	Portuguese, 96%, Others, 4%		Romanians, 89%, Hungarians,7%, Roma, 3%, Others, 1%		Serbs, 83%, Hungarians, 4%, Roma, 2%, Others,11%	Slovenes, 83%, Serbs, 2%, Croats, 2%, Bosnians, 1%, Others, 12%	Turks: ~100%	Ukrainians, 78%, Russians, 17%, Others,5%

Table 2
Childhood (0–14 years) central nervous system (CNS) tumour cases by registry and registry quality indicators within study time periods

	Belarus	Bulgaria	Croatia	Cyprus	Greece	Portugal (Central)	Portugal (North)	Romania (Northeast)	Romania (Cluj)	Serbia	Slovenia	Turkey (Izmir)	Ukraine
Study period	1990–2012	1990–2012	2001–2011	1998–2011	8/2009–7/2014	1990–2009	1995–2009	2008–2009	2008–2011	1999–2011	1983–2011	1993–2010	2000–2012
% national childhood population covered	100	100	100	100	100	23	32	17	13	77	100	5	100
% unknown age	0.0[1]	Not provided	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0
% cases registered from death certificate only (DCO%)	0.5	11.6	0.7	3.4	0.0	0.0	0.0	23.0	2.4	~5.0	0.5	0.5	0.23
% cases with morphologically verified diagnosis (MV%)	86.3	82.5	72.7	86.4	81.4	80.5	89.5	57.6	88.9	~85.9	90.8	83.3	78.0
Tumour classification	ICD-O-3	ICD-10	ICD-O-2	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	Not provided	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	ICD-O-3	Local
N, CNS tumours (any behaviour)	1322	484	250	50	248	188	299	31	32	334	261	363	2125
N, malignant CNS tumours	962	484	250	50	175	142	185	22	26	334	179	257	2125
Start of non-malignant cases registration (year)	1989	NA	NA	NA	2009	1990	1995	2008	2008	NA	1950	2000	NA
Non-malignant cases (%)	27.2	NA	NA	NA	29.4	24.5	38.1	29.0	18.7	NA	24.1	29.2 (1993–2010) 35.1 (2000–2010)	NA
N, pilocytic astrocytomas (% reported with malignant behaviour)	203 (0)	37 (100)	38 (100)	0	43 (0)	36 (0)	57 (0)	6 (0)	5 (0)	0	51 (37.3)	50 (0)	0

NA: not applicable.
[1] Unkown day and month of birth: 01/06 of the respective year assigned as the date of birth. Unknown only day of birth: 15th of the respective month assigned as day of birth.

Slovenia (Table 2). To overcome the heterogeneity in inclusion of CNS tumour according to their behaviour, specific analyses for the malignant tumours have been conducted, whereas pilocytic astrocytoma were excluded from the current analyses of malignant only CNS tumours, irrespective of their behaviour.

2.4. Grade

Tumour grade was classified according to the World Health Organization (WHO) [3]. Tumours of grade I or II comprised low-grade tumours, whereas tumours of grade III or IV comprised high-grade tumours.

2.5. Statistical analyses

The overall age-adjusted incidence rates (AIR) per million children were calculated from the age-specific rates for the age groups 0–4, 5–9 and 10–14, using the World (Segi) standard population [23]. Crude (CIR) and age-adjusted incidence rates by age, gender and diagnostic category were also calculated and compared appropriately [24]. Time trends were assessed using the Annual Percent Change (APC), estimated through Poisson regression models considering the number of cases in each year and the population as an offset variable. This analysis accommodates the fact that rates may rely on different underlying population structures and that some figures are relatively small. Joinpoint regression analysis was also used to identify breaks in time trends [25]. Data were analysed with the SAS statistical software (SAS v9.2, SAS Institute, Carry, NC) and Joinpoint Regression Program (Joinpoint Regression Program Version 4.1.1 – August 2014; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute).

3. Results

Overall, 6062 incident CNS tumour cases, corresponding to the group III of ICCC-3 classification, were provided by the participating cancer registries. Out of them, 777 cases (~24%) registered by eight registries were of non-malignant behaviour and were excluded from the malignant only CNS tumours analyses; furthermore, 94 pilocytic astrocytoma cases (ICD-O-3 morphology: 9421) were also excluded due to their inherent non-malignant nature, yielding a final dataset of 5191 malignant tumours.

The exact distribution of cases by registry and behaviour are provided in Table 2 along with registration quality indicators. The percentage of cases for which information was derived exclusively from a death certificate (DCO%) was less than 1% in the vast majority of countries. DCO% over 10% was registered by Bulgaria, Romania (Northeast) and Serbia, whereas it was zero in Greece and Portugal, on account of no linkage to death certification. The percentage of morphologically verified (MV%) cases ranged from 58% in Romania (Northeast) to 91% in Slovenia, yielding a mean MV% of 82% among the registries. The percent of non-malignant tumours in the 8 registries availing such registration ranged from 13% in Romania (Cluj) to 38% in Portugal (North).

Table 3 shows AIRs by registry for cases of any behaviour ranging from 19 to 36 cases per 10^6 children and from 16 to 34 per 10^6 children for malignant CNS tumours only. The highest average AIR was observed

Table 3
Age-adjusted childhood central nervous system (CNS) tumours incidence rate (AIR) per 10^6 children (any or malignant only, ICD-O-3, code 3)and annual percent change (APC) derived from Poisson regression along with the 95% confidence intervals (95% CIs) in the 13 participating registries[1].

Tumour behaviour	Any					Malignant only				
Country, registry	AIR	APC[2]	95% CI		*p*-Value	AIR	APC[2]	95% CI		*p*-Value
Belarus (1990–2012)	32.5	−0.07	−0.89	0.75	0.86	24.0	−1.41	−2.36	−0.44	0.005
Bulgaria (1990–2012)	–	–	–	–	–	16.6	2.74	1.39	4.11	0.0001
Croatia (2001–2011)	–	–	–	–	–	33.6	−5.53	−9.21	−1.71	0.005
Cyprus (1998–2011)	–	–	–	–	–	26.1	−9.79	−16.11	−2.97	0.01
Greece (8/2009–7/2014)	31.6	−3.47	−11.17	4.90	0.40	22.4	−5.06	−14.02	4.82	0.30
Portugal, Central (1990–2009)	25.3	1.63	−0.84	4.15	0.20	19.2	1.78	−1.06	4.69	0.22
Portugal, North (1995–2009)	36.3	1.10	−1.53	3.79	0.42	22.9	2.59	−0.78	6.09	0.13
Romania, Northeast (2008–2009)	23.8	–	–	–	–	17.3	–	–	–	–
Romania, Cluj (2008–2011)	19.3	–	–	–	–	15.9	–	–	–	–
Serbia (2000–2011)	–	–	–	–	–	33.3	−4.47	−7.42	−1.41	0.0004
Slovenia (1983–2011)	26.3	1.03	−0.43	2.49	0.17	18.4	0.97	−0.78	2.75	0.28
Turkey, Izmir (1993–2010)[3]	28.9	2.48	−1.49	6.62	0.22	19.2	0.08	−2.26	2.48	0.95
Ukraine (2000–2012)	–	–	–	–	–	23.6	0.13	−0.99	1.25	0.83

[1] Bulgaria, Croatia, Cyprus and Serbia do not register non-malignant tumours, apart from ICD-O-3 morphological code: 9421; hence, 37, 38 & 19 cases from Bulgaria, Croatia and Slovenia registration, respectively were excluded from the 'malignant only' category.
[2] Not calculated for both Romanian registries, due to the small number of cases and restricted study periods available.
[3] Starting year of systematic registration of non-malignant CNS tumours in Izmir: 2000, therefore AIR and APC for tumours of any behaviour were calculated for the period 2000–2010.

Table 4
Distribution (%) of demographic characteristics, malignant central nervous system (CNS) tumour diagnostic subgroup and grade in each participating registry.

Variable	Total *N*: 5191 (%)	Belarus *N*: 962 (%)	Bulgaria *N*: 484 (%)	Croatia *N*: 250 (%)	Cyprus *N*: 50 (%)	Greece *N*: 175 (%)	Central Portugal *N*: 142 (%)	North Portugal *N*: 185 (%)	Notheast Romania *N*: 22 (%)	Cluj Romania *N*: 26 (%)	Serbia *N*: 334 (%)	Slovenia *N*: 179 (%)	Izmir Turkey *N*: 257 (%)	Ukraine *N*: 2125 (%)
Age (years)														
0–4	1832 (35.3)	35.6	31.2	36.4	48.0	50.3	40.9	44.3	40.9	46.2	34.7	43.0	34.2	32.7
5–9	1755 (33.8)	34.7	33.9	34.8	28.0	32.6	32.4	28.1	36.4	23.1	32.6	31.9	41.3	33.6
10–14	1604 (30.9)	29.7	34.9	28.8	24.0	17.1	26.8	27.6	22.7	30.8	32.6	25.1	24.5	33.7
Gender														
Male	2881 (55.5)	55.9	56.2	60.0	44.0	57.1	59.9	61.6	68.2	50.0	50.6	63.7	52.9	54.3
Female	2310 (44.5)	44.1	43.8	40.0	56.0	42.9	40.1	38.4	31.8	50.0	49.4	36.3	47.1	45.7
Diagnostic subgroup[1]														
Ependymomas & choroid plexus tumour	481 (9.3)	8.5	6.4	11.2	10.0	15.4	12.7	14.1	13.6	15.4	1.2	20.7	14.4	8.4
Astrocytomas	1561 (30.1)	28.0	29.6	20.0	30.0	22.9	22.5	26.0	40.9	23.1	30.8	32.4	26.8	33.8
Embryonal tumours	1347 (25.9)	30.7	27.5	25.6	24.0	48.0	33.8	28.7	27.3	19.2	20.7	30.7	29.2	21.1
Other gliomas	454 (8.8)	10.7	5.2	8.8	20.0	12.6	12.7	20.0	9.1	23.1	8.1	8.4	24.5	4.9
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	79 (1.5)	1.7	0.2	0.8	2.0	1.1	2.8	3.8	0.0	0.0	2.4	0.6	2.0	1.5
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	1269 (24.4)	20.5	31.2	33.6	14.0	0.0	15.5	7.6	9.1	19.2	36.8	7.2	3.1	30.3
Grade[2]														
Low	416 (8.0)	29.9	4.9	–	8.0	18.3	14.1	–	13.6	15.4	–	5.0	12.4	–
High	754 (14.5)	46.2	6.9	–	14.0	66.8	7.0	–	31.8	15.4	–	25.2	33.9	–
Unknown	4021 (77.5)	23.8	88.2	–	78.0	14.9	78.9	–	54.6	69.2	–	69.8	53.7	–

[1] Diagnostic subgroups according to International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3) (IIIa: Ependymomas and choroid plexus tumour, IIIb: Astrocytomas, IIIc: Intracranial and intraspinal embryonal tumours, IIId: Other gliomas, IIIe: Other specified intracranial and intraspinal neoplasms and IIIf: Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms).
[2] Croatia, Portugal (North), Serbia and Ukraine did not provide data on tumour grade by World Health Organization (WHO) criteria.

in Croatia and Serbia, whereas Bulgaria, Slovenia and both the Romanian Registries presented much lower incidence rates. AIR in the overall dataset of malignant CNS tumours was 23 per 10^6children.

Table 4 provides the distribution of malignant CNS tumours by age, gender, diagnostic subgroup and participating registry. Overall, these tumours were more common among younger children (0–4 years) declining gradually with age. CIR for age group 0–4 years was $26/10^6$ children (range: 17–50); for the age group 5–9 years: $23/10^6$ (range: 11–34); and for the age group 10–14 years: $19/10^6$ (range: 11–30). It is of note, however, that CIRs of Izmir, Turkey and Ukraine for the 5–9 year group (23.4 and 25.0 per 10^6 children, respectively), exceeded slightly those of age group 0–4 years (20.4 and 24.8 per 10^6 children), Bulgaria presented equal CIRs in both the 0–4 and 5–9 year old groups (17 per 10^6 children), whereas the Romanian-Cluj registry presented a bimodal age-specific CIR distribution (data not shown).

A preponderance of males among malignant CNS tumours cases was noted in all registries (male/female ratio: 1.25) except for Cyprus, probably on account of small numbers. Male specific AIRs ranged between 16 and $41/10^6$, whereas female specific AIRs ranged between 11 and $37/10^6$. The respective gender-specific AIRs for all the registries combined were 26 and 20 per 10^6 males and females respectively (data not shown).

The majority of malignant tumours seemed to be either astrocytomas (IIIb) or embryonal tumours (IIIc) (30% and 26% respectively), followed by ependymomas/choroid plexus tumours (IIIa) (9.3%) and other gliomas (IIId) (8.8%). Other specified tumours (IIIe) comprised a proportion of 1.5%, whereas a significant number of malignant tumours remained unspecified (IIIf) (24%), ranging by registry between 0% and 37%. A notable exception was the predominance of embryonal tumours over astrocytomas in Belarus, Croatia, Greece, Portugal and Izmir, Turkey. Comparison of diagnostic-group specific AIRs, by country, yielded similar results.

Grade was unknown in the vast majority of malignant CNS tumour cases with Croatia, Portugal (North), Serbia and Ukraine not reporting information on tumour grade according to WHO classification. Out of the remaining 1170 cases reporting grade, 416 (36%) were low-grade tumours, whereas 754 (64%) were high-grade. The majority of astrocytomas were low-grade (59%), whereas embryonal tumours were predominantly high-grade (97%) (data not shown). An excess of high-grade tumours was noted in all registries, except for those of Central Portugal and Romania (Cluj).

Incidence time trends by registry are also presented in Table 3. Percent of annual change was not calculated for either of Romanian Registries, as they availed less than 50 incident cases in a rather restricted study period. No statistically significant AIR trends for cases of any behaviour were observed in any registry. By contrast, malignant CNS tumours showed amphi-directional incidence time trends with a statistically significant annual increase in Bulgaria and statistical significant decreases in Belarus, Croatia, Cyprus and Serbia. Specifically, Joinpoint regression analysis in Belarus revealed a significant decrease in AIR during the period 1990–2002 (APC: −3.8%, $p < 0.001$) followed by a non-significant increase thereafter (APC: 2.8%, $p = 0.08$); likewise, Ukraine presented a significant increase during the period 2000–2008 (APC: 2.1%, $p = 0.005$) followed by an equally significant decrease (APC: −5.6%, $p = 0.008$) thereafter. No breaks in trends were observed in any other registries.

4. Discussion

This is the first study to report patterns and trends of incidence of the expanded nationwide registry to childhood CNS tumours in Greece. In addition, a comparison with data from 12 other registries in the Region of Southern and Eastern Europe allows further evaluation of the observed patterns and trends in a larger regional context. During an average study period of 14 years (range: 2–29 years), incidence rates for all CNS tumours were found to be slightly lower than those described in other European countries [1,2], a fact that may be partially attributed to the suboptimal registration of non-malignant CNS tumours in the majority of participating registries. Regarding temporal trends, incidence of all childhood CNS tumours was found to remain rather stable, whereas amphi-directional (decreased significantly in four registries and increased in one) trends for incidence of malignant CNS tumours were noted. Specifically, the significant increase in Bulgaria may be due to gradual improvement of diagnostic procedures and the registration process as well as the high percentage of DCO% cases, leading to an increase of the remarkably low incidence rates during the earlier years of the study period. The increasing trend in Cyprus should be interpreted cautiously as it may represent random fluctuation, as the calculations were based on less than four cases per year. Registration of some prevalent (or metastatic) cases in the first years of operation of the registry, may have also contributed to this result. The decrease of incidence in Belarus between 1990 and 2002 may also result from inclusion of some prevalent cases during retrospective data collection. Furthermore changes in the classification of pilocytic astrocytomas over time could potentially contribute to the observed decrease, as these tumours during the earlier year of registration were probably classified as astrocytomas not otherwise specified (NOS). Indeed, reanalysis on a dataset comprising all malignant tumours along with pilocytic astrocytomas, revealed no statistically significant AIR trend

for Belarus in the respective study period (APC: −0.29, $p = 0.51$) (data not shown). It would be worthy to investigate, however, if the excess of CNS tumour cases in the early 1990s could be a consequence of the Chernobyl accident. This excess was particularly prevalent in children born between 1980 and 1986 in Gomel and Minsk, the latter having received a big migration wave from Gomel [26].

The statistically decreasing trend in Serbia could be partially attributed to a preceding increase during the period 1996–2000, due to improvements in diagnosis and classification along with the ICD-O-3 implementation (implemented in 2001), according to which pilocytic astrocytomas are considered non-malignant and therefore, were excluded from the malignant only registration [27]. Respectively, the decreasing trend observed in Croatia, could be attributed to an unusually high number of cases registered during the first two registration years (2001–2002) partially due to inadequate collaboration with the pathology departments and due to registration of patients without official Croatian citizenship, yielding an overestimation of incidence rates and a false impression of secular decrease in incidence thereafter. Indeed, restricting the analysis of the Croatian data during the period 2003–2011 yielded an average AIR of 30.3 per 10^6 children, with a non-significant decrease of 3.4% (95% confidence interval (CI): −8.7, 2.2). Nevertheless, the time trend curves of the two adjacent countries are amazingly similar showing considerably high AIRs at the beginning of the registration period and alike decreasing trends thereafter. Alternatively, the reported increases in CNS tumours in Croatia and Serbia during the Yugoslavian War (1991–1995) and the immediate postwar period [27,28] could contribute to the highest IRs at the starting registration periods. Actually, wartime is characterised by a decline in socioeconomic status, which has been previously described to be associated with an increased risk of childhood CNS tumours [29]. Moreover, severe psychological stress and bereavement for parental loss, early in life, also prevalent during wartime, have been associated with a moderate increase of childhood cancer risk [30,31]. Prevalent cases due to delays in diagnosis in an overwhelmed health care system could also explain the increase in cancer incidence in the postwar periods [32].

Regarding Ukraine, the significant increase during the period 2000–2008 could be attributed to the implementation of the 'Paediatric Oncology 2006–2010' state programme, aiming to increase the effectiveness of diagnostics and treatment for children having oncological diseases. The financial crisis of Ukraine in 2008 potentially, however, had an impact in cancer registration, documented as a significant decrease in the period 2008–2012.

Contradicting results have been previously published on incidence time trends of CNS tumours. An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER, US) found a large increase in childhood CNS tumour incidence rates between 1983 and 1986 for children aged up to 14 years, followed by a non-significant decrease in the period 1987–2009 [33]. On the contrary, the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), reported a significant increase in the incidence of malignant CNS tumours in children from 2000 through 2010, but no significant change in incidence was noted for non-malignant brain tumours [34]. The increase is likely attributable to changes in the detection and reporting of these tumours [4]. The Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS) European project reported a 1.7% increase in CNS tumour incidence between 1978 and 1997. Of note, the increase was steeper in the Eastern regions, whereas no trend was observed in Southern countries, such as Italy, Malta and Spain [1]. Likewise, in Nordic countries, no significant trend is described in a study period between 1985 and 2005 [35].

The recorded preponderance of males is in line with the literature and within the internationally reported range from 1.1 to 2.5 [36]. Similarly, although male gender was predominant in all diagnostic groups, the difference was more pronounced in the group of embryonal tumours (sex ratio: 1.6) and of less magnitude in the group of astrocytomas (sex ratio: 1.1). Incidence of malignant CNS tumours was found to decrease gradually with increasing age, in most registries of Southern and Eastern Europe, a pattern also described in other European countries and the US [1,17]. Delays in diagnosis could potentially explain the slightly divergent age patterns observed herein in Bulgaria, Izmir, Turkey and Ukraine, whereas those of Romania (Cluj) could be attributed to random fluctuations due to the restricted number of cases.

The significant proportion of tumours of unspecified morphology calls for a cautious interpretation of the results regarding comparability of the diagnostic subgroups. As expected, however, overall astrocytomas were the predominant diagnostic group, followed closely by embryonal tumours, whereas ependymomas and choroid plexus tumours, along with other gliomas shared a much lower proportion of malignant CNS tumours [1,13]. Likewise, in the younger children (0–4 years), embryonal tumours tend to surpass astrocytomas, indicating a higher incidence of embryonal tumours in the age range proximal to birth [17]. It is worth noting the predominance of embryonal tumours over astrocytomas noticed in Belarus, Croatia, Greece, Portugal and Izmir, Turkey in this dataset. It should be noted, however, that reanalysis in a dataset comprising of malignant CNS along with pilocytic astrocytomas, revealed a predominance of astrocytomas in all registries (data not shown), indicating that exclusion of these tumours could be at least partially responsible

for the excess of embryonal tumours noted in several countries in the dataset of malignant CNS tumours. Interestingly, similar findings on the predominance of embryonal tumours were reported from the nearby countries of Jordan, Morocco, Saudi Arabia and Syria, possibly implicating environmental and ethnic backgrounds as potential reasons for this distinct distribution [37–40]. Therefore, one could speculate that these discrepancies could be attributed to the fact that Mediterranean populations share common genetic traits, given the historical population admixtures in the region [41]. Belarus is ethnically discrete from all other countries presenting an excess of embryonal tumours, although a recent analysis indicates early gene flow from the Middle-East region [42]. This hypothesis is rather challenging, but points to the use of cancer registry data for hypothesis generation; indeed, discrepancies in diagnostics as well as registration and classification systems used across registries could not be excluded as an underlying reason for these disparities. Although the information on tumour grade was rather limited, the results regarding the preponderance of low-grade astrocytomas, even in the absence of pilocytic astrocytomas (WHO grade I) from the dataset is in-line with the literature [43]. On the contrary, the small proportion of embryonal tumours with low grade, probably represent misclassification of these tumours during the registration process.

In general, comparison of the NARECHEM-BT with several registries functioning for longer time periods in South–Eastern Europe shows that data collection is of high quality according to the IARC criteria. Regarding Greece, in case no histologic verification, through stereotactic biopsy or neurosurgery was available, clinical variables provided by the treating oncologists were combined with topography and imaging characteristics by neuroradiologists in order to come up with a reliable presumptive diagnosis of the tumour [44]. It should be also declared that this study has several limitations. Thus, the study periods of data submitted by individual registries are variable. Temporal changes in the validity of the registration processes could represent a drawback affecting the observed trends and it is therefore important to clearly identify them. Specifically, most registries, despite the fact that some countries such as Bulgaria and North East Romania had a high proportion of death certificate only cases, follow the IARC prerequisites for registration quality. The overall high percentage of morphologically verified (MV%) cases suggests a good definition of the disease among most of the registries. Nevertheless, changes in classification systems of CNS tumours during the study period could also impact the results. Most strikingly, changes in the classification of pilocytic astrocytomas between ICD-O-2 and ICD-O-3, seem to impact on incidence rates and time trends of CNS tumours, as documented by alternative analyses on these tumours; therefore, it should be taken into consideration while interpreting the findings, in general. It should also be declared that cases diagnosed with tumours of the pituitary and pineal gland, as well as the craniopharyngial duct were available for nine out of 13 registries [Belarus, Cyprus, Greece, Portugal (North & Central), Romania (Cluj), Serbia, Turkey and Ukraine]. These tumours, however, are quite uncommon in childhood and mostly of non-malignant behaviour [45]. Furthermore, exclusion of these tumours from our dataset did not alter the results presented herein. The high proportion of unspecified CNS tumours deserves particular consideration, when interpreting the results by diagnostic subgroup. In most cases, unspecified tumours reflect delays in diagnosis, thus rendering the tumours inoperable due to penetration of vital structures; insufficient recorded information, however could also contribute to this high proportion. Emphasis on the careful records within optimised health care systems would provide earlier diagnosis and also contribute to the increase in the percentage of morphologically verified cases. Four of the participating registries, contributing over 50% of malignant cases in the study, rely on passive cancer registration, resulting in high proportions of DCO and tumours of unspecified morphology. Regardless of health care provision, thorough investigation of case files, after proper completion by treating physicians and collaboration of all implicated departments could potentially increase the completeness of the registration processes. On the other hand, the countries with no DCO cases may miss the cases that escaped cancer registration during their lifetime because of the deficiency in the registration system or because of seeking diagnosis and treatment outside the registration area. Therefore access to the nominative death certificates remains an important source of information for all cancer registries, despite the access restriction due to data confidentiality requirements in some countries.

In conclusion, this first attempt to comprehensively present incidence rates and time trends of childhood CNS tumours from Greece in comparison to data from several countries of Southern and Eastern Europe, which have been only scarcely represented in the international literature, shows the potential for collaboration despite definitive room for improvements. The overall findings are in line with those from the international literature pointing to the prospect exploiting cancer registry data for hypothesis generation. Indeed, it should be further explored whether the observed differentials in age at diagnosis among the countries may be due to health care delivery/urbanisation discrepancies. Moreover the hypothesis that genetic and environmental factors might predispose to a specific diagnostic subgroup, namely embryonal tumours, in several countries merits more in-depth investigation. Regardless, further efforts should be invested into the optimisation of CNS tumour

registration, especially of non-malignant behaviour and more specifically of pilocytic astrocytomas, to ensure the prerequisite comparability so as to clearly determine the underlying causes of temporal and geographical disparities.

5. Financial support

The study was supported in kind by the National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

Conflict of interest statement

None declared.

References

[1] Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours–incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):2064–80.

[2] Stiller CA, Desandes E, Danon SE, Izarzugaza I, Ratiu A, Vassileva-Valerianova Z, et al. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978–1997). Report from the automated childhood cancer information system project. Eur J Cancer 2006;42(13):2006–18.

[3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007;114(2):97–109.

[4] Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. J Natl Cancer Inst 1998;90(17):1269–77.

[5] AIRTUM and AIEOP working group. Italian cancer figures – Report 2012. Cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev 2013;37(1 Suppl. 1):1–225.

[6] Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):1961–71.

[7] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. Lancet 2004;364(9451):2097–105.

[8] Reutfors J, Kramarova E, Weiderpass E, Monge P, Wesseling C, Ahlbom A. Central nervous system tumours in children in Costa Rica, 1981–96. Paediatr Perinat Epidemiol 2002;16(3):219–25.

[9] Parkin D, Kramarova E, Draper G, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, et al. International incidence of childhood cancer, Vol. II. IARC Sci Publ 1998 (144):1–391.

[10] Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. Int J Epidemiol 1994;23(3):458–64.

[11] Percy C, Van Holten V, Muir C. International classification of diseases for oncology. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1990.

[12] Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin D, et al. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.

[13] Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2014.

[14] Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(2):83–103.

[15] Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. Pediatr Clin North Am 2015;62(1):11–25.

[16] Lannering B, Sandstrom PE, Holm S, et al. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. Acta Paediatr 2009;98(10):1620–7.

[17] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, 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–iv63.

[18] Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, Kundi M, Merletti F, Vermeulen R, et al. The MOBI-kids study protocol: challenges in assessing childhood and adolescent exposure to electromagnetic fields from wireless telecommunication technologies and possible association with brain tumor risk. Front Public Health 2014;2:124.

[19] EUROCOURSE: EUROpe against Cancer: Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in research. In http://www.eurocourse.org/.

[20] Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. Eur J Cancer 2013;49(7):1683–91.

[21] Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer incidence in five continents, Vol. IX IARC Scientific Publications, No. 160, Lyon, IARC; 2007.

[22] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. Cancer 2005;103(7):1457–67.

[23] Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implications of imposing a new world standard population. Cancer Causes Control 2002;13(2):175–82.

[24] Petridou ET, Dimitrova N, Eser S, Kachanov D, Karakilinc H, Varfolomeeva S, et al. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. Cancer Causes Control 2013;24(6):1111–8.

[25] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000;19(3):335–51.

[26] van Hoff J, Averkin YI, Hilchenko EI, Prudyvus IS. Epidemiology of childhood cancer in Belarus: review of data 1978–1994, and discussion of the new Belarusian Childhood Cancer Registry. Stem Cells 1997;15(Suppl. 2):231–41.

[27] Pekmezovic T, Golubicic I, Grujicic D, Tepavcevic DK, Jarebinski M, Radosavljevic A, et al. Incidence of primary central nervous system tumors among children in Belgrade (Serbia), 1991–2004. Pediatr Hematol Oncol 2009;26(5):332–7.

[28] Telarovic S, Telarovic S, Relja M, Franinovic-Markovic J. Impact of war on central nervous system tumors incidence–a 15-year retrospective study in Istria County, Croatia. Coll Antropol 2006;30(1):149–55.

[29] Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. Case-control study of paternal occupation and social class with risk of childhood central nervous system tumours in Great Britain, 1962–2006. Br J Cancer 2013;108(9):1907–14.

[30] Momen NC, Olsen J, Gissler M, Cnattingius S, Li J. Early life bereavement and childhood cancer: a nationwide follow-up study in two countries. BMJ Open 2013;3(5).

[31] Kennedy B, Valdimarsdottir U, Sundstrom K, Sparen P, Lambe M, Fall K, et al. Loss of a parent and the risk of cancer in early life: a nationwide cohort study. Cancer Causes Control 2014;25(4):499–506.

[32] Spiegel PB, Checchi F, Colombo S, Paik E. Health-care needs of people affected by conflict: future trends and changing frameworks. Lancet 2010;375(9711):341–5.
[33] McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009. J Neurooncol 2013;115(2):153–60.
[34] Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. Cancer 2015;121(1):102–12.
[35] Schmidt LS, Schmiegelow K, Lahteenmaki P, Trager C, Stokland T, Grell K, et al. Incidence of childhood central nervous system tumors in the Nordic countries. Pediatr Blood Cancer 2011;56(1):65–9.
[36] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer 2008;113(7 Suppl.):1953–68.
[37] Aladily TN, Jabcuga CE, Al-Masri AA, Al-Ruhaibeh M. Medulloblastoma: a higher incidence in mediterranean children than expected. Pediatr Neurosurg 2011;47(5):383–4.
[38] Karkouri M, Zafad S, Khattab M, Benjaafar N, El Kacemi H, Sefiani S, et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. Childs Nerv Syst 2010;26(8):1021–7.
[39] Kadri H, Mawla AA, Murad L. Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993–2002). Pediatr Neurosurg 2005;41(4):173–7.
[40] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
[41] Ambrosio B, Dugoujon JM, Hernandez C, De La Fuente D, Gonzalez-Martin A, Fortes-Lima CA, et al. The Andalusian population from Huelva reveals a high diversification of Y-DNA paternal lineages from haplogroup E: identifying human male movements within the Mediterranean space. Ann Hum Biol 2010;37(1):86–107.
[42] Kushniarevich A, Sivitskaya L, Danilenko N, Novogrodskii T, Tsybovsky I, Kiseleva A, et al. Uniparental genetic heritage of Belarusians: encounter of rare Middle Eastern matrilineages with a central European mitochondrial DNA pool. PLoS One 2013;8(6):e66499.
[43] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, 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–iv63.
[44] Vaquero J, Martinez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? Surg Neurol 2000;53(5):432–7 [discussion 437–8].
[45] Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. Expert Rev Neurother 2008;8(4):563–74.

Μελέτη 2

European Journal of Cancer (2015) 51, 2665–2677

Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): Gaps persist across 14 cancer registries

Maria A. Karalexi [a], Paraskevi Papathoma [a], Thomas P. Thomopoulos [a], Anton Ryzhov [b], Anna Zborovskaya [c], Nadya Dimitrova [d], Snezana Zivkovic [e], Sultan Eser [f], Luís Antunes [g], Mario Sekerija [h], Tina Zagar [i], Joana Bastos [j], Anna Demetriou [k], Domenic Agius [l], Raluca Cozma [m], Daniela Coza [n], Evdoxia Bouka [a], Nick Dessypris [a], Maria Belechri [a], Helen Dana [o], Emmanuel Hatzipantelis [p], Evgenia Papakonstantinou [q], Sophia Polychronopoulou [r], Apostolos Pourtsidis [s], Eftichia Stiakaki [t], Achilles Chatziioannou [u], Katerina Manolitsi [v], Georgios Orphanidis [w], Savvas Papadopoulos [x], Mathilda Papathanasiou [y], Eustratios Patsouris [z], Spyros Sgouros [aa], Basilios Zountsas [ab], Maria Moschovi [ac], Eva Steliarova-Foucher [ad], Eleni Th. Petridou [a,*]

[a] *Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, University of Athens, Greece*
[b] *National Cancer Registry of Ukraine, National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine*
[c] *Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Childhood Cancer Subregistry of Belarus, Minsk, Belarus*
[d] *Bulgarian National Cancer Registry, National Oncology Hospital, Sofia, Bulgaria*
[e] *Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, Serbia*
[f] *Izmir Cancer Registry, Izmir Hub, Izmir & Hacettepe University Institute of Public Health, Ankara, Turkey*
[g] *North Region Cancer Registry of Portugal (NORTH), Portuguese Oncology Institute of Porto, Portugal*
[h] *Croatian National Cancer Registry, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*
[i] *Cancer Registry of Republic of Slovenia, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia*
[j] *Registo Oncológico Regional do Centro, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil E.P.E, Coimbra, Portugal*
[k] *Cyprus Cancer Registry-Health Monitoring Unit, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus*
[l] *Malta National Cancer Registry, Department of Health Information and Research, Malta*
[m] *Epidemiology, Institute of Public Health, 16-18 Victor Babes Street, Timisoara 300226, Romania*
[n] *Regional Cancer Registry of Cluj, Oncological Institute "Ion Chiricuta", Cluj-Napoca, Romania*
[o] *Oncology Department, "Mitera" Childrens Hospital, Erythrou Stavrou 6 Marousi, Athens, Greece*
[p] *2nd Department of Pediatrics, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece*
[q] *Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece*
[r] *Department of Pediatric Haematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece*
[s] *Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Pan. & Agl. Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece*
[t] *Department of Pediatric Hematology-Oncology, University of Crete, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece*
[u] *First Department of Radiology, Aretaieion Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece*
[v] *Department of Neurosurgery, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece*
[w] *Department of Neurosurgery, G. Gennimatas General Hospital, Athens, Greece*
[x] *Department of Pathology, Hygeia Hospital, Athens, Greece*

http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.018
0959-8049/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

[y] 2nd Department of Radiology, Radiotherapy Unit, Medical School, National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
[z] Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece
[aa] Department of Neurosurgery, "Mitera" Childrens Hospital, Erythrou Stavrou 6 Marousi, Athens, Greece
[ab] Department of Neurosurgery, St. Luke's Hospital, Panorama, Thessaloniki
[ac] Haematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[ad] Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Received 1 July 2015; received in revised form 11 August 2015; accepted 17 August 2015
Available online 3 September 2015

KEYWORDS
Child
Central Nervous System tumours
Survival
Mortality
Urbanisation
Economic status
Health care delivery
Disparities
Cancer registries

Abstract ***Aim:*** Childhood central nervous system (CNS) tumour registration and control programs in Southern and Eastern Europe remain thin, despite the lethal nature of the disease. Mortality/survival data were assembled to estimate the burden of malignant CNS tumours, as well as the potential role of sociodemographic survival determinants across 14 cancer registries of this region.
Methods: Average age-adjusted mortality rates were calculated, whereas time trends were quantified through Poisson and Joinpoint regressions. Kaplan–Meier curves were derived for the maximum and the more recent (10 and 5 year) registration periods. Multivariate Cox regression models were used to assess demographic and disease-related determinants.
Results: Variations in mortality (8–16 per million) and survival (5-year: 35–69%) were substantial among the participating registries; in most registries mortality trend was stable, whereas Bulgaria, having the highest starting rate, experienced decreasing annual mortality (-2.4%, $p = 0.001$). A steep decrease in survival rates was evident before the second year of follow-up. After controlling for diagnostic subgroup, age, gender and diagnostic year, Greece seemed to present higher survival compared with the other contributing registries, although the follow-up period was short. Irrespective of country, however, rural residence was found to impose substantial adverse repercussions on survival (hazard ratio (HR): 1.2, 95% confidence interval (CI): 1.1–1.4).
Conclusion: Cross-country mortality and survival variations possibly reflect suboptimal levels of health care delivery and cancer control in some regions of Southern and Eastern Europe, notwithstanding questionable death certification patterns or follow-up procedures. Continuous childhood cancer registration and linkage with clinical data are prerequisite for the reduction of survival inequalities across Europe.
© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Primary tumours of the central nervous system (CNS) are the second most frequent (exceeded only by leukaemia) and the most lethal among all childhood tumours (0–14 year old) in Europe [1,2]. Advances in CNS tumour survival over the past 40 years have been mainly attributed to earlier detection and improved treatment [3]. Indeed, in Europe the 5-year survival rates increased from 45% in the 1970s to 66% in the 1990s [1]. Concurrently, the overall downward mortality trend [4,5] and improved survival [6–8] in many European countries during the last three decades pertains to time periods when increasing incidence rates were reported [9,10].

Despite this progress, however, there is considerable international variation of mortality and survival rates [1,2]. Therefore, not all children suffering from CNS tumours seem to equally benefit from the significant technological advancements in neuroimaging, neurosurgery, radiotherapy and availability of more intensive multi-agent chemotherapy.

An informal network of cancer registries, initiated in the context of the EUROCOURSE project [11–15], has joined forces in order to empower research in Southern and Eastern Europe with the ultimate goal to trigger appropriate initiatives in geographical areas with wide dissemination of cancer registry data. Indeed, the present study sought to compare mortality and survival

* *Corresponding author at:* Preventive Medicine and Epidemiology, Center for Research & Prevention of Accidents, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 75 Mikras Asias Str, Athens 11527, Greece. Tel.: +30 210 7462187; fax: +30 210 7462105.
E-mail address: epetrid@med.uoa.gr (E.Th. Petridou).

rates, as well as respective time trends of childhood CNS tumours circa 1983–2014 in Southern and Eastern European cancer registries with those of the Nationwide Registry for Childhood Haematological Malignancies and Brain Tumors (NARECHEM-BT, www.narechem.gr) [14], which has been functional over the last 5 years in Greece. Specifically, we are investigating the potential effect on the CNS tumours outcome imparted by demographic- or disease-specific characteristics and we aim to explore disparities by country and urbanisation, which are likely related to the economic status and system of health care delivery [16].

2. Material and methods

2.1. The network

This informal network coordinated by NARECHEM-BT comprises a total of 14 registries operating in twelve countries; the registries volunteered to contribute raw data on primary and incident childhood CNS tumours including survival for the longest available time period in each registry, as well as mortality data derived from their national statistical services in respective time periods. Eight registries had national coverage, whereas four countries were represented by one or two regional registries (Fig. 1). Information on registration processes and data coding in each registry has been described elsewhere [14], whereas details on follow-up registration procedures along with the ascertainment of data completeness and the major quality indicators, proposed by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [17] are presented in Table 2.

2.2. Mortality data

National mortality data on childhood malignant CNS tumours in the covered areas of the respective fourteen registries were extracted from the data provided by the national statistical services. All causes of death coded according to the 10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [18] in the CNS sites were included, namely: meninges (C70), brain (C71), spinal cord, cranial nerves and other parts of central nervous system (C72), tumours of pituitary gland (C75.1), craniopharyngeal duct (C75.2) and pineal gland (C75.3). As the data from Greece and Portugal (until 2001) were, however, still coded nationally in the ICD-9 classification [19], the respective codes (191 and 192) were included. It should also be noted that mortality data from pituitary, pineal and craniopharyngeal duct tumours (expected to represent relatively few cases [20]) were non-available by the national statistical services in Portugal and Greece. Lastly, the official mortality data by cause of death were not available for Turkey; therefore, the Izmir registry provided mortality data collected from death certificates, hospital databases and contact with patients' parents and family physicians.

2.3. Follow-up data

Following an approved protocol including study design and description of methods on data collection, each cancer registry provided raw demographic data (age, sex, date of birth), as well as data on tumour morphology, topography, behaviour of primary, incident, malignant CNS tumours, coded according to the

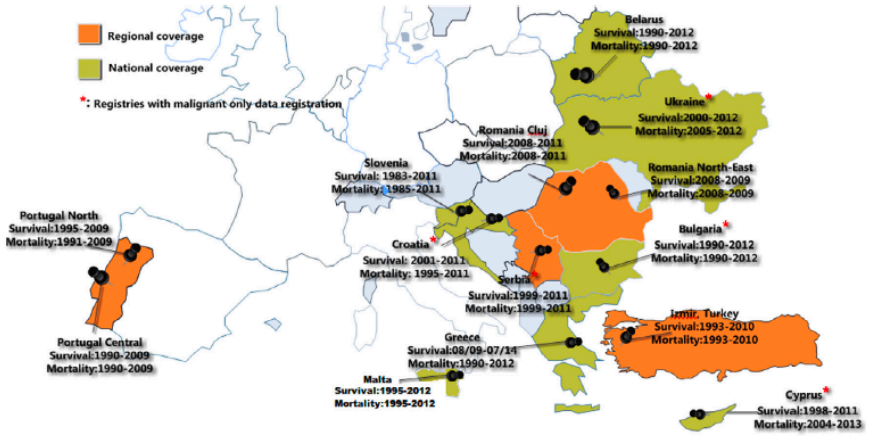


Fig. 1. Southern and Eastern European countries participating and time periods of available mortality and survival data on childhood central nervous system tumours contributed by the 14 registries; the asterisk denotes registration of malignant tumours only.

International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) and vital status/follow-up and sent them for centralised analysis anonymously [21]. The data suitable for analysis were received from all registries, except for Serbia which was excluded from survival analysis, due to incomplete follow-up and death registration prior to 2007, as mentioned by the health professional in Serbia when commenting on the data quality (Snezana Zivkovic, personal communication). Additionally, all registries, apart from Croatia, provided data on place of residence (urban, semi-urban and rural), defined according to the national statistical guidelines [22]. As shown in Fig. 1, nine registries also contributed data on non-malignant CNS tumours, which were not, however, included in the further analyses to maintain comparability among cancer registries. Subsequently, all records were classified according to the International Classification of Childhood Cancer, 3rd Edition (ICCC-3) [23] and cases classified exclusively in the diagnostic group III of ICCC-3 were included in the analyses. Most registries recorded pilocytic astrocytomas as tumours of borderline behaviour, following the ICD-O-3 classification, whereas three registries (Bulgaria, Croatia and Slovenia) continued recording them as malignant following the preceding ICD-O-2 recommendation [24]; therefore, these tumours were also excluded due to differences in registration practices.

Survival, as an endpoint, was assessed on the basis of the date of diagnosis, date and status at last contact or lost to follow up date. Cases registered from death certificate only (DCO, $N = 89$) were omitted from survival analysis, as they contributed by definition, zero survival time. As mortality from all causes is negligible in children aged 0–14 years, the observed survival closely reflects the disease outcome.

2.4. Statistical analyses

2.4.1. Mortality analyses

National or regional age-specific mortality data for the age groups 0–4, 5–9 and 10–14 years were used to calculate average age-adjusted country-specific and overall mortality rates (AMR) per million children aged 0–14 years, using the World (Segi) standard population [25]. To assess mortality time trends, the Annual Percent Change (APC) was estimated through Poisson regression models considering the age-adjusted annual mortality and the corresponding population as an offset variable. Trends were further evaluated through Joinpoint regression analysis [26] in order to reveal any potential statistically significant break in the trend during the study periods of each registry.

2.4.2. Survival analyses

In order to explore the effect of potential predictors on CNS tumours survival, data were modelled using Cox proportional hazards models. Age group (<1, 1–4, 5–9 and 10–14 years), gender (male versus female), diagnostic period (<1995, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2009 and 2010+) and the ICCC-3 coded diagnostic subgroup of CNS tumours (IIIa: ependymomas and choroid plexus tumours, IIIb: astrocytomas, IIIc: intracranial and intraspinal embryonal tumours, IIId: other gliomas, IIIe: other specified intracranial and intraspinal neoplasms and IIIf: unspecified intracranial and intraspinal neoplasms) [23] were introduced into a core model. Country/registry and place of residence (urban versus rural, as well as urban, semi-urban and rural in alternative analyses) were subsequently introduced into the core model alternatively. Additionally, both country/registry and place of residence were simultaneously introduced into the core model. Lastly, records on the

Table 1
Average age adjusted mortality rate (AMRadj) of malignant central nervous system (CNS) tumours per million children and annual percent change (APC) derived from Poisson analyses along with the 95% Confidence Intervals (95% CIs) by country/registry.

Country[a], period	Mean Population (0–14 years)	Deaths	AMR_{adj}	APC	95% CI		*p*-Value
Belarus, 2002–2012	1,500,732	164	10.1	−1.3	−5.9	3.6	0.60
Bulgaria, 1990–2012	1,276,952	444	16	−2.4	−3.8	−1.0	0.001
Croatia, 1995–2011	737,704	158	12.9	0.01	−3.1	3.2	0.99
Cyprus, 2004–2013	142,069	4	3.0	−2.7	−31	37	0.88
Greece,1990–2012[b]	1,726,289	540	13.9	1.1	−0.1	2.4	0.08
Malta, 1995–2012	72,510	13	10.0	8.4	−2.8	21	0.15
Portugal North, 1991−2009[b]	578,913	102	9.4	−1.0	−4.5	2.6	0.57
Portugal Central, 1990–2009[b]	386,488	72	9.4	−1.5	−5.3	2.6	0.47
Romania (North–East), 2008–2009[c]	659,135	12	8.7	–	–	–	–
Romania (Cluj), 2008–2011	420,616	16	9.1	−9.2	−42	41	0.67
Serbia, 1999–2011	851,149	160	15	−0.3	−4.3	3.9	0.89
Slovenia, 1985–2011	346,274	104	11.2	−0.9	−3.4	1.6	0.46
Turkey (Izmir), 1993–2010	762,956	103	12.4	1.9	−4.1	8.3	0.55
Ukraine, 2005–2012	6,583,086	688	13.4	−1.2	−4.3	2.1	0.48

[a] Turkey: mortality data calculated by the registry.
[b] The Greek and Portuguese registries were missing mortality data on pituitary, pineal and craniopharyngeal duct tumours.
[c] Romania North-East registry data for APC not presented (outlier value).

Table 2
Registry-specific and descriptive survival characteristics of childhood central nervous system tumours in the 14 participating registries.

Country	Belarus	Bulgaria	Croatia	Cyprus	Greece	Malta	Portugal North	Portugal Central	Romania (NorthEast)	Romania (Cluj)	Serbia	Slovenia	Turkey (Izmir)	Ukraine
Registry	Childhood Cancer SubRegistry of Belarus	Bulgarian National Cancer Registry-BNCR	Croatian National Cancer Registry-CNCR	Cyprus Cancer Registry-CyCR	Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies and Brain Tumors	Malta National Cancer Registry	The North Region of Portugal Cancer Registry-RORENO	The Centre Region of Portugal Cancer Registry-ROR-Centro	Romania (Northeast)	Cluj Regional Cancer Registry	Central Serbia Cancer Registry	Cancer Registry of Slovenia	Izmir Cancer Registry	National Cancer Registry of Ukraine – NCRU
Time period of incidence data	1990–2012	1990–2012	2001–2011	1998–2011	8/2009–7/2014	1995–2012	1995–2009	1990–2009	2008–2009	2008–2011	1999–2011	1983–2011	1993–2010	2000–2012
Follow-up registration methods	Active & passive (personalised list of deaths by Ministry of Health ~4 times/ year, treating physicians)	Passive (death date & cause 4 times/ year by National system for civil registration)	Passive (death date & cause linked once a year with the Croatian Institute of Public Health)	Passive (daily on-line linkage to the Cyprus Ministry of Health)	Active (treating physicians, death certificates)	Active & passive (hospital database, Mortality Registry and National Statistics Office)	Active (treating physicians, national health service database-RNU). Completeness assessed through mortality to incidence ratios	Active (treating physicians or national health service database-RNU or civil registration offices)	Passive (County Directorate for Public Health). Electronic crosscheck with regional database & record (death date and cause)	Passive (County Directorate for Public Health). Electronic crosscheck with regional database & record (death date and cause)	Active and passive (IARC-ENCR registration) Incomplete follow-up and death certificate assessment prior to 2007	Active (daily on-line linkage to the Central Population Register)	Active (death certificates, hospital databases, patients' parents or family physicians)	Active (linkage of NCRU database with regional cancer registries)
CNS tumours of any behaviour														
Total ($N = 6104$)	1322	521	288	50	248	41	300	188	31	32	334	261	363	2125
Non-malignant cases (%)	27	NA	NA	NA	29	25	38	25	29	19	NA	24	29	NA
N, pilocytic astrocytomas (malignant behaviour, %)	203 (0.0)	27 (100)	38 (100)	0 (0.0)	43 (0.0)	8(0.0)	57 (0.0)	36 (0.0)	6 (0.0)	5 (0.0)	0 (0.0)	51 (37.3)	50 (0.0)	0 (0.0)
Cases DCO(%)[a]	0.5	11.6	0.7	3.4	0.0	4.1	0.0	0.0	23	2.4	5.0	0.5	0.5	0.2
Cases MV(%)[b]	86	83	73	86	81	78	90	81	58	89	86	91	83	78
Malignant CNS tumours														
Total ($N = 4804$[e])	955	421	248	49	174	29	185	142	21	24	–	179	257	2120
Unspecified morphology (%)	21	31	34	14.0	0.0	6.9	7.6	16	9.1	19	37	7.3	3.1	30
Cases MV(%)[2]	82	83	73	86	77	74	84	76	77	77	86	93	85	78
M/I[d]	0.40	0.92	0.38	0.18	0.77	0.32	0.33	0.38	0.39	0.50	0.45	0.44	0.36	0.56
Mean follow-up period, months (SD)	136 (80)	122 (82)	73 (40)	16 (25)	33 (19)	120 (61)	130 (52)	150 (69)	8.2 (6.9)	37 (15)	–	202 (107)	71 (62)	61 (46)
End of follow-up[c]	Variable years mostly 2012–2013	31/3/2013	31/12/2011	Variable years mostly 2006–2011	31/12/2014	29/11/2014	31/12/2013	15/1/2014	31/12/2009	31/12/2012	–	15/12/2014	Variable years mostly 2011–2013	Variable years mostly 2012–2013
Lost to follow-up (%)	3.6	3.3	0.0	0.0	2.3	0.0	2.7	1.4	0.0	0.0	–	0.0	0.0	3.5

[a] DCO = cases registered from death certificate only. NARECHEM-BT and the two Portuguese registries do not have access to death certificates.
[b] MV = cases with morphologically verified diagnosis.
[c] Variable years within the indicated period.
[d] M/I = mortality to incidence ratio.
[e] No. of cases included in the analyses in each registry except for Serbia, which was excluded from survival analysis.

place of residence (urban versus rural) were analysed separately for each registry and the calculated hazard ratios (HRs) were meta-analysed using a fixed-effects (Mantel–Haenszel) model. Heterogeneity was assessed using the Cochran Q statistic and by estimating I^2 [24]. The Z-test was applied for the overall effect and the statistical significance level was set at 0.05.

2.4.3. Alternative survival analyses

1. *Kaplan–Meier analyses* were used to produce cumulative survival for the total period contributed by each registry independently, in various time intervals (6-, 12-, 24-, 36-, 48- and 60-months following diagnosis), as well as during the most recent 10 and 5 years of each contributing registry.
2. *By histological subgroup.* The cumulative survival by each diagnostic group of malignant CNS tumours independently, was also calculated as above. Given the potentially different prognosis of certain diagnostic subgroups, further sub-analysis was performed separating the "intracranial and intraspinal embryonal tumours" group into two subgroups, namely medulloblastomas (1st group) and primitive neuroectodermal tumours (PNET), atypical teratoid/rhabdoid tumours and medulloepitheliomas (second group).
3. *By period of registration.* Given the medical advances in recent years, alternative Cox regression analyses restricting the registration period to the most recent 10 and 5 years available were deemed essential for reasons of comparability with registries availing data for more recent periods only.

Statistical analyses were carried out using SAS statistical software [27], whereas the STATA software, version 13 [28] was used for the meta-analysis of HRs.

3. Ethics approval

The MOBIKIDS study protocol [29], as well as the NARECHEM-BT registration protocol were approved by the Ethics Committee of the University of Athens, Medical School, the latter in the context of a PhD (PP). Registries in all other jurisdictions obtained their own ethics approval.

4. Results

4.1. Mortality

During a study period spanning circa 1985–2014, a total of 2580 childhood deaths from CNS tumours were recorded by the national statistical services in the covered areas of the participating registries (Table 1) for the age range of 0–14 years. Bulgaria and Serbia present the highest (over 15 per million children) mortality rates, with the first also presenting a statistically significant downward trend (APC: −2.4%, $p = 0.001$), whereas Joinpoint analysis did not identify any break in time trends in any participating registry. The constantly increasing mortality trend in Greece (APC: 1.1%, $p = 0.08$) and Malta (APC: 8.4%, $p = 0.15$) does not reach nominal statistical significance. Croatia and Slovenia present slightly lower AMRs and stable trends, as are the low AMRs from the Portuguese and Romanian registries; of note, the rates reported for Cyprus are very low, although based on a small number of deaths.

4.2. Survival

A total of 6104 newly diagnosed childhood CNS tumours of any behaviour were recorded in all participating registries during the respective periods. Following the exclusion of Serbian data, as well as the data on non-malignant CNS tumours and pilocytic astrocytomas, a total of 4804 malignant CNS tumours was included in the analyses (Table 2). Most registries also report non-malignant tumours, whereas the proportion of pilocytic astrocytomas reported as of malignant behaviour is 100% in Bulgaria and Croatia and 37% in Slovenia; the proportion of cases registered from death certificate only (%DCO) is low with the exception of Bulgaria and Romania North–East. It should be noted, however, that both the Greek and the Portuguese registries are not allowed to access the death certificates. The proportion of microscopically verified (%MV) diagnoses is large in virtually all registries. No information on survival status was available for seven Portuguese cases, which were excluded from further analyses. The recently operating NARECHEM-BT had the lowest mean follow-up but none of the cases was of unspecified morphology and the proportion of lost to follow-up was low (Table 2).

Table 3 presents the Kaplan–Meier derived survival rates in successive follow-up time periods (6–60 months) by individual registry. Despite the variable survival rates and follow-up periods, the high fatality rate of the disease is evident in all registries; indeed, less than half of children are alive 5 years after diagnosis. A wide cross-country variation in these crude figures is noted; 1-year survival varies between 52% and 87%, with the highest 5-year survival observed in Croatia, Greece and Portugal. The steep early decline in survival is evident in each individual registry, resulting by the end of the second year in an overall survival rate of only 57%. When the analyses were restricted to the most recent 10 or 5 years, overall survival upon completion of the second year became 59%.

Table 4 shows the results of proportional hazards modelling. The risk of malignant CNS tumours death was the highest in infants, decreasing thereafter with age; there was no association with gender, whereas the risk of dying reduced by 6% on average in each

Table 3
Kaplan–Meier derived overall survival (percent and 95% Confidence Intervals, CIs) of 4804 malignant childhood central nervous system tumours in 6-, 12-, 24-, 36-, 48- and 60-months after diagnosis in the 13 participating in the survival analysis registries during the total period, the 10 and the 5 more recent registration years.

Country/time period	6 months % (95% CI)	12 months % (95% CI)	24 months % (95% CI)	36 months % (95% CI)	48 months % (95% CI)	60 months % (95% CI)
Belarus						
1990–2012	77 (74–79)	66 (63–69)	57 (54–60)	52 (48–55)	49 (46–52)	48 (44–51)
2003–2012	85 (81–89)	73 (69–78)	63 (57–68)	58 (52–63)	56 (50–62)	54 (48–60)
2008–2012	86 (81–91)	75 (68–82)	62 (54–70)	58 (50–66)	55 (47–64)	55 (47–64)
Bulgaria						
1990–2012	76 (72–80)	63 (58–67)	53 (48–57)	48 (43–53)	46 (41–51)	43 (38–48)
2003–2012	74 (67–80)	57 (50–65)	49 (41–56)	43 (35–50)	40 (32–47)	39 (31–46)
2008–2012	75 (66–84)	62 (51–72)	57 (45–68)	52 (41–64)	50 (37–62)	50 (37–62)
Croatia						
2001–2011	91 (88–95)	85 (80–89)	73 (67–79)	69 (63–75)	67 (60–73)	64 (58–71)
2007–2011	94 (89–99)	85 (78–93)	69 (58–80)	65 (53–77)	62 (49–75)	62 (49–75)
Cyprus						
1998–2011	92 (84–100)	77 (63–91)	47 (27–66)	41 (21–61)	35 (15–55)	35 (15–55)
2002–2011	94 (84–100)	80 (60–100)	45 (16–73)	45 (16–73)	33 (5–62)	33 (5–62)
2007–2011	94 (84–100)	80 (60–100)	50 (0–99)	50 (0–99)	50 (0–99)	50 (0–99)
Greece						
8/2009–7/2014	94 (90–98)	87 (82–92)	71 (64–79)	66 (58–74)	61 (53–70)	59 (49–69)
Portugal Central						
1990–2009	86 (80–91)	76 (69–83)	65 (57–73)	61 (53–69)	56 (48–64)	50 (42–58)
2000–2009	93 (86–99)	84 (75–92)	75 (64–85)	72 (61–82)	66 (54–77)	59 (48–71)
2005–2009	92 (83–100)	83 (71–96)	75 (61–89)	72 (58–87)	64 (48–80)	52 (35–68)
Portugal North						
1995–2009	91 (86–95)	79 (73–85)	69 (63–76)	66 (59–73)	65 (58–72)	63 (55–70)
2000–2009	88 (83–94)	76 (68–83)	67 (59–75)	65 (57–73)	64 (56–72)	61 (52–69)
2005–2009	88 (79–96)	73 (63–84)	64 (52–76)	63 (51–74)	61 (49–73)	58 (45–70)
Romania (Northeast)						
2008-2009	73 (52–93)	52 (24–81)	–	–	–	–
Romania (Cluj)						
2008-2011	88 (74–100)	79 (63–95)	62 (42–81)	62 (42–81)	62 (42–81)	–
Turkey (Izmir)						
1993–2010	82 (77–87)	71 (65–77)	60 (54–66)	54 (47–61)	52 (45–58)	50 (43–57)
2001–2010	82 (76–89)	68 (61–76)	59 (51–67)	54 (46–62)	51 (43–60)	49 (41–58)
2006–2010	84 (76–92)	73 (63–83)	62 (51–73)	59 (48–70)	56 (45–68)	52 (39–64)
Malta						
1995–2012	93 (84–100)	86 (74–99)	83 (69–97)	72 (56–89)	69 (52–86)	69 (52–86)
2003–2012	94 (84–100)	89 (74–100)	83 (66–100)	78 (59–97)	72 (51–93)	72 (51–93)
2008–2012	100(100–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)	88 (65–100)
Slovenia						
1985–2011	91 (86–95)	75 (69–81)	64 (57–71)	58 (50–65)	56 (49–63)	52 (45–60)
2002–2011	85 (76–94)	74 (63–85)	59 (47–71)	59 (47–71)	57 (45–70)	55 (43–68)
2007–2011	85 (73–97)	71 (55–86)	56 (39–73)	56 (39–73)	56 (39–73)	56 (39–73)
Ukraine						
2005–2012	72 (70–74)	61 (59–63)	52 (49–54)	47 (45–49)	44 (42–46)	42 (40–45)
2008–2012	76 (73–79)	63 (59–67)	52 (48–56)	47 (43–52)	43 (39–48)	40 (34–45)
Total period, all registries	78 (77–79)	67 (66–68)	57 (55–58)	52 (50–53)	49 (48–51)	47 (46–49)
Last 10 years, all registries	79 (77–80)	68 (66–70)	58 (57–60)	54 (52–56)	51 (49–53)	49 (47–51)
Last 5 years, all registries	82 (80–84)	70 (68–73)	59 (56–61)	55 (52–58)	51 (48–54)	48 (45–52)

successive 5-year period. Compared to Greece, the risk of death was statistically significantly higher in Bulgaria, Cyprus, Romania North–East, Izmir and Ukraine and lower in Croatia.

Worth noting is the 24% higher death risk among children residing at diagnosis in rural compared to those in urban areas. The risk was also higher (HR: 1.2, 95% confidence interval (CI): 1.1–1.3) when semi-urban

Table 4
Death hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CIs) derived from proportional hazards modelling among the 4804 children with malignant central nervous system tumours by demographic variables.

Variable	Alive *N* (%)	HR	95% CI		*p*-Value
Age (years)					
<1	85 (30)	2.4	2.0	2.8	0.0001
1–4	647 (46)	1.4	1.3	1.6	0.0001
5–9	791 (49)	1.2	1.1	1.4	0.0001
10–14	820 (55)	Baseline			
Sex					
Male	1294 (48)	Baseline			
Female	1049 (50)	0.99	0.92	1.1	0.85
Diagnostic period (per 5-year interval)		0.94	0.91	0.97	0.0003
<1995	203 (38)				
1995–1999	249 (47)				
2000–2004	651 (44)				
2005–2009	732 (51)				
2010+	508 (62)				
Diagnostic group					
Ependymomas and choroid plexus tumour	252 (53)	1.1	0.94	1.3	0.26
Astrocytomas	900 (61)	Baseline			
Intracranial and intraspinal embryonal tumours	545 (42)	1.6	1.4	1.7	0.0001
Other gliomas	259 (61)	0.99	0.83	1.2	0.87
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	39 (54)	1.1	0.76	1.6	0.62
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	348 (33)	2.6	2.3	2.9	0.0001
Additional, alternatively introduced variables					
Country					
Belarus	438 (46)	1.3	0.96	1.8	0.09
Bulgaria	178 (42)	1.5	1.1	2.1	0.01
Croatia	166 (67)	0.60	0.40	0.90	0.01
Cyprus	29 (59)	1.7	1.0	2.9	0.05
Greece	116 (67)	Baseline			
Malta	19 (66)	0.84	0.43	1.7	0.62
Portugal (North)	106 (57)	0.87	0.61	1.3	0.47
Portugal (Central)	62 (44)	1.1	0.75	1.6	0.69
Romania (North-East)	14 (67)	2.7	1.2	5.9	0.01
Romania (Cluj)	15 (63)	1.2	0.57	2.4	0.67
Slovenia	82 (46)	1.1	0.77	1.6	0.60
Turkey (Izmir)	142 (55)	1.4	1.0	2.0	0.04
Ukraine	976 (46)	1.7	1.3	2.3	0.0002
Place of residence[a]					
Urban	1609 (50)	Baseline			
Rural	565 (42)	1.2	1.1	1.4	0.0001

[a] Place of residence at diagnosis: non-available for the 248 Croatian cases.

residence was included in the rural category (data not tabulated). The urbanisation association remained statistically significant when country and place of residence were simultaneously introduced into the core model (HR: 1.2, 95% CI: 1.1–1.3). The hazard ratios of the individual registries were included in meta-analysis with the exception of the Romanian registries, in which the registration period was short and the HRs extreme. Similarly, the rural residence was associated with an elevated risk, as shown in Fig. 2 (summary HR: 1.2, 95% CI: 1.1–1.3, non-significant heterogeneity, $p = 0.8$).

Compared to children with astrocytomas, children with intracranial and intraspinal embryonal tumours were at 55% higher risk of death, whereas unspecified CNS tumours were found to impart the highest risk of death amongst all diagnostic subgroups. Regarding the intracranial and intraspinal embryonal tumours category, an even higher death risk was noted for PNET, atypical teratoid/rhabdoid tumours and medulloepitheliomas (N: 60, HR: 2.1, 95% CI: 1.7–2.6) when compared to astrocytomas, whereas medulloblastomas presented virtually the same death risk (N: 485, HR: 1.5, 95% CI: 1.3–1.7) as the intracranial and intraspinal embryonal tumours category (data not tabulated).

Table 5 presents the Kaplan–Meier derived survival rates in various time intervals by each diagnostic group of malignant CNS tumours. With the exception of unspecified intracranial and intraspinal neoplasms, which presented the worst 6-month survival rates (54%), the 1-year survival of the remaining categories ranged from 70% to 82%. An overall decline of about 10% in survival was noted since the second year of

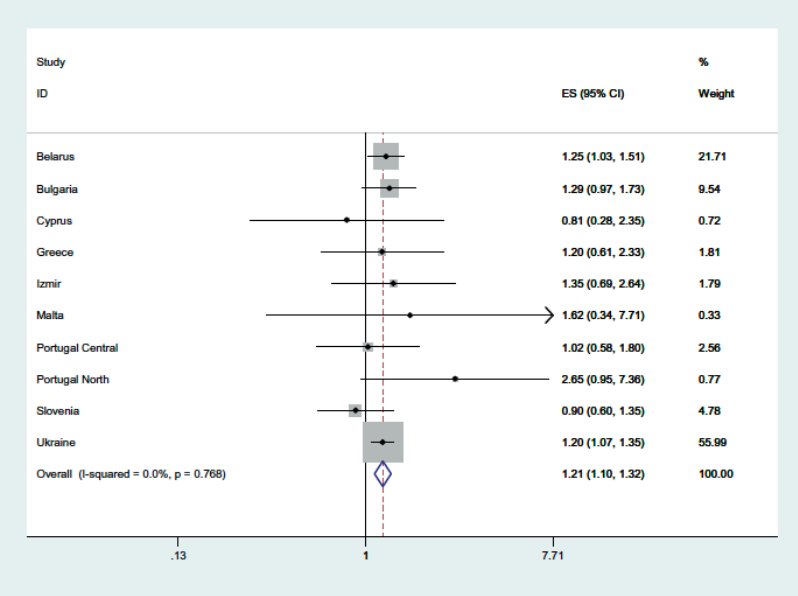


Fig. 2. Forest plot describing the association between place of residence and survival by registry (ES: Effect Estimate).

Table 5
Kaplan–Meier derived overall survival (percent and 95% confidence intervals, CIs) by the diagnostic group of the malignant childhood central nervous system tumours, in 6-, 12-, 24-, 36-, 48- and 60-months after diagnosis, for the total period of registration.

Diagnostic group	6 months % (95% CI)	12 months % (95% CI)	24 months % (95% CI)	36 months % (95% CI)	48 months % (95% CI)	60 months % (95% CI)
Ependymomas and choroid plexus tumour	89 (86–92)	81 (77–84)	71 (67–75)	63 (58–67)	56 (51–61)	51 (46–56)
Astrocytomas	84 (82–86)	75 (72–77)	66 (64–69)	63 (61–66)	62 (60–65)	61 (58–63)
Intracranial and intraspinal embryonal tumours	82 (80–84)	70 (67–72)	56 (53–59)	48 (45–51)	43 (40–46)	40 (37–43)
Other gliomas	88 (85–91)	75 (71–79)	65 (61–70)	63 (58–68)	61 (56–66)	60 (55–65)
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	90 (83–98)	82 (73–92)	71 (59–82)	60 (47–72)	60 (47–72)	58 (45–70)
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	54 (51–58)	43 (40–46)	35 (32–38)	32 (29–34)	30 (28–33)	30 (27–33)

follow-up, more evidently in the group of embryonal tumours than in others. The survival rates of astrocytomas and other gliomas presented a slower decline during the last 3 years of follow-up, resulting in 5-year survival of 61% and 60% respectively.

Alternative analyses restricting the diagnostic period to the 10 and 5 more recent registration years in each registry yielded no evidence of a modulating effect of the registration period on the observed associations (results not shown); the only exceptions was the change from the significantly lower risk of death for Croatian children to non- significant difference in HRs compared to Greek children.

5. Discussion

The patterns and trends of mortality and survival of the recently expanded nationwide Greek registry, to incorporate the registration of childhood CNS tumours, are presented herein for the first time. Additionally, the comparison with thirteen cancer registries in eleven Southern and Eastern European countries allows for a

more meticulous evaluation in a broader cross-sectional context. Mortality was found to be rather stable, whereas declining pace was noted only in Bulgaria. The disease is highly lethal with overall survival declining steeply since the start of follow-up, whereas substantial variations in survival patterns are noted. In Greece, survival was higher compared to that of the remaining countries. Rural residence was found to impose significant adverse repercussions on survival probably reflecting the variable economic situation and health care delivery systems.

Mortality from childhood CNS tumours seems to have levelled off after decades of constant decline in most contributing registries. This is in accordance with the non-significant decrease in risk of dying (HR: 0.99, 95% CI: 0.98–1.01) reported by EUROCARE-5 over the period 1999–2007 in the more affluent EU area [2]. The plateau in mortality could possibly reflect the restrained recent progress in diagnosis and therapy of CNS tumours, highlighting the need for new research approaches and paradigm-shifting therapies for future progress to occur [30]. Worth noting, however, is the decreasing mortality in Bulgaria despite the increasing incidence of the disease (APC_{incid}: 1.4), during the period 1990–2012. This pattern probably suggests ongoing improvements in diagnosis and progressive adoption of advanced neurosurgical techniques, therapeutic approaches, as well as cancer registration processes, notwithstanding, also, that the quality of mortality data registration might have deteriorated over time (mortality/incidence ratio, M/I: 0.9) [14]. Lack of simultaneous improvement in survival might be attributed to sequential changes in %DCO, which remained one of the highest among the other countries; indeed, for all ages, all cancers, %DCO in Bulgaria increased from 10.7% in 1993 to a peak of more than 16% in 1998 before declining steadily to 4.9% by 2010 [31].

International discrepancies in CNS tumour mortality trends [1,2] may also indicate changes in death certification, coding systems and sometimes questionable quality of death certification assessment and reporting of causes of death [32], as is typically reflected when examining the M/I of most registries in comparison to the respective 5-year survival rates (Table 2). The available incidence registration period in Greece compared to the available mortality one (<3 years), however, is incompatible and does not allow for any robust inference regarding the quality of the fatality ratio (M/I: 0.2). Similarly, regarding Belarus, the plateau in mortality along with the constant decline in incidence might be also attributed to the inclusion of some prevalent, non-resident or metastatic cases in the cancer registry. The known predominance of the number of deaths recorded by the national statistical services over those available in cancer registries is also attributed to potential weaknesses of death certification assessment and registration processes. Specifically, the ICD system used by the national statistical services may include histological types of non-malignant behaviour, non-neurologic origin located in the CNS, or CNS localisation of metastases. Coding of the official causes of death may be influenced by local and even individual practices to a larger extent than cancer registry data, especially if the registry participates in international comparative studies. In such instances, one should check a sample of deceased cases included in the registry with the disease code used in their death certificates. It should be also noted that with the moderately improving survival, many deaths due to CNS tumours might have occurred after the age of 14 years and, thus, would not be reflected in the presented mortality analyses.

The lethal nature of the disease is suggested by the 47% 5-year overall survival rate in Southern and Eastern Europe, whereas the known rapid decline in the rates within 2 years after diagnosis is also noted. Aggressive histological subtypes along with high tumour grade, young age at diagnosis, inoperable tumour localisation or delays in diagnosis and treatment, resulting in wider disease dissemination may contribute to a dismal outcome proximal to the diagnosis. Regarding the adjacent countries of Croatia and Slovenia, the steep decline of the high starting survival rates (both 91%) to 73% and 64%, respectively, upon completion of the second year after diagnosis might also reflect, to a certain extent, the impact of the preceding Yugoslavian war (1991–1995) on registration. In particular, health, demographic and economic measures along with registration procedures, such as the inclusion criteria, the follow-up processes and the completeness of follow-up might have undergone rapid changes on account of war. Concurrently, the potentially imposed higher psychological stress and bereavement in case of parental loss during the immediate postwar period have been also reported to increase the risk of childhood cancer [33,34]. According to these stipulations there might be a surplus of cases with unfavourable prognosis in the immediate post-war period in Croatia followed by the lower declining rates in the subsequent years. The present findings are in accordance with the European data from EUROCARE-5 [2] report for 29 countries indicating 58% 5-year CNS tumour survival, as is also the steep decrease in survival between the first and third year after diagnosis.

Results from the NARECHEM-BT registry on CNS tumours following completion of the first 5-year registration are reported herein for the first time. They point to better survival compared to most of the participating Southern and Eastern European countries, although the follow-up was short. This is in line with similar results showing respectively better childhood leukaemia and lymphoma survival in Greece when compared to four Southern and Eastern European cancer registries [12];

despite the recent financial crisis, this may be potentially due to the higher per capita gross domestic product [9] of the country and/or health care delivery patterns supported by voluntary organisations which optimise the provision of centralised flow of childhood cancer cases to specialised paediatric oncology centres [35]. Indeed, the adjusted survival rates are higher in Croatia, where several health care delivery reform initiatives undertaken since 1993 have led to a well-functioning national health care network dominated by the Croatian Institute for Health Insurance [36]; the high standards of the health care delivery system in this country seem to sufficiently compensate for the lower GDP per capita. Similar results have been also reported from other studies regarding the impact of the health care system on cancer survival [37]. It is important to highlight such initiatives, as they could be beneficially adopted by countries with comparable resource restrictions and cancer health care organisation burdens.

Several other socioeconomic components, such as employment, income, family status and the recent global financial crisis are impinging on the general and mental health of the population [38] impacting also on the national health care system delivery [39,40]. Indeed, stagnation of production and economic growth are major constraints in health care system maintenance and reforms limiting in this case both access to early diagnosis and optimal treatment provision, especially among the minors [41]. In the present study, rural place of residence seems to be a robust adverse prognostic factor of CNS tumour survival, a finding also reported in studies of childhood haematological malignancies [12,13,42]. Nevertheless, between rural and urban residents the %MV (74% and 78%, respectively) and % DCO (1.8% and 1.7%, respectively) were comparable.

The variable follow-up periods during an era of fast technological achievements with variable implementation time in each country, the follow-up procedures, lack of other outcome indicators apart from vital status and the disproportional survival values derived for some countries such as Cyprus, might have raised concerns about potential registration artifacts.

The comparison of NARECHEM-BT with several Southern and Eastern European registries operating for longer time periods reveals certain significant discrepancies in registration procedures [14], which also impact on the data quality of follow-up in each registry. Among the registration quality indicators, considered important are the %DCO cases, the %MV and the proportion of cases lost to follow-up [17]. DCO cases were not available in Greece and Portugal due to the barrier imposed by data confidentiality regulations. It is expected, however, that %DCO is lesser in children than in adults. Moreover, use of multiple alternative CNS registration sources, such as paediatric neurology, oncology, neurosurgery, pathology and neuroimaging departments in Greece along with an *ad hoc* inquiry to all 15 national Forensic Departments ensure completeness of registration of the NARECHEM-BT. By contrast, the relatively high % DCO of Romania Northeast raises certain concerns about the validity of data, the quality of cause-of-death statements and the facility to trace back the death certificate notified cases [15].

A large proportion of incident diagnoses were confirmed microscopically in almost all registries. Since CNS tumours are principally classified on the basis of their histology type, the MV diagnoses are particularly important, as is also, the homogeneous distribution of %MV along with %DCO over time in most registries. The proportion of unspecified CNS tumours varied widely among the participating registries probably because of delayed detection rendering the tumours inoperable; as expected, this subgroup presented the poorest survival. The proportion of patients lost to follow-up was under 4% everywhere, being even zero in six countries. Other limitations of the present study entail: (1) discrepancies in registration processes (active or passive) and (2) classification systems used during variable study periods by registries providing variable weights, (3) secular changes in the registration procedures which might have influenced the observed survival time trends [14], such as the reported incomplete follow-up and death registration in the Serbian registry prior to 2007, which should be, however, minimal since Serbia was excluded from survival analyses of this study. (4) It cannot be also dismissed that the predominance of astrocytoma in combination with the higher survival of this diagnostic group might be attributed to a high proportion of pilocytic astrocytoma misclassified as astrocytomas not otherwise specified (NOS), gliomas NOS or other malignant tumours NOS. The participating registries are, however, members of the European Network of Cancer Registries (ENCR) adhering to a commonly developed system of standards for data collection and coding [17].

Unveiling discrepancies among the participating registries is an important stimulus to promote high-quality data collection and cancer registration. Observed differences in mortality may be influenced by these methodological considerations hindering the assessment of the impact of the underlying divergent economic status along with care delivery inequalities, but represent a first step towards improvements. Better quality of mortality data on national level and continued cancer registration coupled with linkage with clinical data and perfected standardisation of the data are indispensable for the interpretation and elimination of survival disparities across Europe.

Our findings are in line with existing knowledge, regarding the overall 5-year survival rates, the steep decrease in survival in periods proximal to the time of diagnosis [2] and the gradual rise with increasing age

at diagnosis [2,43]; actually, the poorer survival in infants is likely attributable to delays in CNS tumour detection among the younger children coupled with insufficient treatment options. Radiation treatment is not indicated for younger children due to its secondary neurocognitive deficits in the developing brain as opposed to its adoption for the treatment of older children aiming to de-bulk tumours prior to the attempted resection [44]. Our results also show the known lack of gender specific survival difference [43], whereas as reported by ACCIS and other studies, wide variations in survival were found by aggressiveness of the disease [1,2] with embryonal tumours ranking worse when compared to astrocytomas.

In conclusion, time trends and geographical comparisons of childhood CNS tumours mortality and survival among the 14 Southern and Eastern European registries are mostly consistent with those previously published in the wider EU area. Most of the remarkable disparities noted may possibly be accounted for the individual country health care delivery systems, including respective urbanisation patterns and probably reflect unequal access to optimum diagnostic and treatment services. Future efforts targeting unmet clinical needs in countries with stagnation in the health care delivery system are, therefore, vital. Given that population-based cancer survival is a key measure of the overall effectiveness of health systems in management of cancer, interventions intending to mitigate the health effects of economic downturns, should also aim at continuing childhood cancer registration on an internationally harmonised basis, improvement of the follow-up, linkage with both national mortality records and clinical data on referral, diagnosis, treatment and end-results so as to ensure comparability of survival across Europe and unveil the underlying societal and biological determinants of childhood CNS tumour survival.

Financial support

The Greek nationwide registration was developed in the context of the MOBIKIDS study, whereas the National and Kapodistrian University of Athens supported in part this collaborative action.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgments

Special thanks from NARECHEM-BT to I. Aivatidis, A. Akrivousi, I. Boghiokas, I. Fountos, N. Karakoukis, N. Kifnidis, N. Kotakidis, P. Kotretsos, R. Leontari, I. Loukoutou, A. Papadomanolakis, N. Raikos, C. Spiliopoulou, A. Tziola, E. Zaggelidou, heading the 15 Forensic Departments of Greece for their collaboration in ensuring completeness of incident childhood CNS tumours. Special thanks are also due to cancer registry personnel for their contribution to registry data processes in their jurisdictions. Special thanks are attributed to Margareta Florea for her collaboration and contribution to Romanian North–East registry data processes.

References

[1] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. Lancet 2004;364:2097–105.

[2] Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5–a population-based study. Lancet Oncol 2014;15:35–47.

[3] Arndt V, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: central nervous system tumours. Ann Oncol 2007;18:1734–42.

[4] Gonzalez JR, Fernandez E, de Toledo JS, et al. Trends in childhood cancer incidence and mortality in Catalonia, Spain, 1975–1998. Eur J Cancer Prev 2004;13:47–51.

[5] AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev 2012;2013(37):1–225.

[6] Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, et al. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978–1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). Eur J Cancer 2006;42:1981–2005.

[7] Coebergh JW, Capocaccia R, Gatta G, et al. Childhood cancer survival in Europe, 1978–1992: the EUROCARE study. Eur J Cancer 2001;37:671–2.

[8] Basta NO, James PW, Gomez-Pozo B, et al. Survival from childhood cancer in northern England, 1968–2005. Br J Cancer 2011;105:1402–8.

[9] McNally RJ, Kelsey AM, Cairns DP, et al. Temporal increases in the incidence of childhood solid tumors seen in Northwest England (1954–1998) are likely to be real. Cancer 2001;92:1967–76.

[10] Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, et al. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999. Neuroepidemiology 2004;23:101–9.

[11] Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. Eur J Cancer 2013;49:1683–91.

[12] Petridou ET, Dimitrova N, Eser S, et al. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. Cancer Causes Control 2013;24:1111–8.

[13] Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. Ann Oncol 2015;26:589–97.

[14] Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, et al. Childhood central nervous system tumors: incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European Cancer Registries. Eur J Cancer 2015;51:1444–55.

[15] Coebergh J, van den Hurk C, Rosso S, et al. Eurocourse lessons learned for population-based cancer registries in Europe: stakeholder related profiling of utilization and research. Eur J Cancer 2015;10:10–5.

[16] Ompad DC, Galea S, Caiaffa WT, Vlahov D. Social determinants of the health of urban populations: methodologic considerations. J Urban Health 2007;84:i42–53.

[17] Tyczynski J, Démaret E, Parkin D. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe IARC Technical Publication No. 2003;40:69–73.
[18] World Health Organisation. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems. 10th revision. Geneva: World Health Organisation; 1992.
[19] World Health Organisation. International Classification of Disease. 9th revision. Geneva: World Health Organisation; 1977.
[20] Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. Expert Rev Neurother 2008;8:563–74.
[21] Fritz AG. International classification of diseases for oncology: ICD-O. Geneva: World Health Organisation; 2000.
[22] McDade TW, Adair LS. Defining the "urban" in urbanization and health: a factor analysis approach. Soc Sci Med 2001;53:55–70.
[23] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, 3rd ed. Cancer 2005;103:1457–67.
[24] Percy CL, Van Holten V, Muir CS. International classification of diseases for oncology = ICD-O. Geneva: World Health Organisation; 1990.
[25] Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implications of imposing a new world standard population. Cancer Causes Control 2002;13:175–82.
[26] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000;19:335–51.
[27] SAS v9.2. SAS statistical software, version 9. Carry, NC: SAS Institute; 2009.
[28] StataCorp. STATA statistical software, version 13. College Station, TX: Stata Corporation; 2013.
[29] Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, et al. The MOBI-Kids study protocol: challenges in assessing childhood and adolescent exposure to electromagnetic fields from wireless telecommunication technologies and possible association with brain tumor risk. Front Public Health 2014;2:124.
[30] Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. Lancet Oncol 2013;14:e117–24.
[31] Dimitrova N, Parkin DM. Data quality at the Bulgarian National Cancer Registry: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. Cancer Epidemiol 2015;39:405–13.
[32] Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42:1915–51.
[33] Telarovic S, Telarovic S, Relja M, Franinovic-Markovic J. Impact of war on central nervous system tumors incidence—a 15-year retrospective study in Istria County. Croatia. Coll Antropol 2006;30:149–55.
[34] Momen NC, Olsen J, Gissler M, et al. Early life bereavement and childhood cancer: a nationwide follow-up study in two countries. BMJ Open 2013;3.
[35] James SL, Gubbins P, Murray CJ, Gakidou E. Developing a comprehensive time series of GDP per capita for 210 countries from 1950 to 2015. Popul Health Metr 2012;10:12.
[36] Predavec S, Sogoric S. Jurkovic D [Quality improvement of health care services in Croatian emergency medicine]. Acta Med Croatica 2010;64:405–14.
[37] Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. Lancet Oncol 2013;14:e95–e103.
[38] Economou M, Madianos M, Peppou LE, et al. Suicidal ideation and reported suicide attempts in Greece during the economic crisis. World Psychiatry 2013;12:53–9.
[39] Giovanella L, Stegmuller K. The financial crisis and health care systems in Europe: universal care under threat? Trends in health sector reforms in Germany, the United Kingdom, and Spain. Cad Saude Publica 2014;30:2263–81.
[40] Masic I, Hadziahmetovic M, Donev D, et al. Public health aspects of the family medicine concepts in South eastern europe. Mater Sociomed 2014;26:277–86.
[41] Blas E, Gilson L, Kelly MP, et al. Addressing social determinants of health inequities: what can the state and civil society do? Lancet 2008;372:1684–9.
[42] Sergentanis T, Dessypris N, Kanavidis P, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. Eur J Cancer Prev 2013;22:473–9.
[43] Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours–incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42:2064–80.
[44] Stiller CA, Bunch KJ. Brain and spinal tumours in children aged under two years: incidence and survival in Britain, 1971–85. Br J Cancer Suppl 1992;18:S50–3.

Μελέτη 3

European Journal of Cancer 86 (2017) 46–58

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Original Research

Central nervous system tumours among adolescents and young adults (15–39 years) in Southern and Eastern Europe: Registration improvements reveal higher incidence rates compared to the US

Marios K. Georgakis [a], Paraskevi Panagopoulou [a,b], Paraskevi Papathoma [a], Athanasios Tragiannidis [c], Anton Ryzhov [d], Snezana Zivkovic-Perisic [e], Sultan Eser [f], Łukasz Taraszkiewicz [g], Mario Sekerija [h,i], Tina Žagar [j], Luis Antunes [k], Anna Zborovskaya [l], Joana Bastos [m], Margareta Florea [n], Daniela Coza [o], Anna Demetriou [p], Domenic Agius [q], Rajko M. Strahinja [r], Georgios Sfakianos [s], Ioannis Nikas [t], Sofia Kosmidis [u], Evangelia Razis [v], Apostolos Pourtsidis [w], Maria Kantzanou [a], Nick Dessypris [a], Eleni Th. Petridou [a,x,*]

[a] *Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*
[b] *Fourth Department of Pediatrics, Medical School, General Hospital "Papageorgiou", Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*
[c] *Second Pediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Greece*
[d] *National Cancer Registry of Ukraine, National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine*
[e] *Institute of Public Health of Serbia, Department for NCD Prevention and Control, Cancer Registry for Central Serbia, Belgrade, Serbia*
[f] *Izmir Cancer Registry, Izmir Hub, Izmir & Hacettepe University Institute of Public Health, Ankara, Turkey*
[g] *Greater Poland Cancer Registry, Department of Cancer Prevention and Epidemiology, Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland*
[h] *Croatian National Cancer Registry, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*
[i] *School of Public Health "Andrija Stampar", School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*
[j] *Cancer Registry of Republic of Slovenia, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia*
[k] *North Region Cancer Registry of Portugal (RORENO), Portuguese Oncology Institute of Porto, Portugal*
[l] *Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Childhood Cancer Subregistry of Belarus, Minsk, Belarus*
[m] *Central Region Cancer Registry of Portugal (ROR-Centro), Portuguese Oncology Institute of Coimbra, Portugal*
[n] *Regional Cancer Registry of Iasi, National Institute of Public Health, Iasi, Romania*
[o] *Regional Cancer Registry of Cluj, Oncological Institute "Ion Chiricuta", Cluj-Napoca, Romania*
[p] *Cyprus Cancer Registry-Health Monitoring Unit, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus*

* *Corresponding author*: Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias Str, Athens 11527, Greece. Fax: +30 210 7462105.
E-mail address: epetrid@med.uoa.gr (E.Th. Petridou).

http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.030
0959-8049/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

[q] Malta National Cancer Registry, Department of Health Information and Research, Malta
[r] Institute of Public Health, Center for Disease Prevention and Control, Department for Epidemiology of NCDs, Cancer Registry, Podgorica, Montenegro
[s] Department of Neurosurgery, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece
[t] Imaging Department, "Aghia Sophia" Children's Hospital of Athens, Athens, Greece
[u] Radiotherapy-Oncology Department, Hygeia Hospital, Athens, Greece
[v] Third Department of Internal Medicine-Oncology, Hygeia Hospital, Athens, Greece
[w] Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Pan. & Agl. Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece
[x] Clinical Epidemiology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Received 13 July 2017; received in revised form 23 August 2017; accepted 25 August 2017

KEYWORDS
Adolescents and young adults;
Central nervous system tumours;
Brain tumours;
Cancer registration;
Incidence;
Epidemiology

Abstract ***Aim:*** To present incidence of central nervous system (CNS) tumours among adolescents and young adults (AYAs; 15–39 years) derived from registries of Southern and Eastern Europe (SEE) in comparison to the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), US and explore changes due to etiological parameters or registration improvement via evaluating time trends.
Methods: Diagnoses of 11,438 incident malignant CNS tumours in AYAs (1990–2014) were retrieved from 14 collaborating SEE cancer registries and 13,573 from the publicly available SEER database (1990–2012). Age-adjusted incidence rates (AIRs) were calculated; Poisson and joinpoint regression analyses were performed for temporal trends.
Results: The overall AIR of malignant CNS tumours among AYAs was higher in SEE (28.1/million) compared to SEER (24.7/million). Astrocytomas comprised almost half of the cases in both regions, albeit the higher proportion of unspecified cases in SEE registries (30% versus 2.5% in SEER). Similar were the age and gender distributions across SEE and SEER with a male-to-female ratio of 1.3 and an overall increase of incidence by age. Increasing temporal trends in incidence were documented in four SEE registries (Greater Poland, Portugal North, Turkey-Izmir and Ukraine) versus an annual decrease in Croatia (−2.5%) and a rather stable rate in SEER (−0.3%).
Conclusion: This first report on descriptive epidemiology of AYAs malignant CNS tumours in the SEE area shows higher incidence rates as compared to the United States of America and variable temporal trends that may be linked to registration improvements. Hence, it emphasises the need for optimisation of cancer registration processes, as to enable the in-depth evaluation of the observed patterns by disease subtype.
© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Central nervous system (CNS) tumours comprise a heterogeneous group of malignancies of variable behaviour and histology arising from the cerebral parenchyma or the surrounding structures. Across the whole age spectrum, the global annual incidence rate of brain tumours (malignant and non-malignant) is 10.8 cases per 100,000 individuals, according to a recent meta-analysis [1], whereas the GLOBOCAN project using nationwide data from 184 countries estimated the annual incidence of malignant-only CNS tumours to be 3.4 per 100,000 individuals [2]. Increasing temporal trends have been reported especially in the previous decades, which have been explained by the diagnostic advances in neuroimaging technology and improvements in disease classification [3]. Although CNS tumours are traditionally considered a fatal malignancy and are included among the top 10 causes of death due to cancer worldwide, their prognosis has considerably improved over the last decades possibly because of the prompt detection, the optimisation of treatment protocols including the introduction of temozolomide and the advances in neurosurgical procedures [4–6].

CNS tumours are more common among males [1,2] and their age distribution markedly increases with age reaching its peak incidence in individuals >65 years [2], although variations are noted dependent on the histological subtype under study [7]. CNS tumours constitute the second most common cancer in childhood (0–14 years) and the third most common malignancy in the special age group of adolescents and young adults (AYAs; 15–39

years) [4,8,9]. Cancer in AYAs is considered to be a distinct entity from a biological and an epidemiologic perspective, when compared to children and older individuals [10,11]. Malignant CNS tumours are more common in AYAs than in children, but their incidence is lower in comparison to older ages [12]. In addition, the histology of malignant CNS tumours in AYAs differs from other age groups, whereas their incidence also varies by age subgroup, gender and geographical setting, according to the relatively limited descriptive epidemiological data available for this specific population [8].

Reports on the epidemiology of CNS tumours in AYAs are rather scarce compared between the younger and older age groups. Therefore, the objective of our study was to estimate, for the first time, incidence rates and describe gender and age distribution patterns by histology of CNS tumours in the area of Southern and Eastern Europe (SEE), which is rather under-represented in published literature. To facilitate international comparisons, identify registration gaps in the SEE registries and explore potentially original differences in the epidemiology of the CNS tumours across regions of differential socioeconomic status and healthcare access, we used as benchmark the publicly available US data from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database [13]. As to explore potential changes in incidence patterns across the registration periods either due to external environmental etiologic factors or due to alterations in registration practices indicating improvements, we also aimed to evaluate temporal trends of incidence.

2. Methods

2.1. Participating cancer registries

Expanding an already established collaboration on childhood malignancies [14–16] and following approval of a pre-defined common protocol, 14 cancer registries operating in 12 SEE countries (Belarus, Croatia, Cyprus, Malta, Montenegro, Greater Poland, Portugal Central, Portugal North, Romania-Cluj, Romania-Iasi, Serbia Central, Slovenia, Turkey-Izmir and Ukraine) provided data on incident primary CNS tumours diagnosed among AYAs (15–39 years) with variable registration periods extending from 1990 to 2014. The definition of the AYAs age spectrum has been based on the guidelines by the National Cancer Institute [11]. For comparability reasons, data on AYAs CNS tumour cases were additionally extracted from the SEER database covering 18 registries in the US [13,17].

2.2. Diagnostic classification and behaviour

CNS tumours were defined according to the International Classification of Disease – 10th Edition (ICD-10) [18]; more specifically, the following codes were included: C70.0–C72.9 and C75.1–C75.3 for tumours of malignant behaviour, D32.0–D33.9 and D35.2–D35.4 for benign tumours, as well as D42.0–D43.9 and D44.3–D44.5 for tumours of borderline/unknown behaviour. CNS tumours with non-malignant behaviour, as defined by the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [19] (coding 0, 1 or 2), are not systematically recorded in seven SEE registries (Croatia, Cyprus, Greater Poland, Romania-Iasi, Serbia Central, Slovenia and Ukraine), whereas Turkey-Izmir started systematic registration in 2000 and SEER in 2004. In this context, given the change in the ICD-O-3 behaviour coding of pilocytic astrocytoma (morphology code 9421) to tumour of uncertain behaviour in 2001 (behaviour code 1), this tumour was also not recorded for all registries; particularly, Croatia, Cyprus, Serbia Central and Ukraine did not systematically register cases of pilocytic astrocytoma. Therefore, only malignant CNS tumours, namely those with behaviour code 3 according ICD-O-3, were available in all registries and were thereafter considered in analyses. Data for non-malignant CNS tumours and pilocytic astrocytomas are presented for comparability reasons.

Based on the ICD-O-3 morphology and topography codes, malignant tumours were classified by diagnostic group in the following diagnostic categories according to the suggested classification by Barr *et al.* [20] for cancer in AYAs: astrocytoma (subdivided to specified low-grade astrocytic tumours, glioblastoma and anaplastic astrocytoma, astrocytoma not otherwise specified, NOS), other glioma, ependymoma, medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumours (PNET; subdivided to medulloblastoma and supratentorial PNET), other specified intracranial and intraspinal neoplasms and unspecified intracranial and intraspinal neoplasms.

2.3. Other variables

In addition to ICD-O-3 coded data on morphology and behaviour, the SEE registries provided demographic information (age and gender), date of diagnosis, topography of the tumour (ICD-10 coded), basis of diagnosis, coded according to the European Network for Cancer Registries recommendations [21] and place of residence. Similar variables were extracted from the SEER database for the US data. All registries covered the 15- to 39-year age spectrum, apart from the Belarus collaborating registry, which restricts registration to individuals aged up to 19 years. Moreover, the underlying population figures for the respective registration years stratified by age group, gender and calendar year were made available by the participating registries; respectively, population data were online available for the SEER database.

2.4. Statistical analysis

Based on the number of incident cases in five age groups (15–19, 20–24, 25–29, 30–34 and 35–39 years), crude (CIRs) and annual age-adjusted incidence rates (AIRs) for malignant CNS tumours, non-malignant CNS tumours (excluding pilocytic astrocytoma) and pilocytic astrocytoma were calculated for each cancer registry (and are expressed as cases per million individuals per year). The world (Segi) population was used for the age-adjusted calculations [22]. Furthermore, CIRs and AIRs for malignant-only CNS tumours by diagnostic categories were calculated for each individual registry and for the overall SEE region and SEER. Comparisons of incidence rates between the SEE region and SEER were implemented by calculating standard errors and 95% confidence intervals using the z-test, whereas the internal variability across the SEE registries was evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA). Annual percent changes (APCs) of incidence rates were estimated using Poisson regression analysis, whereas the presence of potential breaks in temporal trends was evaluated with joinpoint regression analysis. Statistical analysis was performed with the SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc) and Joinpoint Regression Program (version 4.1.1, National Cancer Institute).

3. Results

3.1. Quality indicators of the registries

A total of 11,438 malignant CNS tumour cases diagnosed among individuals aged 15–39 years were recorded in the 14 SEE registries operating during variable time periods ranging from 1990 to 2014, and another 13,573 incident cases were extracted from the SEER database (1990–2012) amounting to a grand total of 25,011 cases available for the analyses. As shown in Table 1, half of the SEE registries had nationwide coverage with the remaining registries covering between 5% (Turkey-Izmir) to 76% (Serbia Central) of the respective national population in the age range 15–39 years; respectively, SEER data cover 28% of the US population. Death certificate only (DCO) diagnoses corresponded to <3% of the total cases in all the registries, except for the two Romanian registries (~12%) and Cyprus (6%); notably though, four of the registries (Greater Poland, the two Portuguese registries, Slovenia) had no DCO diagnoses owing to the lack of access to these data. The proportion of morphologically verified (MV) diagnoses was >70% in all the registries except the Croatian (57.2%), whereas in the Portuguese and Slovenian registries this percentage equalled or exceeded that of SEER (92.3%). Regarding the proportion of cases of unspecified morphology, a wide variation was observed among the SEE registries (ranging from 9.9% in Turkey-Izmir to >40% in Croatia and Serbia Central), reaching a cumulative 30% (mainly driven by the 34.6% in Ukraine which contributes half of the overall SEE cases), which is considerably higher than the 2.5% cases of unspecified morphology registered in SEER.

3.2. Incidence rates

The AIR of malignant CNS tumours among AYAs was variable in the SEE registries (Table 2); yet, the overall AIR for the entire SEE over the various study periods spanning from 1990 to 2014 (28.1 per million

Table 1
Characteristics and quality indicators regarding the registration of cases of malignant (ICD-O-3, behaviour code 3) central nervous system tumours among adolescents and young adults (15–39 years) in the 14 participating Southern and Eastern European cancer registries and SEER, US.

Registries (registration period)	N cases	% National population coverage	DCOs %	MVs %	% Unspecified morphology[a]
Belarus (1990–2014)[b]	239	100	0.8	84.5	19.2
Croatia (2001–2013)	608	100	0.7	57.2	31.9
Cyprus (1998–2013)	85	100	5.8	80.5	15.3
Malta (1995–2014)	56	100	1.8	71.4	23.2
Montenegro (2013)	6	100	0.0	83.3	16.7
Poland-Greater Poland (1999–2014)	627	10	0.0	79.9	22.0
Portugal Central (1999–2009)	233	23	0.0	91.9	16.3
Portugal North (1999–2010)	385	32	0.0	93.5	17.4
Romania-Cluj (2008–2012)	90	13	12.2	72.2	32.2
Romania-Iasi (2008–2011)	136	18	12.5	81.6	26.5
Serbia Central (1999–2013)	1216	76	2.9	78.5	40.3
Slovenia (1990–2013)	391	100	0.0	96.4	11.0
Turkey-Izmir (1993–2014)	891	5	1.2	85.1	10.0
Ukraine (2000–2012)	6475	100	1.8	71.4	34.6
SEER, US (1990–2012)	13,573	28	0.6	92.3	2.5

DCO, death certificate only; MV, morphologically verified.
[a] Unspecified morphology category includes cases in the sixth diagnostic category ('unspecified intracranial and intraspinal neoplasms') of classification of cancer in adolescents and young adults proposed by Barr *et al.* [20].
[b] Data from Belarus, available only for the age group 15–19 years.

Table 2
Number of incident cases, crude and age-adjusted incidence rates and male-to-female ratios of malignant (ICD-0-3, behaviour code 3), non-malignant central nervous system tumours (ICD-O-3, behaviour code 0) and pilocytic astrocytomas per million adolescents and young adults (15–39 years) in 14 Southern and Eastern European cancer registries and SEER, US.

Registries (registration period)	Malignant tumours								Non-malignant tumours[a]								Pilocytic astrocytomas							
	N cases	CIR (by age group, years)					M:F	AIR	N cases	CIR (by age group, years)					M:F	AIR	N cases	CIR (by age group, years)					M:F	AIR
		15–19	20–24	25–29	30–34	35–39				15–19	20–24	25–29	30–34	35–39				15–19	20–24	25–29	30–34	35–39		
Belarus (1990–2014)[b]	239	13.3	–	–	–	–	1.2	–	42	2.3	–	–	–	–	0.7	–	20	1.1	–	–	–	–	0.8	–
Croatia (2001–2013)	608	21.2	21.2	39.0	41.0	46.2	1.2	30.8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Cyprus (1998–2013)	85	12.7	12.3	23.1	19.8	23.7	1.9	17.8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Malta (1995–2014)	56	10.7	13.7	19.3	34.6	22.0	2.0	18.9	43	3.6	10.3	12.3	21.9	29.4	0.8	14.1	5	3.6	1.7	1.8	0.0	1.8	1.3	1.9
Montenegro (2013)	6	22.7	23.4	0.0	89.9	0.0	0.9	25.1	6	0.0	0.0	65.5	22.5	47.8	0.4	25.6	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	–	0.0
Poland-Greater Poland (1999–2014)	627	23.7	23.1	29.4	37.2	38.3	1.2	29.3	–	–	–	–	–	–			26	3.0	1.6	0.9	0.5	0.3	1.1	1.4
Portugal Central (1999–2009)	233	13.7	18.8	27.7	27.8	40.8	1.2	24.5	100	5.9	7.0	12.5	12.3	17.5	0.4	10.5	13	3.3	1.8	1.1	1.6	0.0	1.3	1.7
Portugal North (1999–2010)	385	15.7	20.9	25.0	29.4	40.7	1.5	25.1	335	5.6	18.4	28.3	28.7	32.3	0.6	21.4	36	4.8	4.4	2.0	1.6	0.3	1.1	2.9
Romania-Cluj (2008–2012)	90	2.3	9.1	15.4	24.8	26.5	1.3	14.2	47	1.2	7.3	9.1	9.9	13.7	0.5	7.7	2	0.0	0.9	0.0	0.8	0.0	0.6	0.3
Romania-Iasi (2008–2011)	136	17.6	18.4	19.2	32.2	38.1	0.8	23.8	–	–	–	–	–	–	–	–	2	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	–	0.5
Serbia Central (1999–2013)	1216	36.2	35.1	45.8	53.1	58.1	1.2	44.3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Slovenia (1990–2013)	391	12.8	14.5	19.1	28.1	35.2	1.6	20.6	–	–	–	–	–	–	–	–	48	5.1	3.3	2.2	1.4	2.2	1.6	3.0
Turkey-Izmir (1993–2014)[c]	891	17.4	18.4	23.0	35.1	42.0	1.3	25.7	948[c]	17.3	27.1	41.0	49.5	65.4	0.4	37.6	60	2.5	2.0	1.4	1.8	1.3	1.3	1.9
Ukraine (2000–2012)	6475	19.1	18.6	26.4	36.9	45.7	1.2	27.8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SEER, US (1990–2012)[d]	13,573	15.4	19.4	26.4	31.5	36.7	1.3	24.7	15,626[d]	30.1	38.3	55.7	74.5	95.4	0.5	55.2	1298	5.1	2.9	1.8	1.5	1.2	1.0	2.7

CIR, crude incidence rate; M:F, male-to-female ratio; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.
[a] Pilocytic astrocytomas have not been included in the non-malignant central nervous system tumours category.
[b] Data from Belarus, available only for the age group 15–19 years.
[c] Data for non-malignant central nervous system tumours for Turkey-Izmir available only for the period 2000–2014.
[d] Data for non-malignant central nervous system tumours for SEER available only for the period 2004–2012.

individuals) was higher ($p < 0.001$) compared to that of SEER spanning from 1990 to 2012 (24.7 per million individuals). Among SEE registries, the AIR ranged from a low 14.2 (Romania-Cluj), 17.8 (Cyprus) and 18.9 (Malta) to the high 27.8 (Ukraine), 28.9 (Greater Poland), 30.8 (Croatia) and the rather outlier figure of 44.1 per million individuals in Serbia Central. ANOVA yielded statistically significant internal variability within the SEE registries ($F = 13.79$, $p < 0.001$). As expected, incidence rates increased by age group, and males outnumbered females (male-to-female ratio: 1.2 in SEE overall and 1.3 in SEER). Of note, however, is the high CIR in the 15- to 19-year age group in Serbia Central, Croatia and Greater Poland as well as in the 35- to 39-year age group in Serbia Central, Croatia and Ukraine when compared with those in SEER.

On the contrary, the rates for non-malignant CNS tumours (not including pilocytic astrocytomas) were considerably lower in the seven SEE registries that systematically recorded them (range 7.7–31.7 per million AYAs), as compared to SEER (55.2 cases per million), with a clear female preponderance (male-to-female ratio 0.4 to 0.8 in SEE registries and 0.5 in SEER). Similar to malignant tumours, the incidence increased with age. Regarding pilocytic astrocytomas, the incidence rates among 10 SEE registries varied considerably. Without considering the small Romanian registries and Montenegro, the AIR for the ages 15–39 years ranged from 1.4 cases per million in Greater Poland to 2.9 and 3 cases per million in Portugal North and Slovenia, respectively. In contrast to the other tumour subtypes, the incidence of pilocytic astrocytoma decreased with age, whereas no consistent preponderance by gender was identified.

3.3. Temporal trends

Incidence time trends are shown in Table 3. Despite the variable time periods of data availability, a statistically significant decrease of malignant CNS tumours incidence was noted during a 13-year period in Croatia (APC: −4%; 2001–2013). By contrast, increasing trends were documented in Greater Poland (APC: +2.7%; 1999–2014), Portugal North (APC: +3.5%; 1999–2010), Turkey-Izmir (APC: +2.1%; 1993–2014) and Ukraine (APC: +0.7%; 2000–2012). In SEER, a marginally decreasing tendency was identified, which could be interpreted as no change from zero (APC: −0.3%; 1990–2012). Regarding non-malignant tumours and pilocytic astrocytomas, statistically significant annual trends were found in Belarus, Turkey-Izmir and SEER. The joinpoint regression analysis, where possible, did not reveal any break of significant changes in the trends observed in SEE registries or SEER.

3.4. Distribution by demographic characteristics and diagnostic subtypes

The distribution of malignant CNS tumour cases by the study variables is presented in Table 4. Overall, both the age and gender distributions were rather similar among the SEE and SEER registries with males exceeding females. An increasing frequency of cases with the advancement of age was observed with no clear

Table 3
Annual percent changes (APC) and 95% confidence intervals for malignant (ICD-O-3, behaviour code 3), non-malignant (ICD-O-3, behaviour code 0) central nervous system tumours and pilocytic astrocytomas among adolescents and young adults (15–39 years) in the 14 participating Southern and Eastern European cancer registries and SEER, US, as estimated by Poisson regression analysis.

Registries (registration period)	Malignant tumours	Non-malignant tumours[a]	Pilocytic astrocytomas
Belarus (1990–2014)[b]	0.1 (−1.7; 2.0)	**13.3 (7.6; 19.2)**	**11.4 (3.7; 19.7)**
Croatia (2001–2013)	**−2.5 (−4.6; −0.4)**	–	–
Cyprus (1998–2013)	−3.9 (−8.2; 0.6)	–	–
Malta (1995–2014)	1.2 (−3.3; 6.0)	2.2 (−3.0; 7.7)	−4.5 (−18.1; 11.5)
Montenegro (2013)[c]	–	–	–
Poland-Greater Poland (1999–2014)	**2.7 (0.9; 4.4)**	–	1.1 (−7.1; 9.9)
Portugal Central (1999–2009)	2.4 (−1.7; 6.7)	3.4 (−2.8; 10.0)	−0.1 (−15.9; 18.7)
Portugal North (1999–2010)	**3.5 (0.5; 6.5)**	0.6 (−2.5; 3.8)	2.1 (−7.1; 12.3)
Romania-Cluj (2008–2012)	6.2 (−8.2; 22.9)	2.7 (−16.1; 25.7)	-[c]
Romania-Iasi (2008–2011)	−7.9 (−21.1; 7.6)	–	-[c]
Serbia Central (1999–2013)	−0.4 (−1.7; 0.9)	–	–
Slovenia (1990–2013)	0.3 (−1.1; 1.8)	–	1.4 (−2.7; 5.7)
Turkey-Izmir (1993–2014)	**2.1 (1.0; 3.1)**	**6.1 (4.5; 7.7)**[d]	**6.6 (2.1; 11.2)**
Ukraine (2000–2012)	**0.7 (0.0; 1.3)**	–	–
SEER, US (1990–2012)	**−0.3 (−0.6; −0.1)**	**2.6 (2.0; 3.3)**[e]	**2.0 (1.1; 2.9)**

Bold indicates statistical significance (p-value<0.05).
DCO, death certificate only; MV, morphologically verified; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.
[a] Pilocytic astrocytomas have not been included in the non-malignant central nervous system tumours category.
[b] Data from Belarus, available only for the age group 15–19 years.
[c] APC was not estimated for Montenegro, as well as for pilocytic astrocytomas for the Romanian registries due to lack of data.
[d] APC for non-malignant central nervous system tumours for Turkey-Izmir refers to the period 2000–2014.
[e] APC for non-malignant central nervous system tumours for SEER refers to the period 2004–2012.

Table 4
Distribution (%) of demographic characteristics and diagnostic subtypes of malignant (ICD-O-3, behaviour code 3) central nervous system tumours among adolescents and young adults (15–39 years) in 14 Southern and Eastern European cancer registries and SEER, US.

Variable	Belarus[a]	Croatia	Cyprus	Greater Poland	Malta	Montenegro	Portugal Central	Portugal North
	(N = 239)	(N = 608)	(N = 85)	(N = 627)	(N = 56)	(N = 6)	(N = 233)	(N = 385)
Gender								
Male	56.1	56.6	63.5	55.2	67.9	50.0	54.5	59.5
Female	43.9	43.4	36.5	44.8	32.1	50.0	45.5	40.5
Age group (years)								
15–19	100.0	12.0	14.1	15.3	10.7	16.7	9.0	10.1
20–24	0.0	12.8	14.1	16.4	14.3	16.7	13.7	14.8
25–29	0.0	20.1	25.9	21.1	19.7	0.0	21.9	19.2
30–34	0.0	25.8	21.2	24.4	33.9	66.6	22.3	23.4
35–39	0.0	29.3	24.7	22.8	21.4	0.0	33.1	32.5
Diagnostic group[b]								
Astrocytomas								
Specified low-grade astrocytic tumours	10.5	0.2	3.5	18.2	1.8	0.0	6.0	10.4
Glioblastoma and anaplastic astrocytoma	18.8	23.8	14.1	17.1	23.2	50.0	15.9	19.0
Astrocytoma, NOS	15.1	11.8	31.8	9.4	26.8	16.7	19.8	14.3
Other glioma	9.6	14.6	16.5	16.3	16.1	0.0	26.2	25.4
Ependymoma	8.4	4.8	10.6	7.3	1.8	16.7	6.0	6.5
Medulloblastoma and other PNETs								
Medulloblastoma	9.2	2.8	2.3	3.7	5.3	0.0	0.0	3.4
Supratentorial PNETs	6.7	2.0	1.2	1.6	0.0	0.0	6.4	1.5
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	2.5	8.1	4.7	4.4	1.8	0.0	3.4	2.1
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	19.2	31.9	15.3	22.0	23.2	16.7	16.3	17.4

NOS, not otherwise specified;
PNET, primitive neuroectodermal tumours.a
Data for Belarus, available only for the age group 15–19 years.b
Classification by diagnostic groups according to the classification of cancer in adolescents and young adults proposed by Barr *et al.* [20].

differences between the compared age groups in SEE and SEER. Regarding the diagnostic subtypes, the strikingly different percentages of 'unspecified intracranial and intraspinal neoplasms' between SEE and SEER overall (30% versus 2.5%, respectively), as well as among the individual SEE registries (range 10–40%) hinders formal comparisons; yet, a high proportion of the malignant CNS tumours in the 15–39 age range were astrocytomas (SEER: 44.8%, SEE: 48.7%) with glioblastomas and anaplastic astrocytomas being the prevailing subgroups (almost half of astrocytomas). The most pronounced difference across the remaining specified subgroups was evident in the 'other glioma' category (SEE: 11.8%, SEER: 31.6%). A strong negative correlation between the percentage of 'other gliomas' and the 'unspecified category' across the individual SEE registries and SEER ($r = -0.67$, $p = 0.007$) was also noticeable. Ependymomas and embryonal tumours (medulloblastomas and other PNETs) comprised <10% of the cases across all SEE registries and SEER.

Fig. 1 depicts the CIRs by diagnostic group of malignant CNS tumours, age group and gender in the 14 SEE registries overall compared to SEER. As a rule, similar patterns between the SEE registries and SEER were observed; particularly, for astrocytoma and other glioma, an increase by age group among both males and females was shown, with the male preponderance widening by increasing age. As already mentioned, the incidence for 'other gliomas' was overall lower in SEE. Ependymomas seemed to present a rather stable rate by age group without between-gender differences in both geographical regions, whereas the CIRs for medulloblastoma and other PNETs decreased with increasing age; although the male-specific incidence was higher in this diagnostic category compared with females, the discrepancy was diminished by increasing age. The rates for the last two diagnostic categories in SEER were extremely low and similar for both genders and across all age groups in contrast to the SEE registries, where the rates, especially for the 'unspecified neoplasms' were increasing with advancing age.

4. Discussion

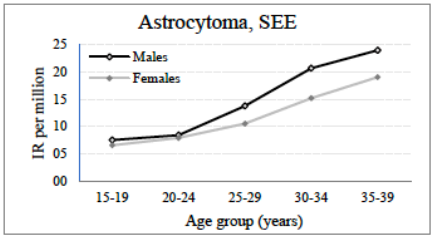
In this study, we have examined the epidemiologic patterns of CNS tumours in the region of SEE among the

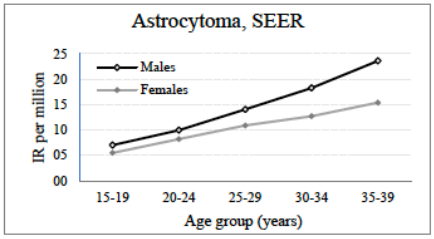
Romania-Cluj (N = 90)	Romania-Iasi (N = 136)	Serbia Central (N = 1216)	Slovenia (N = 391)	Turkey-Izmir (N = 891)	Ukraine (N = 6475)	SEE overall (N = 11,438)	SEER, US (N = 13,573)
54.4	46.3	53.9	61.1	56.6	54.6	55.3	57.3
45.6	53.7	46.1	38.9	43.4	45.4	44.7	42.7
2.2	12.5	14.7	10.2	12.5	13.0	14.7	11.5
11.1	15.4	15.4	12.5	14.2	13.7	13.7	14.5
18.9	14.7	20.7	17.4	17.8	18.7	18.7	20.2
33.3	26.5	23.7	26.4	26.4	24.5	24.2	24.6
34.5	30.9	25.5	33.5	29.1	30.1	28.7	29.2
5.6	5.1	1.1	3.1	4.5	5.2	5.3	6.2
24.4	28.7	21.4	39.6	20.9	24.7	23.6	27.7
8.9	12.5	20.4	9.0	14.7	16.6	15.9	14.8
11.1	11.7	8.7	22.5	30.2	7.1	11.8	31.6
7.8	2.9	1.1	5.9	9.2	3.0	4.1	7.3
6.7	3.7	1.3	4.1	5.6	2.5	2.9	4.4
2.2	1.5	1.3	2.8	1.5	1.3	1.7	3.0
1.1	7.4	4.4	2.0	3.4	5.1	4.7	2.5
32.2	26.5	40.3	11.0	10.0	34.6	30.0	2.5

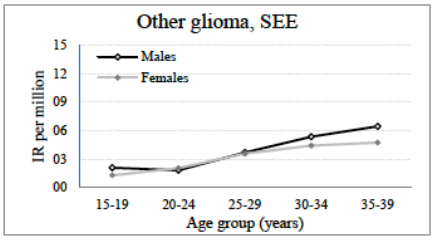
distinct population of AYAs (15–39 years) exploiting population-based data from 14 cancer registries operating in 12 countries for the available time periods spanning from 1990 to 2014; comparisons with the US data from SEER (1990–2012) were also undertaken. A statistically significant higher incidence of malignant CNS tumours compared to SEER was overall noted in SEE, mostly influenced by the high rates in Serbia (44.3 per million), Croatia (30.8) and Ukraine (27.8), the latter comprising >50% of the studied population. Age and gender patterns, as well as the distribution by major diagnostic subtypes were similar between the two regions. Particularly, despite the between-subtype variations, a male preponderance and a linearly increasing incidence trend by age were noted; these features were primarily profound for astrocytoma, which comprised the most commonly diagnosed subtype and other gliomas. Of note are the increasing temporal trends in four SEE registries mostly established since 1999 (Greater Poland, Portugal North, Turkey-Izmir and Ukraine), as contrasted to a decreasing trend in Croatia and a rather stable rate in SEER, but also the high proportion of unspecified cases among SEE registries (>30% in Serbia Central, Ukraine and Croatia) versus a low 2.5% in SEER. Scarce data for non-malignant CNS tumours indicate lower incidence rates in the SEE registries, as compared with SEER, a female preponderance and increasing temporal trends in Belarus, Turkey-Izmir and SEER.

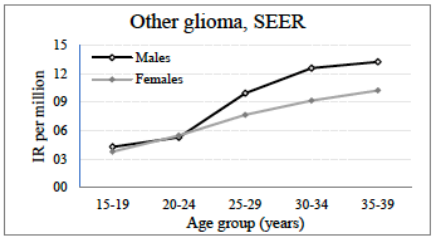
The AYAs age group has been suggested to cover the spectrum of 15–39 years [11]; yet, there is a limited number of published studies, exclusively examining the epidemiology of malignant CNS tumours in this age group, possibly because of the lack of consensus among scientists and the recognition that a single definition may not be applicable in all circumstances [23]. The overall AIR for malignant CNS tumours among AYAs as estimated from SEER during the most recent period in this study (24.7 per million; 1990–2012) is slightly higher than in a previous report (22.6 per million) spanning 1975–1998 [24] albeit lower than the one reported for the overall US region (33 cases per million) during 2008–2012 [8]. Our overall SEE estimation (28.1 per million in the period 1990–2014) is comparable to those estimated by the EUROCARE project for the period 1995–2002 (27 cases per million) among individuals aged 20–39 years [25].

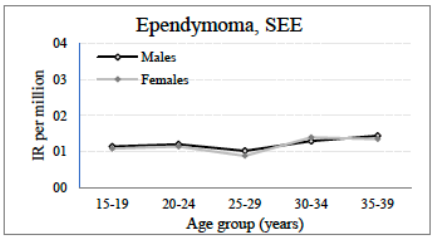
Comparisons with data from other developed regions are difficult because of the different definitions

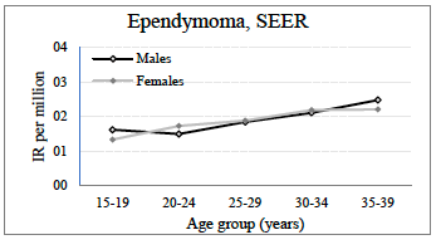

Astrocytoma, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

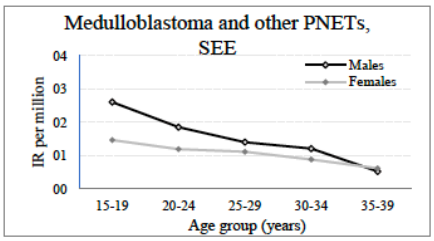

Astrocytoma, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

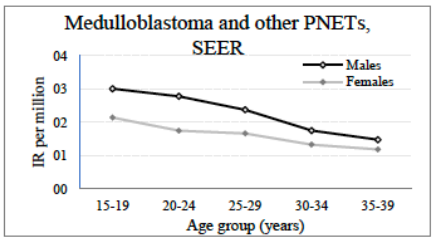

Other glioma, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

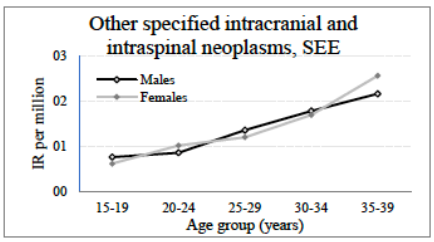

Other glioma, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

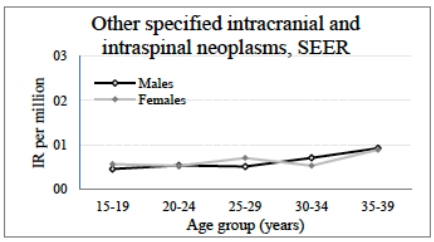

Ependymoma, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

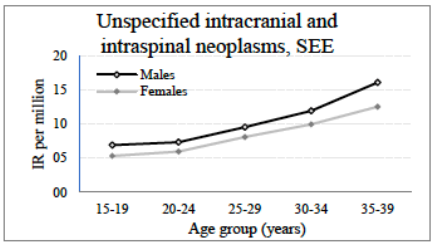

Ependymoma, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

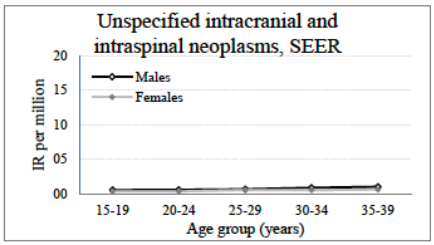

Medulloblastoma and other PNETs, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)


Medulloblastoma and other PNETs, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)


Other specified intracranial and intraspinal neoplasms, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)


Other specified intracranial and intraspinal neoplasms, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)


Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms, SEE
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)


Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms, SEER
IR per million
Males
Females
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
Age group (years)

previously used for AYAs, the use of different classification systems for CNS tumours (e.g. inclusion or exclusion of non-malignant tumours) and reports from confined areas without nationwide coverage. For example, in an England-wide study (1979–1997), incidence rates of 15.6 and 17.6 per million individuals were noted for the age groups 15–19 and 20–24 years, respectively, which are in line with those reported from SEE registries with stable data, after excluding the outlier values noted overall in Serbia Central [26]. The overall AIR for malignant-only CNS tumours from the multiple sites of Italian registries was of similar order of magnitude (18 cases per million) in the period 2003–2008, although in the age range of 13–23 years, which is different from the one that we have analysed [27]. In a study from Shanghai, China, the combined incidence of malignant and non-malignant CNS tumours around the same period 2003–2005 was estimated to 33 per million males and 43 per million females aged 15–49 years [28].

Highest rates are generally recorded in developed countries of Europe, North America and Australia with variations attributed overall to the availability of modern neuroimaging technology, provision of healthcare services as well as completeness and quality of cancer registration [29]. Within SEE, a considerably higher AIR was noted in Serbia Central (44.3 per million), evident across all age subgroups, including also childhood (0–14 years) [15] and the adjacent country of Croatia (30.8 per million), which has been previously attributed to be possibly associated with the war of the 1990s [30], over and beyond concerns on the quality of the registration (extremely low value of MV cases in the Croatian registry and high proportion of unspecified cases in Serbia Central).

When comparing the rates of non-malignant CNS tumours, the considerably lower rates across SEE registries in comparison to SEER indicate incomplete registration in the SEE countries. This is further supported by the increasing temporal trends that point to improved registration policies by longer registration periods. Indeed, non-malignant tumours are more likely to slip registration, as these tumours are commonly managed outside oncology departments that might comprise the primary network of the registry. Similarly, pilocytic astrocytomas could slip registration due to their good prognosis or they could be wrongly categorised in astrocytoma NOS, glioma NOS or unspecified CNS tumour categories.

Astrocytoma comprised by far the most common diagnostic subtype across SEE registries and SEER, corresponding to almost half of the AYAs malignant CNS tumours; this is in accordance with previous literature [8,26,31], but higher compared to the proportion of astrocytomas among malignant CNS tumours in childhood [15]. Otherwise, the most striking discrepancy between SEE and SEER concerned 'other gliomas' (11.6% versus 31.6%, respectively) and 'unspecified intracranial and intraspinal neoplasms' (31.1% versus 2.5%, respectively). Within SEE registries, significant differences were also documented for these two subtypes; a relatively strong negative correlation between the two proportions across the registries could actually indicate misclassification and coding of other glioma cases as unspecified, possibly on account of lack of use of advanced diagnostic pathologic methods or the registration policies in some SEE countries. Further exploring this possibility, the correlation between the proportion of non-MV other glioma cases and the overall relative frequency of other gliomas was not significant ($r = 0.07$, $p = 0.83$); this could however, indicate that the proportion of other glioma non-MV cases that are misclassified as unspecified tumours is the same across registries. Conversely, the overall proportion of non-MV malignant CNS tumours, as an indicator of availability of pathologic diagnostic methods, was strongly correlated with other glioma incidence and relative frequency ($r = 0.48$, $p = 0.07$).

The distribution of CNS tumours in all age groups follows an overall increasing pattern (evident also after 24 years among AYAs) and reaches a peak of 185 cases per million individuals over 65 years of age [8,25,29,32,33]. Interesting variations by subtype were identified, which were similar in both SEE registries and SEER. Notably, the incidence of glial tumours linearly increased in both geographical regions, independently of gender, with the exception of ependymoma, where the rates were rather stable. Conversely, embryonal CNS tumours, but also pilocytic astrocytomas, as expected [34,35], were less frequently diagnosed with the progression of age.

The gender distribution of malignant CNS tumours was similar across the SEE registries and the SEER data with a male preponderance of approximately 1.3, which is a consistent finding across all age groups. Indeed, in the large European RARECARE project with data from 76 registries, the male-to-female ratios ranged between 1.3 and 1.5 across histological subtypes [13], in agreement with data from the United States of America [12], Australia [36], the Netherlands [37], Italy [27], and also Central and Southern America [32]. This gender difference was mostly profound for astrocytomas and other gliomas with a tendency to increase by increasing

Fig. 1. Crude incidence rates per million adolescents and young adults (15–39 years) for malignant (ICD-O-3, behaviour code 3) central nervous system tumours by age group, gender and diagnostic group in 14 Southern and Eastern European cancer registries (left panel) and SEER, US (right panel). Abbreviations: IR, incidence rates; PNET, primitive neuroectodermal tumours; SEE, Southern and Eastern European; SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results.

age, but also for embryonal tumours with a narrowing trend by increasing age group. On the contrary, in accordance with the literature [38], non-malignant CNS tumours showed a female preponderance in both SEE registries and SEER.

Bidirectional temporal trends in incidence were recorded in the SEE registries compared to SEER. With the exception of Croatia, where a sizeable declining trend was noted during the last 13 years, significant increases were evident in three SEE registries operating since 1999 (Greater Poland, Portugal North and Ukraine), and in Turkey-Izmir in the period 1993–2014. On the contrary, a very small, annual decrease of 0.3% was documented in SEER over the period 1990–2012, indicating a rather stable temporal trend; in this context, a stable temporal trend is also noted, when exploring the total 1973–2012 SEER registration period (data not shown). Along the same lines, data from the United Kingdom show increasing trends of 1.4% annually over a 19-year period (1979–2007) for the 15- to 24-year age group [26], whereas nationwide data from the Netherlands demonstrate an overall increase of overall adult gliomas in the period 1989–2010, which is mainly attributed to an increase in glioblastoma [33]. Similarly, the China experience shows a significant increase over a 32-year period, especially for females, possibly reflecting improvements in registration of female patients [28]. On the contrary, the Australian database covering AYAs aged 15–39 years over a more recent period (1982–2005) demonstrated a significant decreasing trend (APC, −1.3%) for males, but stable trends for females [36]. A report spanning 1989–2009 of cancer in AYAs (15–29 years) in the Netherlands also showed a decrease for astrocytomas for males and females (APC, −4%), whereas a significant increase for other CNS tumours was observed for females [37]. In accordance with our findings for SEER, the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) report, entailing more databases, shows an annual decreasing trend in overall CNS tumours among AYAs for the period 1995–2012 [12], also evident among adults in the overall US region for the period 2000–2010 [39]. The increasing temporal trends for more distant time periods have been attributed to the diagnostic advances in neuroimaging technology [3]; it is rather unlikely, however, to also explain the observed increase in SEE registries, as they primarily avail data for periods after 2000, notably when magnetic resonance imaging was widely available. Conversely, the increases could reflect improvements in registration policies leading to better classification of diseases and completeness of the recording of the tumours. It is not easy, however, to ecologically correlate the observed time trends to environmental exposures leading to CNS tumourigenesis in the SEE region.

Our study presents a comprehensive review and cross-country comparisons on incidence patterns, demographics, typology and time trends of malignant CNS tumours in the distinct age group of 15–39 years providing for the first time, population-based estimates from this scarcely represented in literature geographical area. The large sample size of 11,438 primary malignant CNS tumours and the availability of similar size (>13,500 cases) primary data for a comparable time period from the US region, which allowed several subanalyses by histology and demographic factors, should also be noted among the strengths of the study. Finally, half of the SEE registries, contributing 70% of the cases, had nationwide coverage, whereas the proportion of diagnoses directly from death certificates was minimal.

Nevertheless, the findings of the present study should be interpreted taking into account specific limitations, mainly related to the variable quality of registration in SEE. Particularly, the proportion of MV cases, with the exceptions of the two Portuguese and the Slovenian registries, was considerably lower in the majority of SEE registries compared with SEER. This could also explain the high proportion of unspecified neoplasms in the SEE registries (10–40%) compared to SEER (2.5%), which hinders the interpretation of the findings by histological subtypes. It is worth noting, however, that intense efforts have been undertaken by international bodies, such as the European Network of Cancer Registries, the European Commission and the International Agency of Cancer Registration aiming at improving quality of cancer registration and enhancing the low percentages of MV diagnoses reported for CNS tumours, for example in Georgia (38% for all ages) [40], Central and Southern American national registries (65% for AYAs) [32], Norway (67% for AYAs) [41] and Austria (81% for AYAs) [42]. Histological diagnosis of brain tumours is increasingly required because new molecular, personalised treatments are becoming available and novel improved techniques and expertise allow biopsy of tumours which are located in traditionally non-approachable regions, like the brainstem [43]. In addition, the cross-registry variation regarding the time period examined poses difficulties for direct comparisons between registries. We are also aware that data from more affluent European regions would comprise a closer to SEE and more appropriate reference population for comparability. Nevertheless, despite the availability, there was no public access to raw data, and the readily available SEER database was preferred. In this context, the heterogeneity regarding the registration regulations and procedures, the healthcare system reality and the genetic composition of the populations, between SEE and the US is considered a drawback of the study and should be taken into account when interpreting the data. Finally, the highly variable time periods examined across the SEE registries did not allow for the evaluation of an average time trend for the incidence of CNS tumours in the SEE region.

In conclusion, this first attempt to use sizeable sets of registration data on malignant CNS tumours among the

distinct population of AYAs collected in 12 SEE countries during the recent decades shows higher rates compared with those from SEER but similar to those previously reported from studies in other European countries. Similar are also the age and gender distributions. Temporal increases in specific SEE registries, as opposed to a rather stable rate in SEER could probably be explained by registration improvements. The striking preponderance of cases of unspecified histology within SEE registries points to the need for optimisation of CNS cancer registration in the area, as to facilitate comparability with the internationally published data at the histological subtype's level and for the evaluation of new treatments provided.

Funding

None.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgements

The authors would like to primarily acknowledge the kind responsiveness and assistance of SEER officials in providing access to the US data and also the individual Southern and Eastern European cancer registries' personnel for their dedication in running the registry processes.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.030.

References

[1] de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol 2015;17(6):776–83.
[2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359–86.
[3] Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999. Neuro Oncol 2006;8(1):27–37.
[4] Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):35–47.
[5] Visser O, Ardanaz E, Botta L, Sant M, Tavilla A, Minicozzi P, et al. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; results of the EUROCARE-5 study. Eur J Cancer 51 (15), 2015, 2231-2241.
[6] Bray F, Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L, Storm HH, et al. 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 2010;49(5):673–93.
[7] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro Oncol 2012; 14(Suppl. 5):v1–49.
[8] Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American brain tumor association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 2016;18(Suppl. 1):i1–50.
[9] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet 2004;364(9451):2097–105.
[10] Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. Nat Rev Cancer 2008;8(4):288–98.
[11] Swaab DF. Chapter 1: the human hypothalamus in metabolic and episodic disorders. In: Progress in brain research; 2006. p. 3–45.
[12] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system Tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 2015;17(Suppl. 4):iv1–62.
[13] Surveillance, Epidemiology, and End res$ults (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat database: incidence – SEER 9 Regs Research data, Nov 2016 sub (1973–2014) <Katrina/Rita population adjustment> – linked to county attributes – total U.S., 1969–2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
[14] Georgakis MK, Karalexi MA, Kalogirou EI, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Incidence, time trends and survival patterns of childhood pilocytic astrocytomas in Southern-Eastern Europe and SEER, US. J Neurooncol 2017; 131(1):163–75.
[15] Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumours: incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. Eur J Cancer 2015;51(11): 1444–55.
[16] Georgakis MK, Karalexi MA, Agius D, Antunes L, Bastos J, Coza D, et al. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. Cancer Causes Control 2016;27(11):1381–94.
[17] Warren JL, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF. Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. Med Care 2002;40(8 Suppl). IV-3–18.
[18] Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. World Health Stat Q 1988;41(1):32–6.
[19] van Laar M, Kinsey SE, Picton SV, Feltbower RG. First description of seasonality of birth and diagnosis amongst teenagers and young adults with cancer aged 15–24 years in England, 1996–2005. BMC Cancer 2013:13.
[20] Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults. Cancer 2006; 106(7):1425–30.
[21] Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. In: The ENCR recommendationsvol. I. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003.

[22] Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implications of imposing a new world standard population. Cancer Causes Control 2002;13(2):175–82.
[23] Barr RD, Ferrari A, Ries L, Whelan J, Bleyer WA. Cancer in adolescents and young adults: A narrative review of the current status and a view of the future. JAMA Pediatr 2016;170(5):495–501.
[24] Tang XM, Strocchi P, Cambi F. Changes in the activity of cdk2 and cdk5 accompany differentiation of rat primary oligodendrocytes. J Cell Biochem 1998;68(1):128–37.
[25] Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. Eur J Cancer 2012;48(10):1532–42.
[26] Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, Quinn MJ, Babb P, McNally RJ. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979–1997. Br J Cancer 2002;87(11):1267–74.
[27] Group AW, Ccm, Group AW. Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev 2013;37(1 Suppl. 1):1–225.
[28] Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, Xie L, Yang WS, Tan YT, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973–2005. PLoS One 2012;7(8), e42607.
[29] Hall AK, Hempstead J, Morgan JI. Thymosin β10 levels in developing human brain and its regulation by retinoic acid in the HTB-10 neuroblastoma. Mol Brain Res 1990;8(2):129–35.
[30] Telarovic S, Telarovic S, Relja M, Franinovic-Markovic J. Impact of war on central nervous system tumors incidence – a 15-year retrospective study in Istria County, Croatia. Coll Antropol 2006;30(1):149–55.
[31] Feltbower RG, Picton S, Bridges LR, Crooks DA, Glaser AW, McKinney PA. Epidemiology of central nervous system tumors in children and young adults (0–29 years), Yorkshire, United Kingdom. Pediatr Hematol Oncol 2004;21(7):647–60.
[32] Pineros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. Cancer Epidemiol 2016;44(Suppl. 1):S141–9.
[33] Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. Eur J Cancer 2014;50(13):2309–18.
[34] Fairley L, Picton SV, McNally RJ, Bailey S, McCabe MG, Feltbower RG. Incidence and survival of children and young people with central nervous system embryonal tumours in the North of England, 1990–2013. Eur J Cancer 2016;61:36–43.
[35] Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE. Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. J Neurooncol 2012;108(1):187–93.
[36] Haggar FA, Preen DB, Pereira G, Holman CD, Einarsdottir K. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982–2007. BMC Cancer 2012;12:151.
[37] Aben KK, van Gaal C, van Gils NA, van der Graaf WT, Zielhuis GA. Cancer in adolescents and young adults (15–29 years): a population-based study in the Netherlands 1989–2009. Acta Oncol 2012;51(7):922–33.
[38] Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. Neuro Oncol 2010;12(6):520–7.
[39] Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. Cancer 2015;121(1):102–12.
[40] Gigineishvili D, Shengelia N, Shalashvili G, Rohrmann S, Tsiskaridze A, Shakarishvili R. Primary brain tumour epidemiology in Georgia: first-year results of a population-based study. J Neurooncol 2013;112(2):241–6.
[41] Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2015-Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin_2015.pdf [Accessed 19 March 2017].
[42] Wohrer A, Waldhor T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mosenbacher U, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. J Neurooncol 2009;95(3):401–11.
[43] Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. CA Cancer J Clin 2010;60(3):166–93.

Μελέτη 4

Original Article

Malignant Central Nervous System Tumors Among Adolescents and Young Adults (15-39 Years Old) in 14 Southern-Eastern European Registries and the US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Mortality and Survival Patterns

Marios K. Georgakis, MD[1]; Paraskevi Papathoma, MD[1,2]; Anton Ryzhov, PhD[3]; Snezana Zivkovic-Perisic, MD, MSc[4]; Sultan Eser, MD, PhD[5]; Łukasz Taraszkiewicz, MSc[6]; Mario Sekerija, MD, PhD[7]; Tina Žagar, PhD[8]; Luis Antunes, MSc[9]; Anna Zborovskaya, MD, PhD[10]; Joana Bastos, PhD[11]; Margareta Florea, MD[12]; Daniela Coza, MD[13]; Anna Demetriou, MBA[14]; Domenic Agius, MD[15]; Rajko M. Strahinja, MD[16]; Marios Themistocleous, MD[17]; Maria Tolia, MD[18]; Spyridon Tzanis, MD[19]; George A. Alexiou, MD[20]; Panagiotis G. Papanikolaou, MD[21]; Panagiotis Nomikos, MD[22]; Maria Kantzanou, MD, PhD[1]; Nick Dessypris, PhD[1]; Apostolos Pourtsidis, MD, PhD[23]; and Eleni T. Petridou, MD, PhD[1,24]

BACKGROUND: Unique features and worse outcomes have been reported for cancers among adolescents and young adults (AYAs; 15-39 years old). The aim of this study was to explore the mortality and survival patterns of malignant central nervous system (CNS) tumors among AYAs in Southern-Eastern Europe (SEE) in comparison with the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. **METHODS:** Malignant CNS tumors diagnosed in AYAs during the period spanning 1990-2014 were retrieved from 14 population-based cancer registries in the SEE region (n = 11,438). Age-adjusted mortality rates were calculated and survival patterns were evaluated via Kaplan-Meier curves and Cox regression analyses, and they were compared with respective 1990-2012 figures from SEER (n = 13,573). **RESULTS:** Mortality rates in SEE (range, 11.9-18.5 deaths per million) were higher overall than the SEER rate (9.4 deaths per million), with decreasing trends in both regions. Survival rates increased during a comparable period (2001-2009) in SEE and SEER. The 5-year survival rate was considerably lower in the SEE registries (46%) versus SEER (67%), mainly because of the extremely low rates in Ukraine; this finding was consistent across age groups and diagnostic subtypes. The highest 5-year survival rates were recorded for ependymomas (76% in SEE and 92% in SEER), and the worst were recorded for glioblastomas and anaplastic astrocytomas (28% in SEE and 37% in SEER). Advancing age, male sex, and rural residency at diagnosis adversely affected outcomes in both regions. **CONCLUSIONS:** Despite definite survival gains over the last years, the considerable outcome disparities between the less affluent SEE region and the United States for AYAs with malignant CNS tumors point to health care delivery inequalities. No considerable prognostic deficits for CNS tumors are evident for AYAs versus children. ***Cancer* 2017;123:4458-71**. © *2017 American Cancer Society.*

KEYWORDS: adolescents and young adults, brain tumors, central nervous system tumors, epidemiology, mortality, outcome, survival.

Corresponding author: Eleni T. Petridou, MD, PhD, Department of Hygiene, Epidemiology, and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias Street, Athens, Greece 11527; epetrid@med.uoa.gr

[1]Department of Hygiene, Epidemiology, and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; [2]Department of Neurology, University Hospital, Linköping, Sweden; [3]National Cancer Registry of Ukraine, National Institute of Cancer, Kiev, Ukraine; [4]Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, Serbia; [5]Izmir Cancer Registry, Izmir Hub, Izmir and Hacettepe University Institute of Public Health, Ankara, Turkey; [6]Greater Poland Cancer Registry, Department of Cancer Prevention and Epidemiology, Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland; [7]Croatian National Cancer Registry, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia; [8]Cancer Registry of the Republic of Slovenia, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; [9]North Region Cancer Registry of Portugal, Portuguese Oncology Institute of Porto, Porto, Portugal; [10]Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Childhood Cancer Subregistry of Belarus, Minsk, Belarus; [11]Central Region Cancer Registry of Portugal, Portuguese Oncology Institute of Coimbra, Coimbra, Portugal; [12]Regional Cancer Registry of Iasi, National Institute of Public Health, Iasi, Romania; [13]Regional Cancer Registry of Cluj, Ion Chiricuta Oncological Institute, Cluj-Napoca, Romania; [14]Cyprus Cancer Registry, Health Monitoring Unit, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus; [15]Malta National Cancer Registry, Department of Health Information and Research, Valletta, Malta; [16]Cancer Registry, Department for Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Center for Disease Prevention and Control, Institute of Public Health, Podgorica, Montenegro; [17]Department of Neurosurgery, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece; [18]Second Department of Radiology, Radiotherapy Unit, Attikon University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, GreeceAthens; [19]Neurosurgery Department, Errikos Dunant Hospital Center, Athens, Greece; [20]Neurosurgical Institute, Ioannina University School of Medicine, Ioannina, Greece; [21]Neurosurgical Department, General Nikaia Piraeus Hospital, Athens, Greece; [22]Department of Neurosurgery and Gamma Knife Radiosurgery, Hygeia Hospital, Athens, Greece; [23]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Panagiotis and Aglaia Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece; [24]Clinical Epidemiology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

We acknowledge Surveillance, Epidemiology, and End Results officials for their kind responsiveness and assistance. Special thanks are also due to cancer registry personnel for their dedication in running the registry processes.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

DOI: 10.1002/cncr.30884, **Received:** May 2, 2017; **Revised:** June 9, 2017; **Accepted:** June 23, 2017, **Published online** July 14, 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

INTRODUCTION

Cancer in adolescents and young adults (AYAs; 15-39 years old) is an entity with distinctive molecular, histopathological, epidemiological, and outcome features in comparison with cancer in children and older adults.[1] It has generally been associated with poorer survival in comparison with cancer in younger patients, with only modest outcome improvements being reported over the last decades.[2,3] AYA cancer patients have been considered a neglected age group by both pediatric and adult oncologists; the worse prognosis has been mainly attributed to the lack of clinical trials and the subsequent lack of specific treatment guidelines.[1,3,4] Likewise, the majority of published studies on cancer epidemiology in AYAs have focused on presenting overall incidence and survival trends rather than decrypting the specific patterns of each cancer subtype. In this context, in 2006, the US National Cancer Institute released specific recommendations for minimizing this gap in prognosis between children and AYAs,[5] and specific initiatives to this end have already been implemented.[6,7]

Malignant central nervous system (CNS) tumors are a group of distinct histopathological entities; they are the most common malignancies among adolescents (15-19 years) and are the third most common malignancies among AYAs overall.[8-10] CNS tumors are the leading cause of cancer mortality among children and the third most common cause of cancer deaths among AYAs; they pose significant challenges to diagnosis, management, and treatment.[11,12] Although the prognosis of CNS tumors has generally improved over the last 40 years, primarily because of technological developments in neuroimaging modalities, the optimization of treatment protocols, and advances in the field of neurosurgery, this improvement is not that obvious among AYAs.[8,13,14] The latest reports from Europe and the United States have documented 5-year survival rates of 57% and 65%, respectively.[3,11] In addition, international variations in outcomes[3,10] indicate room for further improvement and the need to explore the impact of socioeconomic parameters on CNS tumor outcomes among AYAs.

In the current study, we aimed to calculate mortality and survival patterns of malignant CNS tumors by histological subtype, sex, age group, and urbanization status among AYAs in Southern-Eastern Europe (SEE), a region rather underrepresented in the published literature; the data were derived from a network of cancer registries operating since 1990 in 12 countries (Belarus, Croatia, Cyprus, Malta, Montenegro, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovenia, Turkey, and Ukraine). To explore potential survival disparities with more affluent and developed countries, we also compared the outcomes of malignant CNS tumors among AYAs in the SEE registries and used as a benchmark publicly available data from the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program.[15-18]

MATERIALS AND METHODS

The SEE cancer registry network,[15-17] established within the context of Europe Against Cancer: Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in Research and aimed at presenting cross-country variations and time trend patterns among childhood cancers, was expanded for the current study to AYAs (notably the age range of 15-39 years).[5] A study protocol, a priori defined, was consented by administrators of all participating registries and was approved by the respective institutional committee of each registry. Individual anonymized data on incident CNS tumor cases registered during 1990-2014 were delivered by a total of 14 registries operating in 12 countries (Belarus; Croatia; Cyprus; Malta; Montenegro; greater Poland; central Portugal; northern Portugal; Cluj, Romania; Iasi, Romania; central Serbia; Slovenia; Izmir, Turkey; and Ukraine). In addition, incident data on CNS tumor cases were derived from the SEER network of 18 cancer registries operating in the United States.[8,19] Although SEER provided data for 1973 to 2012, only cases diagnosed in the most recent period (1990-2012) were included in the analyses to enable meaningful comparisons with the SEE registries. CNS tumors cases were considered to be all cases with the following codes from the *International Classification of Diseases, Tenth Revision*: C70.0 to C72.9 and C75.1 to C75.3.[20] For the purposes of this study, only tumors with malignant behavior were considered eligible because 6 of the SEE registries (Cyprus; greater Poland; Iasi, Romania; central Serbia; Izmir, Turkey; and Ukraine) did not systematically record nonmalignant tumors. Malignant tumors were isolated with the behavior codes of the *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; in particular, only tumors with behavior code 3 (malignant) were included in analyses.[21] All registries covered the entire age spectrum of 15 to 39 years, except for the childhood cancer registry of Belarus, which was restricted to individuals up to 19 years old.

Diagnostic Classification and Demographic Variables

Barr et al's diagnostic classification for tumors in AYAs was used.[22] Specifically, on the basis of morphology and

topography, CNS tumors were classified as follows: astrocytomas, other gliomas, ependymomas, medulloblastomas and other primitive neuroectodermal tumors (PNETs), other specified intracranial and intraspinal neoplasms, or unspecified intracranial and intraspinal neoplasms. Because of the significant survival discrepancies, astrocytomas were also divided into the subcategories of low-grade astrocytic tumors, glioblastomas and anaplastic astrocytomas, and astrocytomas not otherwise specified (NOS), whereas medulloblastomas and other PNETs were divided into medulloblastomas and supratentorial PNETs (also in accordance with Barr et al's diagnostic classification).

In addition, the date and basis of the diagnosis (according to the recommendations of the European Network for Cancer Registries[23]), age, sex, and place of residence at diagnosis (classified as urban, semi-urban, or rural according to the recommendations of the national statistical service of each country) were provided by each registry (except for Croatia and Izmir, Turkey) and were also extracted from the SEER data. To facilitate a comparison with the SEER data, the semi-urban and urban categories were merged, and the variable was considered dichotomized in the analyses.

Follow-Up Data

Follow-up data for each registry included the vital status for the longest follow-up period available and the date of last contact. Therefore, based on the date of diagnosis, survival as an endpoint was assessed. Because of the inadequacy of follow-up data for the period before 2007, central Serbia was excluded from all survival analyses. Similarly, death certificate only (DCO) diagnoses and cases lost to follow-up were excluded from survival analyses.

Mortality Data

Data on mortality due to CNS tumors at the regional or national level were provided by the respective national statistical services. The cause of death for CNS tumors was coded according to the *International Classification of Diseases, Tenth Revision*; the codes included C70.0 to C72.9 and C75.1 to C75.3. Official mortality data were not available for the 2 Romanian registries and the Izmir registry; therefore, they were excluded from the mortality analyses. The US mortality data for the total AYA population, provided by the National Center for Health Statistics, were downloaded from the SEER Web site.[24] The participating SEE registries also provided the underlying populations needed to calculate mortality rates for the respective registration years by age group, sex, and calendar year, whereas population data were available online from the SEER database.

Statistical Analysis

On the basis of the number of deaths by age group (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, and 35-39 years), crude and age-standardized with the world (Segi) population,[25] mortality rates for malignant CNS tumors were calculated for each registry. Consequently, we estimated annual percent changes in mortality rates with Poisson regression analysis; to identify potential breaks in time trends, a joinpoint regression analysis was additionally implemented.

Kaplan-Meier curves were derived to calculate the cumulative survival for patients with malignant CNS tumors 6 months and 1, 2, 3, 5, and 10 years after their diagnosis with stratification by registry, geographical region, diagnostic subtype, age group, and sex. Further analyses, restricted to the most recently available 10 registration years for each registry, were also performed to preserve comparability among registries with highly heterogeneous study periods. To evaluate temporal changes in the overall survival of patients with malignant CNS tumors in the SEE region, survival rates were calculated for the registration period 2001-2009, which was common in the majority of the largest SEE registries; time trends were evaluated on the basis of survival rates in three 3-year periods (2001-2003, 2004-2006, and 2007-2009). The log-rank test was used for the statistical evaluation of differences in survival rates.

Lastly, Cox proportional hazards models were designed that encompassed the age group, sex, diagnostic period (in 5-year intervals), diagnostic group, and registry. As an alternative to the registry variable, the place of residence was introduced into the model. All analyses were also conducted by geographical region (SEE and SEER); thereafter, subanalyses were performed by age group (15-19 and 20-39 years) and by diagnostic category and were restricted to cases diagnosed within the last 10 registration years for each registry and to cases diagnosed after 2000. Belarusian data were included only in the subanalyses of the 15- to 19-year age group. Statistical analyses were performed with SAS software (version 9.4; SAS Institute, Inc).

RESULTS

Mortality

Table 1 presents the crude and age-standardized mortality rates for AYAs with malignant CNS tumors and also the respective incidence rates to put the mortality rates in context. In addition, the incidence rates by diagnostic group

TABLE 1. CIRs, AIRs, CMRs, and AMRs for Malignant (*ICD-O-3* Behavior Code 3) Central Nervous System Tumors per Million Adolescents and Young Adults (15-39 Years Old), Male-to-Female Ratios, and APCs in SEE Cancer Registries and the United States

	Incidence Analysis											Mortality Analysis											
			CIR by Age Group					AIR (15-39 y)					CMR by Age Group							AMR (15-39 y)			
Registry	Period	Cases, No.	15-19 y	20-24 y	25-29 y	30-34 y	35-39 y	Rate	Male/ Female	APC (95% CI)	Period	Deaths, No.	15-19 y	20-24 y	25-29 y	30-34 y	35-39 y	Rate	Male/ Female	APC (95% CI)
Belarus[a]	1990-2014	239	13.3	—	—	—	—	—	1.2	0.1 (−1.7 to 2.0)	2002-2014	66	7.4	—	—	—	—	—	1	−0.2 (−6.6 to 6.7)
Croatia	2001-2013	608	21.2	21.2	39.0	41.0	46.2	30.8	1.2	−2.5 (−4.6 to −0.4)	1995-2013	460	10.2	8.5	12.0	18.8	31.4	15.1	1.4	−0.1 (−1.8 to 1.5)
Cyprus	1998-2013	85	12.7	12.3	23.1	19.8	23.7	17.8	1.9	−3.9 (−8.2 to 0.6)	2004-2014	7	0.0	2.7	0.0	4.4	3.2	1.8	2.5	−2.1 (−22.8 to 24.2)
Malta	1995-2014	56	10.7	13.7	19.3	34.6	22.0	18.9	2.0	1.2 (−3.3 to 6.0)	1995-2014	40	7.2	12.0	7.0	25.5	20.2	13.3	2	−0.4 (−5.6 to 5.1)
Montenegro[b]	2013	6	22.7	23.4	0.0	89.9	0.0	25.1	0.9	—	2013	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—
Greater Poland	1999-2014	627	23.7	23.1	29.4	37.2	38.3	29.3	1.2	2.7 (0.9 to 4.4)	1999-2014	404	11.6	10.6	18.5	25.0	33.2	18.5	1.5	−0.9 (−3.0 to 1.2)
Central Portugal	1999-2009	233	13.7	18.8	27.7	27.8	40.8	24.5	1.2	2.4 (−1.7 to 6.7)	1999-2009	105	5.2	7.0	10.9	14.9	19.6	11.9	1.4	0.3 (−5.6 to 6.6)
Northern Portugal	1999-2010	385	15.7	20.9	25.0	29.4	40.7	25.1	1.5	3.5 (0.5 to 6.5)	1999-2010	176	9.3	8.1	8.4	15.0	19.5	12.3	1.5	−0.9 (−5.1 to 3.5)
Cluj, Romania[c]	2008-2012	90	2.3	9.1	15.4	24.8	26.5	14.2	1.3	6.2 (−8.2 to 22.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Iasi, Romania[c]	2008-2011	136	17.6	18.4	19.2	32.2	38.1	23.8	0.8	−7.9 (−21.1 to 7.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Central Serbia	1999-2013	1216	36.2	35.1	45.8	53.1	58.1	44.3	1.2	−0.4 (−1.7 to 0.9)	1999-2013	451	8.3	9.4	14.7	22.5	29.4	15.6	1.6	−2.4 (−4.5 to −0.3)
Slovenia	1990-2013	391	12.8	14.5	19.1	28.1	35.2	20.6	1.6	0.3 (−1.1 to 1.8)	1990-2015	255	7.2	8.6	8.3	16.4	25.5	12.2	1.8	−2.4 (−4.0 to −0.7)
Izmir, Turkey[c]	1993-2014	891	17.4	18.4	23.0	35.1	42.0	25.7	1.3	2.1 (1.0 to 3.1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ukraine	2000-2012	6475	19.1	18.6	26.4	36.9	45.7	27.8	1.2	0.7 (0.0 to 1.3)	2005-2012	2339	9.7	9.8	13.5	24.3	29.8	16.2	1.4	−1.3 (−3.0 to 0.5)
US SEER[d]	1990-2012	13,573	15.4	19.4	26.4	31.5	36.7	24.7	1.3	−0.3 (−0.6 to −0.1)	1990-2013	25,158	5.4	5.7	8.3	12.7	18.4	9.4	1.5	−1.6 (−1.8 to −1.4)

Abbreviation: AIR, age-standardized incidence rate; AMR, age-standardized mortality rate; APC, annual percent change; CI, confidence interval; CIR, crude incidence rate; CMR, crude mortality rate; *ICD-O-3*, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

[a] Belarus provided data only for the 15- to 19-year age group.

[b] Because of the unavailability of data, no APC was estimated for Montenegro. Mortality analyses were also not meaningful for Montenegro because there were no central nervous system tumor deaths during the period.

[c] The Izmir registry and the 2 Romanian registries were excluded from the mortality analysis because of the unavailability of data.

[d] The incidence analysis was based on the cases registered in the population covered by SEER, whereas the mortality analysis was based on the total US population.

are presented in Supporting Table 1. Specifically, age-standardized mortality rates ranged from 12.2 (Slovenia) to 18.5 deaths per million (greater Poland) in the SEE countries, except for Cyprus and Montenegro, whose rates may not be reliable on account of the small numbers; overall, the respective rate derived from the US SEER program was considerably lower (9.4 deaths per million). Mortality rates increased by age group in all registries, with deaths among males outnumbering those among females (male/female ratio, 1.4-2.0 in SEE countries and 1.5 in the United States). Declining mortality trends were generally noted in SEE registries and reached statistical significance in Serbia (1999-2013; annual percent change, –2.4%) and Slovenia (1990-2013; annual percent change, –2.4%) without any significant breaks in trends. An annual mortality decrease of 1.6% was also evident in the United States; this was, however, restricted to 1990-2007 and was followed by a stable rate thereafter (2007-2012).

Descriptive Registry Characteristics

A total of 11,438 primary malignant CNS tumors were diagnosed during the registration periods in the areas covered by the SEE registries, whereas 13,573 cases were recorded in SEER during 1990-2012. The descriptive characteristics of the registries along with quality indicators are presented in Table 2. The very low mortality/incidence (M/I) ratios noted in Cyprus (0.1) and Montenegro (0.0) and the very high Maltese rate (0.7) should be interpreted within the context of the very low number of incident cases and deaths in the respective registration periods; on the other hand, central Serbia also had a very low M/I index in comparison with the other registries (0.35), and this can possibly be explained by the very high incidence rate in the region. The M/I ratios for the remaining registries were comparable and ranged from 0.49 (Croatia) to 0.63 (greater Poland). The proportion of DCO diagnoses was <3% in all SEE registries except for Cyprus (5.8%) and the 2 Romanian registries (12.2% and 12.5%); this was notably not significantly different from the proportion in SEER (0.6%). In comparison with SEER (92.3%), the proportion of microscopically verified cases was considerably lower in SEE registries and ranged from 71.4% to 85.1%; at the extremes were the very low microscopically verified proportion in the Croatian registry (57.2%) and the high values in the Slovenian registry (96.4%) and the 2 Portuguese registries (91.9% and 93.5%). The vast majority of the cases (96.5%) had active follow-up with a mean follow-up duration of 6.3 ± 5.9 years.

Survival by Age, Sex, Geographical Region, and Diagnostic Subtype

After the exclusion of DCO diagnoses, cases lost to follow-up, and the central Serbian registry data, a total of 10,078 primary CNS tumor cases from SEE registries and another 13,010 from SEER were included in the survival analyses. As shown in Table 3, the overall 5-year survival rate of AYAs with malignant CNS tumors was 46% in SEE registries; this unfavorable figure is statistically significantly lower than the rate of 67% in SEER ($P < .001$). Although survival was highly variable by histological subtype, SEER data presented more favorable survival across all subtypes and all time intervals examined since diagnosis. In particular, ependymoma was the subtype with the most favorable outcome (5-year survival, 76% in SEE vs 92% in SEER), and it was followed by other specified intracranial and intraspinal neoplasms (71% in SEE vs 84% in SEER), other gliomas (63% in SEE vs 80% in SEER), and low-grade astrocytomas (59% in SEE vs 76% in SEER). Glioblastomas and anaplastic astrocytomas were by far the tumors with the worst prognosis (5-year survival, 28% in SEE vs 37% in SEER). Worth noting is the vast disparity between the SEE registries and SEER regarding survival in the category of unspecified neoplasms (5-year survival, 36% in SEE vs 72% in SEER), which should be interpreted in the context of the much higher proportion of SEE cases lumped in this category (30% vs 2.5% in SEER).

Survival for patients with malignant CNS tumors overall in the individual SEE registries is presented in Supporting Table 2 (see online supporting information). The 5-year survival rate ranged from 52% to 65% but was less than 50% in Ukraine (38%) and Slovenia (49%). In cross-country comparisons during the most recent and rather common (last 5- or 10-year) registration periods, improvements in survival, noted in the majority of the countries, led to diminished differences across the largest registries with the exception of a persistently low survival rate in Ukraine, which influenced the overall SEE performance.

Figure 1 depicts age-specific 5-year survival rates for patients with malignant CNS tumors by the histological subtype in SEE and SEER. Increasing age was associated with worse outcomes for astrocytic tumors (low-grade astrocytomas, glioblastomas and anaplastic astrocytomas, and astrocytomas NOS) and other gliomas in both the SEE registries and SEER ($P < .001$) and for unspecified neoplasms only in the SEE registries. On the contrary, a trend of higher survival with increasing age groups was noted among patients with ependymomas in the SEE registries ($P = .04$).

TABLE 2. Registration of Malignant (*ICD-O-3* Behavior Code 3) Central Nervous System Tumors Among Adolescents and Young Adults (15-39 Years Old) in 14 SEE Cancer Registries and the US SEER Program: Characteristics and Quality Indicators

Registry (Registration Period)	Cases, No.	Population Covered (millions)[a]	National Population Coverage, %	DCO, %	MV, %	Unspecified Morphology, %[b]	M/I	Lost to Follow-Up, %	Follow-Up, Mean ± SD, mo	End of Follow-Up
Belarus (1990-2014)[c]	239	18.0	100	0.8	84.5	19.2	0.56	3.5	124 ± 71	3/2016
Croatia (2001-2013)	608	18.6	100	0.7	57.2	31.9	0.49	0.0	90 ± 45	12/2014
Cyprus (1998-2013)	85	4.7	100	5.8	80.5	15.3	0.10	0.0	42 ± 40	3/2016
Malta (1995-2014)	56	2.8	100	1.8	71.4	22.0	0.70	0.0	118 ± 68	12/2015
Montenegro (2013)	6	0.2	100	0.0	83.3	23.2	0.00	0.0	39 ± 2	11/2016
Greater Poland (1999-2014)	627	20.9	10	0.0	79.9	16.7	0.63	5.8	84 ± 52	12/2015
Central Portugal (1999-2009)	233	8.8	23	0.0	91.9	16.3	0.56	0.0	139 ± 39	5/2016
Northern Portugal (1999-2010)	385	14.3	32	0.0	93.5	17.4	0.55	0.0	115 ± 43	12/2015
Cluj, Romania (2008-2012)	90	5.4	13	12.2	72.2	32.2	N/A[d]	0.0	55 ± 15	12/2014
Iasi, Romania (2008-2011)	136	5.4	18	12.5	81.6	26.5	N/A[d]	0.0	28 ± 19	12/2012
Central Serbia (1999-2013)[e]	1216	26.5	76	2.9	78.5	40.3	0.35	N/A[d]	N/A[d]	N/A[d]
Slovenia (1990-2013)	391	17.5	100	0.0	96.4	11.0	0.59	0.5	141 ± 86	6/2016
Izmir, Turkey (1993-2014)	891	33.1	5	1.2	85.1	10.0	N/A[d]	0.1	69 ± 65	2/2016
Ukraine (2000-2012)	6475	223.1	100	1.8	71.4	34.6	0.58	3.7	63 ± 48	12/2015
US SEER (1990-2012)	13,573	520.9	28	0.6	92.3	2.5	0.38	4.3	84 ± 69	12/2012

Abbreviations: DCO, death certificate only; *ICD-O-3*, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; M/I, mortality/incidence; MV, microscopically verified; N/A, not available; SD, standard deviation; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

[a] The population estimates refer to the sum of the annual adolescent and young adult population (15-39 years old) in the area covered by the respective registry during the entire registration period.

[b] The unspecified morphology category includes cases in the sixth diagnostic category (unspecified intracranial and intraspinal neoplasms) of the classification of cancers in adolescents and young adults proposed by Barr et al.[22]

[c] Data from Belarus were available only for the 15- to 19-year age group.

[d] The 2 Romanian registries and the Izmir registry did not have mortality data available.

[e] Serbia was excluded from the survival analysis because of the unavailability of follow-up data for cases diagnosed before 2007.

TABLE 3. Kaplan-Meier–Derived Overall Survival for Adolescents and Young Adults (15-39 Years Old) With Malignant (*ICD-O-3* Behavior Code 3) CNS Tumors 6 Months and 1, 2, 3, 5, and 10 Years After Their Diagnosis by Diagnostic Group in 13 SEE Cancer Registries and the US SEER Program

Diagnostic Group	Overall Survival, % (95% CI)					
	6 mo	1 y	2 y	3 y	5 y	10 y
Specified low-grade astrocytic tumors						
SEE	96 (94-98)	91 (88-93)	84 (81-87)	77 (73-80)	59 (54-63)	42 (37-47)
US SEER	98 (96-98)	96 (94-97)	89 (87-91)	84 (81-86)	76 (72-79)	60 (56-64)
Glioblastomas and anaplastic astrocytomas						
SEE	82 (80-83)	67 (65-69)	48 (46-51)	39 (37-41)	28 (26-30)	16 (15-18)
US SEER	91 (90-92)	80 (78-81)	59 (57-60)	48 (46-49)	37 (35-39)	27 (25-29)
Astrocytomas NOS						
SEE	86 (84-88)	81 (78-82)	72 (70-74)	66 (63-68)	55 (52-57)	38 (35-41)
US SEER	97 (96-98)	94 (93-95)	88 (87-90)	82 (80-84)	72 (69-74)	57 (54-60)
Other gliomas						
SEE	94 (92-95)	89 (87-90)	81 (79-83)	75 (72-77)	63 (60-66)	44 (40-48)
US SEER	98 (98-99)	96 (95-97)	91 (90-92)	87 (86-88)	80 (79-81)	65 (63-67)
Ependymomas						
SEE	93 (90-95)	90 (86-92)	85 (81-88)	80 (76-84)	76 (71-80)	69 (64-74)
US SEER	99 (98-99)	98 (97-99)	96 (94-97)	95 (93-96)	92 (90-94)	90 (87-92)
Medulloblastomas						
SEE	94 (91-97)	89 (84-92)	79 (73-83)	72 (66-77)	57 (50-63)	43 (36-50)
US SEER	96 (94-98)	93 (91-95)	89 (86-92)	85 (82-88)	78 (74-82)	70 (65-74)
Supratentorial PNETs						
SEE	86 (79-90)	79 (71-84)	59 (51-67)	52 (43-60)	41 (33-50)	32 (23-41)
US SEER	95 (92-97)	84 (80-87)	68 (63-72)	58 (53-63)	53 (47-58)	46 (41-52)
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms						
SEE	92 (89-94)	87 (84-90)	81 (77-84)	77 (72-80)	71 (66-75)	63 (57-68)
US SEER	96 (93-98)	94 (90-96)	91 (87-94)	88 (84-92)	84 (79-88)	79 (73-84)
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms						
SEE	62 (60-64)	55 (52-55)	46 (44-47)	41 (39-43)	36 (34-38)	29 (27-31)
US SEER	90 (85-93)	86 (81-90)	80 (74-85)	75 (68-80)	72 (65-77)	71 (64-76)
Overall malignant CNS tumors						
SEE	81 (80-81)	72 (71-73)	62 (61-63)	55 (54-56)	46 (45-47)	34 (33-35)
US SEER	96 (95-96)	91 (90-91)	81 (81-82)	75 (75-76)	67 (66-68)	56 (54-57)

Abbreviations: CI, confidence interval; CNS, central nervous system; *ICD-O-3*, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; NOS, not otherwise specified; PNET, primitive neuroectodermal tumor; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.
The classification by diagnostic groups was performed according to the classification of cancers in adolescents and young adults proposed by Barr et al.[22]
Serbia was excluded from the survival analysis because of a lack of follow-up data for cases diagnosed before 2007. Belarus was excluded from the overall survival analysis because the childhood registry had data available only for cases within the age range of 15 to 19 years.

Survival differences by sex were also evident (Supporting Fig. 1 [see online supporting information]). In particular, female sex was associated with higher survival rates for astrocytomas NOS and other gliomas in both the SEE registries ($P = .003$ and $P = .03$, respectively) and SEER ($P < .001$ for both subtypes), for low-grade astrocytomas ($P < .001$), glioblastomas and anaplastic astrocytomas ($P < .001$), and unspecified neoplasms ($P = .01$) in SEER, and for other specified neoplasms in SEE ($P = .008$).

Temporal Trends in Survival

Figure 2 depicts Kaplan-Meier–derived 5-year survival curves for 2001-2003, 2004-2006, and 2007-2009 for the 9 SEE registries that contributed data for this period and for the US SEER program. Improving trends in survival ($P < .001$) were recorded in both regions, with 5-year survival rates increasing from 41% to 46% in SEE and from 65% to 72% in SEER. The low number of cases did not allow further comparisons by diagnostic subtype to evaluate whether these improvements pertained to specific histologies.

Cox Analysis: Prognostic Factors

The unadjusted Kaplan-Meier–derived trends were replicated in multivariate Cox models (Table 4); notably, the diagnosis for older age groups (vs 15- to 19-year-olds) and male sex were inversely associated with the outcome. All other diagnostic subtypes were associated with worse survival in comparison with ependymomas, whereas

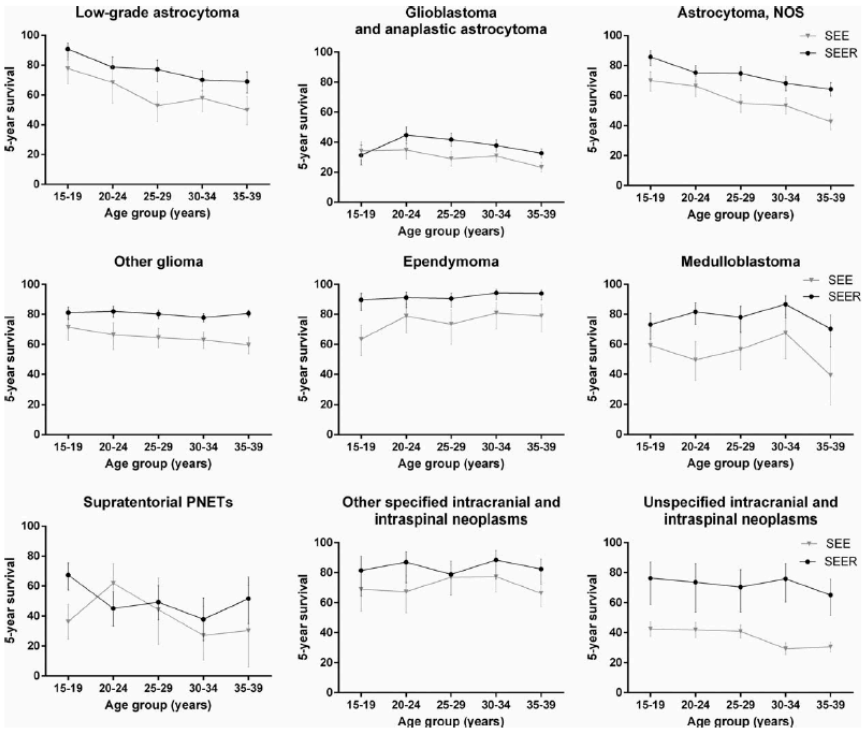


Figure 1. Age-specific 5-year overall survival for adolescents and young adults (15-39 years old) with malignant (*ICD-O-3* behavior code 3) central nervous system tumors in 13 SEE cancer registries and the US SEER program by diagnostic group. The diagnostic classification was performed in accordance with Barr et al.[22] The error bars correspond to the 95% confidence intervals. Central Serbia was excluded from the survival analyses because of the unavailability of follow-up data for cases diagnosed before 2007. Belarus was included only in the analysis of the 15- to 19-year age group. *ICD-O-3* indicates *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; NOS, not otherwise specified; PNET, primitive neuroectodermal tumor; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

glioblastoma and anaplastic astrocytoma patients and patients diagnosed with supratentorial PNETs were at highest risk for death (7- and 5-fold, respectively, in comparison with ependymoma patients). In comparison with SEER, a significantly increased risk of death was noted for malignant CNS tumors in all SEE registries besides the Croatian, Montenegrin, greater Poland, and 2 Romanian registries. Interestingly, CNS tumor patients residing at the time of diagnosis in rural areas had a 36% increased risk of death in comparison with individuals residing in urban or semi-urban areas.

In analyses stratified by age group (15-19 and 20-39 years; see Table 4), males seemed to have worse outcomes only in the older age group, whereas disparities in survival by histological subtype were generally narrower in the 15- to 19-year age group. In particular, in contrast to older individuals, patients aged 15 to 19 years with low-grade astrocytomas, astrocytomas NOS, other gliomas, and other specified intracranial and intraspinal neoplasms were not at increased risk of death in comparison with ependymoma patients. Conversely, the negative effect of rural residency was clearly evident in both age groups.

The findings were similar when SEE data were analyzed separately from SEER data (Supporting Table 3 [see online supporting information]). The effect estimates for age groups, histological subtypes, and rural residency at

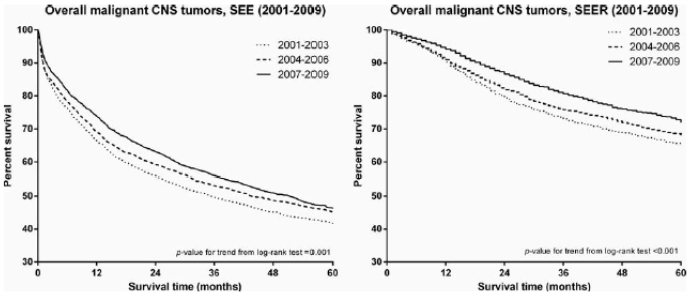


Figure 2. Kaplan-Meier–derived 5-year survival curves for malignant (*ICD-O-3* behavior code 3) CNS tumors diagnosed among adolescents and young adults (15-39 years old) in 9 SEE registries and the US SEER program during 2001-2009 in 3-year intervals. Registries providing data for the entire 2001-2009 time period included Croatia, Cyprus, Malta, greater Poland, central Portugal, northern Portugal, Slovenia, Izmir (Turkey), and Ukraine. CNS indicates central nervous system; *ICD-O-3*, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

diagnosis were identical for the 2 geographical regions, although the effect estimate for male sex was higher in SEER (hazard ratio [HR], 1.26; 95% confidence interval [CI], 1.19-1.34) versus SEE (HR, 1.08; 95% CI, 1.02-1.13). The analyses by registry, where meaningful, showed similar results for age, histological diagnosis, and rural residency across the registries, whereas the aggravating male effect was statistically significant only in some of the large registries (Croatia, northern Portugal, Slovenia, and Ukraine); however, the effect size was in the same direction for all of them (data not shown). Restricting the analyses to the last 10 registration years for each registry and to all cases diagnosed after 2000 did not materially change the findings (data not shown).

To identify potential histology-specific determinants of outcomes, the Cox analysis was repeated by histological subtype (data not shown). Interestingly, male sex was an independent negative predictor of outcome for all astrocytic tumors (low-grade astrocytomas, glioblastomas and anaplastic astrocytomas, and astrocytomas NOS), other gliomas, and other specified intracranial and intraspinal neoplasms, but it had no impact on ependymomas, embryonal tumors (medulloblastomas and supratentorial PNETs), and unspecified neoplasms. The negative impact of increasing age was clearly evident for low-grade astrocytomas, astrocytomas NOS, and unspecified neoplasms, although this was more prominent in the former (HR for 35-39 vs 15-19 years, 3.16; 95% CI, 2.24-4.46). Among glioblastoma and anaplastic astrocytoma patients, although no trend effect was evident, subjects in the oldest group (35-39 years) were also at increased risk for death (HR, 1.21; 95% CI, 1.08-1.37). Similarly, in comparison with 15- to 19-year-olds, the diagnosis of supratentorial PNETs at 30 to 34 years was also associated with a higher risk of death. Conversely, increasing age seemed to have a positive effect on ependymoma outcomes; ependymoma patients diagnosed at the ages of 30 to 34 and 34 to 39 years had almost half the risk of death in comparison with 15- to 19-year-old individuals (HRs, 0.51 [95% CI, 0.33-0.78] and 0.58 [95% CI, 0.39-0.89]).

DISCUSSION

This study is the first comprehensive overview of mortality and survival patterns of malignant CNS tumors in the distinct age group of AYAs (15-39 years old) derived from several SEE registries. Higher mortality rates and, inversely, lower survival rates in comparison with the respective US rates (assessed from publicly available SEER data) were found across all age groups and tumor subtypes. Survival gains were reflected in the declining mortality rates in the majority of the SEE registries (1990-2014) and the increasing survival rates in 2001-2009. Glioblastoma and anaplastic astrocytoma patients still had the worst prognosis. Increasing age and male sex were identified as independent negative predictors, although the patterns varied by tumor subtype; in line with findings for other types of cancer, there seemed to be persistent inequalities in prognosis and health care delivery, as reflected in worse prognoses for those residing in rural areas and less financially privileged countries.

As expected, our findings from the US SEER 18 data analyses approximated those recently reported by the

TABLE 4. Cox Proportional Hazards Modeling–Derived HRs and 95% CIs for Death Among AYAs (15-39 Years Old) With Malignant (*ICD-O-3* Behavior Code 3) Central Nervous System Tumors in 13 SEE Registries and the US SEER Program by Study Variables

Variable	All AYAs, 15-39 y (n = 22,856)				Adolescents, 15-19 y (n = 2999)				Young Adults, 20-39 y (n = 20,086)			
	Deaths, %	HR	95% CI	*P*	Deaths, %	HR	95% CI	*P*	Deaths, %	HR	95% CI	*P*
Age group												
15-19 y	35.6	Reference							39.1	N/A		
20-24 y	39.1	1.15	1.06-1.25	.001					43.1	Reference		
25-29 y	43.1	1.29	1.19-1.39	<.001					45.2	1.12	1.04-1.20	.002
30-34 y	45.2	1.40	1.30-1.50	<.001					51.3	1.22	1.14-1.31	<.001
35-39 y	51.3	1.57	1.46-1.69	<.001						1.38	1.29-1.47	<.001
Sex												
Male	46.9	1.15	1.10-1.20	<.001	37.5	0.94	0.83-1.06	.31	48.4	1.17	1.12-1.22	<.001
Female	41.5	Reference			36.2	Reference			42.4	Reference		
Diagnostic period (5-y increment)		0.92	0.90-0.94	<.001		0.92	0.86-0.97	.005		0.92	0.90-0.94	<.001
Diagnostic group[a]												
Astrocytomas												
Specified low-grade astrocytic tumors	36.5	2.66	2.25-3.14	<.001	19.2	0.75	0.50-1.13	.17	39.4	3.26	2.72-3.92	<.001
Glioblastomas and anaplastic astrocytomas	63.0	6.61	5.72-7.64	<.001	61.5	3.72	2.77-4.99	<.001	63.2	7.51	6.37-8.84	<.001
Astrocytomas NOS	42.2	3.00	2.59-3.49	<.001	23.0	0.92	0.66-1.29	.65	44.9	3.62	3.06-4.29	<.001
Other gliomas	31.5	2.38	2.05-2.76	<.001	22.7	1.11	0.80-1.53	.54	32.3	2.74	2.31-3.24	<.001
Ependymomas	14.0	Reference			21.3	Reference			12.8	Reference		
Medulloblastomas and other PNETs												
Medulloblastomas	31.6	2.49	2.07-3.00	<.001	34.5	1.61	1.14-2.29	.008	31.6	2.68	2.17-3.31	<.001
Supratentorial PNETs	48.0	5.13	4.27-6.18	<.001	43.9	2.29	1.62-3.23	<.001	51.2	6.29	5.08-7.79	<.001
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	25.2	1.65	1.38-2.02	<.001	29.0	1.24	0.79-1.94	.35	24.7	1.79	1.44-2.23	<.001
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	60.3	5.46	4.70-6.34	<.001	54.6	2.73	2.01-3.71	<.001	61.8	6.39	5.40-7.58	<.001
Registry												
Belarus[b]		N/A			52.2	1.84	1.49-2.27	<.001		N/A		
Croatia	41.9	1.03	0.90-1.18	.68	35.7	0.98	0.65-1.49	.94	42.7	1.03	0.89-1.19	.70
Cyprus	52.0	2.14	1.56-2.94	<.001	63.6	2.89	1.36-6.10	.006	50.0	2.03	1.43-2.88	<.001
Malta	58.2	1.45	1.02-2.06	.04	66.7	2.33	0.86-6.27	.09	57.1	1.33	0.92-1.94	.13
Montenegro	16.7	0.53	0.08-3.77	.53		N/A			20.0	0.67	0.09-4.77	.69
Greater Poland	37.2	1.07	0.94-1.23	.32	30.2	1.02	0.69-1.49	.93	38.5	1.07	0.92-1.23	.38
Central Portugal	56.5	1.30	1.09-1.55	.003	52.4	1.72	0.94-3.16	.08	58.9	1.26	1.05-1.51	.01
Northern Portugal	55.9	1.56	1.36-1.80	<.001	55.3	1.91	1.23-2.98	.004	56.0	1.51	1.30-1.75	<.001
Cluj, Romania	31.7	0.90	0.61-1.34	.60		N/A			32.5	0.93	0.63-1.38	.72
Iasi, Romania	15.7	0.76	0.48-1.22	.26	18.8	0.85	0.27-2.66	.78	15.2	0.73	0.44-1.22	.23
Slovenia	65.2	1.49	1.31-1.69	<.001	50.0	1.68	1.07-2.64	.02	67.0	1.49	1.31-1.70	<.001
Izmir, Turkey	37.4	1.29	1.15-1.45	<.001	29.1	1.22	0.85-1.76	.28	38.6	1.31	1.16-1.48	<.001
Ukraine	62.5	2.34	2.23-2.46	<.001	53.5	2.19	1.88-2.56	<.001	63.9	2.35	2.23-2.48	<.001
SEER	35.7	Reference			25.3	Reference			37.1	Reference		
Place of residence[c]												
Rural	56.1	1.36	1.30-1.43	<.001	50.3	1.45	1.26-1.67	<.001	57.2	1.35	1.28-1.43	<.001
Urban/semi-urban	42.8	Reference			34.4	Reference			44.1	Reference		

Abbreviations: AYA, adolescent and young adult; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; *ICD-O-3*, *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*; N/A, not available; NOS, not otherwise specified; PNET, primitive neuroectodermal tumor; SEE, Southern-Eastern Europe; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

Serbia was excluded from the survival analyses because of the unavailability of follow-up data for cases diagnosed before 2007.

[a] The classification by diagnostic groups was performed according to the classification of cancers in adolescents and young adults proposed by Barr et al.[22]

[b] Belarus was included only in the analysis of the 15- to 19-year age group and not in the analysis of the 20- to 39- year age group or the all AYAs analysis.

[c] The place of residence was introduced as an alternative to the registry variable. After the exclusion of cases with an unknown place of residence, the n value was 21,291 for the total data set analysis, 2810 for the analysis of the 15- to 19-year age group, and 18,713 for the analysis of the 20- to 39-year age group.

Central Brain Tumor Registry of the United States,[9] which includes the whole US population; likewise, the population-based analyses conducted in the context of the EUROCARE, a large collaborative cancer registry project, operating in the overall European region (2000-2007) showed an outcome rate (5-year survival, 57%) for AYAs with malignant CNS tumors rather intermediate between those we calculated for SEE and SEER.[3] Notably, there are wide variations within the European region; indeed, the survival patterns derived from German data (2002-2006) for the age groups of 15 to 29, 30 to 39, and 40 to 49 years were similar to those from SEER for low-grade astrocytomas, glioblastomas and anaplastic astrocytomas, astrocytomas NOS, and other gliomas.[26] Comparisons of the most recent UK findings (5-year survival [2001-2005], 82% and 71% for individuals aged 13-24 and 25-49 years, respectively) with our data are not feasible because they also included nonmalignant CNS tumors.[7] In accordance with previous studies of childhood CNS tumors[15,17] and other childhood and adult cancers,[27-29] rural residence was also associated with a worse prognosis; this indicates the important role of socioeconomic status and health care delivery in outcomes and that there is room for further improvements at a population level.

Besides the definite role of socioeconomic differences in the observed prognosis disparities between SEE and the United States, other parameters should also be taken into account. In particular, access to the health care system, the availability of specified neuro-oncological centers in the United States, the improved neurosurgical outcomes in the United States, the vast difference in the proportion of patients included in clinical trials (which affect survival), and the differences in treatment-related factors, including the type of adjuvant therapy, the aggressiveness of relapse treatment, and supportive care, could partly explain the discrepancies.[30,31] Furthermore, the availability of temozolomide and the possible delay in its incorporation into clinical practice in the SEE countries could also play a role in the observed disparities, especially for high-grade gliomas.[32] However, the completeness of registration is an additional important factor; in particular, if less aggressive tumors are more likely to slip registration in SEE registries because of their management in non-oncology departments, then a phenomenally lower survival rate might emerge. Lastly, the variable ethnic distribution in the US population could have had an impact on the higher survival and lower mortality rates (in comparison with SEE) that were observed in the study.

Nevertheless, outcome differences for malignant CNS tumors were also evident when comparisons were made across the SEE registries. In particular, Croatia, greater Poland, Cluj, and Izmir reported 5-year survival rates higher than 60%, which were comparable to the SEER rate (67%), with the remaining registries reporting somewhat lower rates between 50% and 60%. The gap between the SEE region and SEER was, however, exaggerated because of the extremely low 5-year overall survival rate in Ukraine (38%), which contributed more than half of the SEE cases. In addition to the economic disadvantages of the country (the only one participating that was classified as a lower middle income country[33]), this low rate should be interpreted in the context of incidence, mortality, and registration issues. In particular, the overall mortality rate in Ukraine did not seem to be higher than the rates in the other SEE countries. Concurrently the increasing incidence over the registration period along with the high proportion of histologically unspecified cases possibly indicated incomplete registration in the first active years of this nationwide registry. Because the cases most easily slipping registration were the ones with the best prognosis and could also have been treated outside collaborating oncology departments, this could have led to a recording of cases with a phenomenally worse average prognosis.

Despite these disparities, survival gains in SEER, as previously reported,[9,34] and in the SEE region over the period 2001-2009 should be noted; they were also evident in declining mortality trends in the majority of the SEE registries and reached statistical significance in Serbia and Slovenia. Similar increases in 5-year survival or declining mortality trends have also been reported over the last years in the overall European region,[3] Australia,[35] the United Kingdom,[36] and Brazil,[37] and this indicates that AYAs seem to also enjoy as time progresses the previously reported advancements in children and older adults with CNS cancer.

Besides the disease type and the effects of socioeconomic variables, however, nonmodifiable demographic factors seem to independently affect outcomes and shape the international variation of rates. In line with the literature,[3,9] increasing age among AYAs diagnosed with malignant CNS tumors is a negative prognostic factor. This was confirmed in our findings for both the SEE region and SEER, and the impact was furthermore quantified by tumor subtype; this allowed the identification of specific patterns by disease subtype. Specifically, increasing age was more detrimental for all astrocytic tumors, other gliomas, and supratentorial PNETs but had an inverse positive effect for ependymomas.

Survival differences by sex have also been previously described along with an overall higher incidence of specific subtypes of CNS tumors in males.[9,38] Our study also showed that male sex was independently associated with a worse prognosis, especially among older individuals and those diagnosed with astrocytomas, other gliomas, and other unspecified neoplasms. In contrast, in our previous studies of SEE data focusing on children, no sex difference in survival was identified for malignant CNS tumors[17]; an even better prognosis for males was noted with nonmalignant childhood pilocytic astrocytoma.[15] Several mechanisms have been implicated as contributing to the overall male vulnerability to CNS carcinogenesis.[39] Interestingly, sex disparities in CNS tumor incidence and survival are also evident across different molecular subtypes of the same histological diagnosis.[40] This finding highlights the need for a more comprehensive and subtype-specific focus to better clarify the underlying mechanisms of sex differences in CNS tumorigenesis.

The overall prognosis of AYAs with malignant CNS tumors in the SEE region (5-year survival, 46%) does not actually differ from the overall prognosis that we recently reported for children residing in SEE (5-year survival, 47%)[17]; this lack of a survival gap between the 2 age groups is in line with the recent EUROCARE report from Europe[3] and the Central Brain Tumor Registry of the United States report from the United States.[9] Valid comparisons between children and AYAs, however, should take into account the differential epidemiology of CNS tumors. Because the proposed classifications for children[41] and AYAs[6] are almost identical, when we examined the differences across the diagnostic subcategories, higher 5-year survival rates with ependymal (76% vs 51%) and embryonal tumors (52% vs 41%) were evident among AYAs versus children, but the rates were lower with astrocytomas (41% vs 61%) and other specified intracranial and intraspinal neoplasms (36% vs 58%). The worse outcomes of children with embryonal tumors and ependymomas have been reported in the past and could be attributed to the aggressiveness of these tumors in infants and young children.[42,43] On the other hand, the decreasing survival rates observed for astrocytomas with increasing age could at least partially be explained by the increasing incidence of high-grade astrocytic tumors as age advances. Therefore, despite the worse cancer outcomes reported among AYAs versus children, these specific findings as well as the weight of the different histological types in shaping the overall survival figures should be taken into account to determine whether survival among children largely differs from survival among AYAs with respect to CNS tumors.[7]

The variable study periods across the SEE registries could have affected our findings for SEE as well as the comparisons with the SEER data because of the temporal diagnostic and therapeutic improvements in the management of CNS tumors. Among the registry quality indicators, the DCO percentages were low, but the low proportion of morphologically verified cases, leading to a high percentage of cases of unspecified histology in the SEE registries, should be taken into account when one is interpreting the results pertaining to specific diagnostic subtypes. Most importantly, because of the extremely low survival rates of this diagnostic category in SEE (the 5-year survival rate was 36% and was higher only than the rate for the glioblastoma/anaplastic astrocytoma category), if they were correctly classified in the respective categories, it is possible that this would lead to a widening of the gap in prognosis between the SEE region and the United States. What should also be considered are the difficulties associated with the neuropathological diagnosis of CNS tumors; because of the unavailability of modern facilities for evaluating specific molecular and genetic characteristics of some tumor subtypes, especially in less affluent SEE countries, the proper histological classification of tumors can be very challenging.[44] The consequent misclassifications, which seem to also be supported by the high proportion of unspecified cases in SEE, necessitate the careful interpretation of findings by tumor subtypes. Moreover, the fact that only the vital status was available (so the relative survival rates could not be estimated) and the fact that more detailed individual clinical data were not unavailable are among the inherent limitations; as for the former, it could not be excluded that differences in mortality due to other causes between SEE and SEER could at least partially explain the observed vast disparities. Lastly, the unavailability of and nonpublic access to primary data from the European region, which would probably constitute a reference population closer to SEE in comparison with SEER, are considered a drawback of our study. In this context, the heterogeneity of the actual health care systems, the medical approaches, and the genetic compositions of the populations in SEE and the United States should be taken into account. On the positive side, the large sample size, the in-depth analysis of the available data by CNS tumor subtypes, and the availability of the primary SEER data for comparison are the main strengths of the study.

In conclusion, this study has identified considerable outcome discrepancies between the less affluent SEE

registries and the US SEER program for malignant CNS tumors in the age group of AYAs (15-39 years), which indicate international inequalities in health care delivery systems. Nevertheless, the declining mortality rates and the patterns of increasing survival in both geographical regions during the examined time periods probably reflect the diagnostic and therapeutic advancements of the last decades in the management of these fatal malignancies. In contrast to other cancer types, no significant differences in prognosis were identified between AYAs and the younger age group (0-14 years). Nonmodifiable factors, including age and sex, independently affect outcomes, and this points to the need for potentially targeted treatment modalities by age group and sex. The optimization of cancer registration policies and the further recording of clinical and molecular data will allow us to explore the identified discrepancies by disease subtype at a population level.

FUNDING SUPPORT

No specific funding was disclosed.

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

The authors made no disclosure.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marios K. Georgakis: Conceptualization, methodology, software and validation, formal analysis, data curation, writing—original draft, and project administration. **Paraskevi Papathoma:** Methodology, data curation, and writing—original draft. **Anton Ryzhov:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Snezana Zivkovic-Perisic:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Sultan Eser:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Łukasz Taraszkiewicz:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Mario Sekerija:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Tina Žagar:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Luis Antunes:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Anna Zborovskaya:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Joana Bastos:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Margareta Florea:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Daniela Coza:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Anna Demetriou:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Domenic Agius:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Rajko M. Strahinja:** Investigation, data curation, and writing—review and editing. **Marios Themistocleous:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Maria Tolia:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Spyridon Tzanis:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **George A. Alexiou:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Panagiotis G. Papanikolaou:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Panagiotis Nomikos:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Maria Kantzanou:** Methodology, data curation, and writing—review and editing. **Nick Dessypris:** Methodology, software and validation, formal analysis, data curation, writing—review and editing, and project administration. **Apostolos Pourtsidis:** Conceptualization, methodology, data curation, and writing—review and editing. **Eleni T. Petridou:** Conceptualization, methodology, data curation, writing—review and editing, supervision, and project administration.

REFERENCES

1. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:288-298.
2. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45:992-1005.
3. Trama A, Botta L, Foschi R, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. *Lancet Oncol*. 2016;17:896-906.
4. Schmidt C. Lack of progress in teen and young adult cancers concerns researchers, prompts study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1760-1763.
5. Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Closing the gap: research and care imperatives for adolescents and young adults with cancer. https://www.cancer.gov/types/aya/research/ayao-august-2006.pdf. Accessed February 26, 2017.
6. Barr R, Eden T. International working group on adolescent/teenage and young adult oncology. Preface. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1089.
7. Stark D, Bielack S, Brugieres L, et al. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:419-427.
8. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-47.
9. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, et al. American Brain Tumor Association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2016;18(suppl 1):i1-i50.
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-2105.
11. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17(suppl 4):iv1-iv62.
12. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:495-506.
13. Visser O, Ardanaz E, Botta L, Sant M, Tavilla A, Minicozzi P; EUROCARE-5 Working Group. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2231-2241.
14. Bray F, Engholm G, Hakulinen T, et al. 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*. 2010;49:673-693.
15. Georgakis MK, Karalexi MA, Kalogirou EI, et al. Incidence, time trends and survival patterns of childhood pilocytic astrocytomas in Southern-Eastern Europe and SEER, US. *J Neurooncol*. 2017;131:163-175.
16. Karalexi MA, Georgakis MK, Dessypris N, et al. Mortality and survival patterns of childhood lymphomas: geographic and age-specific patterns in Southern-Eastern European and SEER/US registration data. *Hematol Oncol*. 2016; https://doi.org/10.1002/hon.2347.

17. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983-2014): gaps persist across 14 cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015;51:2665-2677.
18. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med*. 2000;19:3127-3131.
19. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2014), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission.
20. Bramer GR. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision. *World Health Stat Q*. 1988;41:32-36.
21. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.
22. Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults. *Cancer*. 2006;106:1425-1430.
23. Tyczynski JE, Demaret E, Parkin DM, eds. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe: The ENCR Recommendations. Vol 1. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.
24. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Aggregated With State, Total U.S. (1969-2014) <Katrina/Rita Population Adjustment>, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released December 2016. Underlying mortality data provided by NCHS (www.cdc.gov/nchs).
25. Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implications of imposing a new world standard population. *Cancer Causes Control*. 2002;13:175-182.
26. Gondos A, Hiripi E, Holleczek B, et al. Survival among adolescents and young adults with cancer in Germany and the United States: an international comparison. *Int J Cancer*. 2013;133:2207-2215.
27. Meilleur A, Subramanian SV, Plascak JJ, Fisher JL, Paskett ED, Lamont EB. Rural residence and cancer outcomes in the United States: issues and challenges. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1657-1667.
28. Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, Monteiro GT. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer*. 2014;14:320.
29. Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26:589-597.
30. Mathew RK, O'Kane R, Parslow R, et al. Comparison of survival between the UK and US after surgery for most common pediatric CNS tumors. *Neuro Oncol*. 2014;16:1137-1145.
31. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju002.
32. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD007415.
33. United Nations. World Economic Situation and Prospects 2016. New York, NY: United Nations; 2016.
34. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120:2497-2506.
35. Haggar FA, Preen DB, Pereira G, Holman CD, Einarsdottir K. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982-2007. *BMC Cancer*. 2012;12:151.
36. O'Hara C, Moran A, Whelan JS, et al. Trends in survival for teenagers and young adults with cancer in the UK 1992-2006. *Eur J Cancer*. 2015;51:2039-2048.
37. Balmant NV, Reis RS, Santos MO, Oliveira JP, Camargo B. Trends in cancer mortality among adolescents and young adults in Brazil. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6:341-347.
38. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer*. 2009;45:1017-1027.
39. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:3323-3342.
40. Sun T, Warrington NM, Luo J, et al. Sexually dimorphic RB inactivation underlies mesenchymal glioblastoma prevalence in males. *J Clin Invest*. 2014;124:4123-4133.
41. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103:1457-1467.
42. Dufau I, Frongia C, Sicard F, et al. Multicellular tumor spheroid model to evaluate spatio-temporal dynamics effect of chemotherapeutics: application to the gemcitabine/CHK1 inhibitor combination in pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:15.
43. Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, Quinones-Hinojosa A, Camphausen K, Koniaris LG. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J Surg Res*. 2009;156:340-351.
44. Pollo B. Neuropathological diagnosis of brain tumours. *Neurol Sci*. 2011;32(suppl 2):S209-S211.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του ΚΝΣ συνιστούν ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων, των οποίων η επιδημιολογία παραμένει σχετικώς αδιευκρίνιστη. Η επίπτωση αλλά και η έκβαση της νόσου σε χώρες που διαθέτουν συγκρίσιμα συστήματα καταγραφής των αντίστοιχων παραμέτρων αποκαλύπτουν τοποχρονικές διακυμάνσεις, οι οποίες χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψη στην ανάπτυξη πολιτικών πρόληψης και αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων.

Με την ολοκλήρωση των πέντε πρώτων χρόνων λειτουργίας του Πανελλήνιου Αρχείου Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών και Συμπαγών Όγκων (NARECHEM-ST), γίνεται στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής, η παρουσίαση των διαδικασιών ανάπτυξης και λειτουργίας του Αρχείου στη χώρα μας. Τα, ποιοτικά ελεγμένα σύμφωνα με διεθνείς οργανισμούς, ελληνικά δεδομένα για όγκους του ΚΝΣ που παρουσιάστηκαν σε παιδιά 0-14 ετών συναξιολογούνται με αντίστοιχους δείκτες επίπτωσης και επιβίωσης από συνεργαζόμενα αρχεία καταγραφής νεοπλασμάτων σε χώρες της Νοτιοανατολικής Ευρώπης. Επιπλέον, ελλείψει ελληνικών δεδομένων για την ηλικιακή ομάδα των εφήβων και νέων ενηλίκων (15-39 ετών), συγκρίθηκαν τα στοιχεία επίπτωσης και επιβίωσης όγκων του ΚΝΣ από την περιοχή της ΝΑΕ με τα ελευθέρως προσβάσιμα, έπειτα από μετασχηματισμούς, δεδομένα του αρχείου SEER των ΗΠΑ.

Την πρώτη περίοδο της καταγραφής στην Ελλάδα (2009-2014), η μέση προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση κακόηθων όγκων του ΚΝΣ ήταν 22.4 νέες περιπτώσεις/10^6 παιδιά ανά έτος, δείκτης συγκρίσιμος με τον εκτιμώμενο στο σύνολο των 5.191 νέων περιπτώσεων που καταγράφηκαν στα 12 Αρχεία Καταγραφής σε 10 χώρες της ΝΑΕ, αλλά και της Ευρώπης συνολικά. Στο σύνολο της περιόδου μελέτης (1983-2014), η αναλογία αρρένων/θήλεων ήταν 1.25, η επίπτωση μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας και τα αστροκυττώματα ήταν ο συχνότερος υπότυπος (30%), με εξαίρεση έξι βάσεις συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, όπου οι εμβρυιονικοί όγκοι επικρατούσαν. Για την αξιολόγηση των αμφίδρομων διαχρονικών τάσεων κατά χώρα, αλλά και για την ερμηνεία των διακρατικών συγκρίσεων είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της καταγραφής.

Η προτυπωμένη κατά ηλικία θνησιμότητα στα παιδιά παρουσίασε ευρεία διακύμανση (8-16 θάνατοι/ 10^6) μεταξύ των 14 συνεργαζόμενων Αρχείων της ΝΑΕ. Οι διαχρονικές τάσεις της θνησιμότητας ήταν σταθερές, με εξαίρεση τη Βουλγαρία, που εμφάνισε την υψηλότερη θνησιμότητα στην έναρξη της καταγραφής και ετήσια πτωτική τάση στη συνέχεια. Η 5-ετής επιβίωση διακυμάνθηκε επίσης ευρέως (35-69%), με έντονη πτώση των ποσοστών τα δύο πρώτα έτη έπειτα από τη διάγνωση. Μετά από προσαρμογή για τις διαγνωστικές υποκατηγορίες, την ηλικία, το φύλο, και το έτος διάγνωσης η Ελλάδα παρουσιάζε την καλύτερη 5-ετή επιβίωση, αν και η περίοδος παρακολούθησης στη χώρα μας ήταν σύντομη. Διαπιστώθηκε ακόμη, ότι ανεξάρτητα από τη χώρα διάγνωσης, η διαμονή σε αγροτική περιοχή επηρέαζε αρνητικά την επιβίωση.

Στην ηλικιακή ομάδα των ΕΝΕ παρατηρήθηκε ότι η συνολική μέση προτυπωμένη επίπτωση ήταν σημαντικά υψηλότερη (28.1/10^6) στις χώρες της ΝΑΕ (11.438 νέες περιπτώσεις κακοήθων όγκων ΚΝΣ, 1990-2014) σε σύγκριση με την αντίστοιχη (24.7/10^6) του προγράμματος SEER (13.573 περιπτώσεις, 1990-2012). Τα αστροκυττώματα αποτελούσαν σχεδόν το ήμισυ των περιστατικών και στις δύο περιοχές, αλλά το ποσοστό αταξινόμητων ιστολογικά περιστατικών στα αρχεία της ΝΑΕ (30%) ήταν σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με της SEER (2.5%). Η κατά φύλο κατανομή στις δύο περιοχές ήταν παρόμοια (αναλογία αρρένα/θήλεα 1.3) και η επίπτωση γενικώς αυξανόταν με την ηλικία. Οι αυξητικές διαχρονικές τάσεις σε Πολωνία, Πορτογαλία-Βόρειο Αρχείο, Τουρκία και Ουκρανία ερμηνεύονται ως αποτέλεσμα βελτιώσεων στις καταγραφές, ενώ ετήσια μείωση παρατηρήθηκε στην Κροατία (-2.5%), και τις ΗΠΑ (-0.3%).

Η θνησιμότητα για κακοήθεις όγκους ΚΝΣ στους ΕΝΕ παρουσίασε πτωτικές διαχρονικές τάσεις και στις δύο περιοχές, παρά την ευρεία της διακύμανση (11.9-18.5 θάνατοι/ 10^6) στη ΝΑΕ, που ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη αυτής του SEER (9.4 θάνατοι/ 10^6). Αντιστοίχως, αυξήθηκε η επιβίωση στη διάρκεια της συγκρίσιμης περιόδου (2001-2009) και στις δυο γενικώς αναπτυγμένες περιοχές. Παρόλα αυτά, σημειώνεται ότι η 5-ετής επιβίωση -συνολικά, κατά ηλικία ή υπότυπο- ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη ΝΑΕ (46%) σε σχέση με τις ΗΠΑ (67%), κυρίως εξαιτίας της εξαιρετικά χαμηλής επιβίωσης στο μεγάλο αρχείο καταγραφής νεοπλασμάτων της Ουκρανίας. Ειδικότερα, η υψηλότερη 5-ετής επιβίωση καταγράφηκε για τα επενδυμώματα (76% στη ΝΑΕ, 92% σε SEER) και η χειρότερη για τα

γλοιοβλαστώματα και τα αναπλαστικά αστροκυττώματα (28% και 37%, αντιστοίχως στις δυο περιοχές). Επιβαρυντική επίδραση στην πρόγνωση είχαν η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο και η κατοικία σε αγροτική περιοχή κατά τη διάγνωση.

Συμπερασματικά, δεδομένα της NARECHEM-ST και άλλων χωρών της ΝΑΕ για όγκους του ΚΝΣ σε παιδιά αναλύονται για πρώτη φορά στο πλαίσιο της διατριβής. Διαπιστώνεται ότι οι δείκτες επίπτωσης για τη χώρα μας είναι συγκρίσιμοι με εκείνους άλλων αναπτυγμένων Ευρωπαικών χωρών. Αντίθετα ευρείες είναι οι διακυμάνσεις στους δείκτες θνησιμότητας και 5-ετούς επιβίωσης στην περιοχή της ΝΑΕ, αντικατοπτρίζοντας σημαντικές ανισότητες στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Στην ομάδα των ΕΝΕ παρατηρείται υψηλότερη επίπτωση των όγκων του ΚΝΣ στις χώρες της ΝΑΕ σε σχέση με τις ΗΠΑ, εξαιτίας πιθανών, μεταξύ άλλων, περιβαλλοντικών επιδράσεων ή συνέργειας με γενετικούς παράγοντες. Οι διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δυο περιοχές μεγεθύνονται με επιβάρυνση των δεικτών έκβασης στις χώρες της ΝΑΕ. Ακόμη και στις πιο προηγμένες Πολιτείες των ΗΠΑ όμως, η δυσμενέστερη έκβαση της νόσου σε κατοίκους των αγροτικών περιοχών υποδηλώνει περαιτέρω περιθώρια βελτίωσης των προσφερόμενων υπηρεσιών υγείας. Οι διαχρονικές τάσεις των δεικτών στην περιοχή μας είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ακόμη λόγω βελτιώσεων στις καταγραφές, φαίνεται όμως ότι γενικώς δεν παρατηρείται κάποια εκσεσημασμένη πραγματική αύξηση της επίπτωσης, ενώ οι δείκτες έκβασης βελτιώνονται με κάποια χρονική υστέρηση στη ΝΑΕ. Τα συγκριτικά ευρήματα από τις τέσσερις εργασίες της διατριβής μπορούν να χρησιμεύσουν σε όσους χαράζουν πολιτικές υγείας και ενδιαφέρονται να επιτευχθούν κατά το δυνατόν ισότιμες υγειονομικές παροχές για ένα νόσημα με δυσμενή ακόμη έκβαση συγκριτικά με άλλους καρκίνους που προσβάλλουν τις νεαρές ομάδες ηλικιών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)

Title: Epidemiology of primary CNS tumors in Greece

Paraskevi Papathoma, M.D., Ph.D.

Primary central nervous system (CNS) tumors comprise a heterogeneous group of malignancies. The epidemiology of these neoplasms is still considered inconclusive and reports from countries with comparable epidemiological data reveal spatial and temporal variations, which need to be further investigated.

Following the completion of the first 5-year nationwide childhood registration in Greece, the quality of which follows the IARC criteria, patterns and temporal trends of childhood CNS tumors are presented along with comparison to data from several regional and national registries in the Region of Southern and Eastern Europe (SEE). In the absence of data for greek Adolescents and Young Adults (AYAs), epidemiological data of CNS tumors of this distinct age group in the SEE area were examined and comparisons with the publicly available US data from SEER were undertaken.

In Greece, for the first study period 2009-2014, the age-adjusted incidence rate of malignant childhood CNS tumors was 22.4 per million children, which was comparable with the average incidence rate observed in the 12 participating SEE Registries (23 per million children). During the whole study period (1983-2014), a slight predominance of males was observed, and the incidence rates were declining gradually with the age. Astrocytomas were overall the most common subgroup (30%), followed by embryonal tumors. The latter was the predominant subgroup in six registries, including Greece. For the further evaluation of the observed bidirectional temporal trends and the various geographical disparities, factors affecting the registration quality should be considered.

Substantial variations in mortality and survival were observed among the 14 SEE participating registries. In most countries, mortality time trends were rather stable, except for Bulgaria, which demonstrated the highest rate during the initial registration

period followed by a steadily decreasing annual mortality rate. A steep decrease in survival was evident before the second year of follow-up. After adjusting for diagnostic groups, age, gender and the year of diagnosis, Greece presented higher survival compared to the other contributing countries, although the follow-up period was short. Irrespective of the country, rural residence was found to impose substantial adverse repercussions on survival.

In the age group of AYAs, the overall age-adjusted incident rate of malignant CNS tumors was significantly higher (28.1 per million) in SEE (11.438 cases for the period 1990-2014) compared to SEER (24.7 per million, 13.573 cases for the period 1990-2012). Astrocytomas comprised almost half of the cases in both regions, albeit the higher proportion of unspecified cases in SEE registries (30% versus 2.5% SEER). We observed similar age and gender distributions across SEE and SEER with a male to female ratio of 1.3 and an overall increase of incidence by age. The observed increase in incidence rates, documented in four SEE registries, namely Greater Poland, Portugal North, Turkey-Izmir and Ukraine, could potentially be the result of improvements in registrations. Finally, a decreasing trend in Croatia (-2.5%), and a rather stable rate in SEER (-0.3%) were noted.

Mortality rates in SEE (range: 11.9-18.5 deaths per million) were higher overall than the SEER rate (9.4 deaths per million), with decreasing trends in both regions. Survival rates increased during a comparable period (2001-2009) in SEE and SEER. The 5-year survival rate was considerably lower in the SEE registries (46%) versus SEER (67%), mainly because of the extremely low rates of Ukraine; this finding was consistent across age groups and diagnostic subtypes. The highest 5-year survival rates were recorded for ependymomas (76% SEE, 92% SEER), and the worst were recorded for glioblastomas and anaplastic astrocytomas (28% SEE, 37% SEER). Advancing age, male sex, and rural residency at diagnosis adversely affected outcomes in both regions.

In conclusion, epidemiological data on CNS tumors from the NARECHEM-ST and other registries in the SEE area are reported for the first time in this thesis. The results of the Greek registration are comparable with those reported by other developed European countries, whereas the observed heterogeneity in registration practices and incidence rates of childhood CNS tumours across the SEE area necessitates further

investigation. The cross-country mortality and survival variations possibly reflect suboptimal levels of health care delivery and cancer control in some regions of SEE. Regarding the AYAs age group, the higher incidence rates of malignant CNS tumors recorded in the SEE area compared to the United States of America could be also explained by possible environmental and/or genetic factors. The considerable outcome discrepancies between some registries and the overall worse prognosis of patients residing in rural areas reflect inequalities in health care delivery. Albeit the complexity of the interpretation of temporal trends affected by registration improvements, no significant increase in incidence rates appears while survival rates improve with some time lag in the SEE area. The results of the thesis can contribute to an evidence-based health-care planning in order to diminish inequalities for a disease with an unfavorable outcome compared to other cancers affecting young age groups.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jacques G, Cormac O. Central nervous system tumors. Handbook of clinical neurology. 2013;112:931-58.
2. Lacy J, Saadati H, Yu JB. Complications of brain tumors and their treatment. Hematology/oncology clinics of North America. 2012;26(4):779-96.
3. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neuro-oncology. 2015;17(6):776-83.
4. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro-oncology. 2002;4(4):278-99.
5. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008;113(7 Suppl):1953-68.
6. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2009;472:323-42.
7. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol. 2005;161(6):526-35.
8. Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, et al. Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. Physics in medicine and biology. 2008;53(11):2771-83.
9. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. The Lancet Oncology. 2011;12(7):624-6.
10. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. International journal of epidemiology. 2010;39(3):675-94.
11. Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, Kundi M, Merletti F, Vermeulen R, et al. The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk. Frontiers in public health. 2014;2:124.
12. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Pineros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. The Lancet Oncology. 2018;19(9):1159-69.
13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet (London, England). 2018;391(10125):1023-75.
14. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. The Lancet Oncology. 2017;18(6):719-31.
15. MN KFM. Νευρολογία: Ροτόντα; 2011.
16. Βασιλόπουλος. Δ. Νευρολογία, Επιτομή Θεωρίας & Πράξης: Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2008.
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta neuropathologica. 2016;131(6):803-20.
18. MD RBD. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7th ed.
19. KJ Z. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System1987.

20. Kleihues P, Burger, P.C., Scheithauer, B.W. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System: WHO; 1993.
21. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification, and grading of gliomas. Glia. 1995;15(3):211-21.
22. Hill JR, Kuriyama N, Kuriyama H, Israel MA. Molecular genetics of brain tumors. Archives of neurology. 1999;56(4):439-41.
23. Brain Tumors2005.
24. Hoang-Xuan K, He J, Huguet S, Mokhtari K, Marie Y, Kujas M, et al. Molecular heterogeneity of oligodendrogliomas suggests alternative pathways in tumor progression. Neurology. 2001;57(7):1278-81.
25. Cannon DM, Mohindra P, Gondi V, Kruser TJ, Kozak KR. Choroid plexus tumor epidemiology and outcomes: implications for surgical and radiotherapeutic management. J Neurooncol. 2015;121(1):151-7.
26. Thorne RN, Pearson AD, Nicoll JA, Coakham HB, Oakhill A, Mott MG, et al. Decline in incidence of medulloblastoma in children. Cancer. 1994;74(12):3240-4.
27. Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M, Girardi P, Chio A. Epidemiology of adult medulloblastoma. Int J Cancer. 1999;80(5):689-92.
28. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. Journal of neurosurgery. 1996;85(1):56-65.
29. Shin JH, Lee HK, Khang SK, Kim DW, Jeong AK, Ahn KJ, et al. Neuronal tumors of the central nervous system: radiologic findings and pathologic correlation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2002;22(5):1177-89.
30. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer. 2004;101(3):613-9.
31. Swensen AR, Bushhouse SA. Childhood cancer incidence and trends in Minnesota, 1988-1994. Minnesota medicine. 1998;81(12):27-32.
32. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2007;8(8):685-95.
33. Clinical pediatric neurology. 3rd ed: New York: Demos Medical; 2009.
34. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children--"HeadSmart: Be Brain Tumour Aware". Neuro-oncology. 2016;18(3):445-54.
35. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Archives of disease in childhood. 2010;95(7):534-9.
36. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(6):1374-403.
37. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008;113(7 Suppl):1953-68.
38. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro-oncology. 2016;18(suppl_5):v1-v75.
39. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. Neurologic clinics. 2007;25(4):867-90, vii.
40. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro-oncology. 2013;15 Suppl 2:ii1-56.

41. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
42. Jukich PJ, McCarthy BJ, Surawicz TS, Freels S, Davis FG. Trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1994. Neuro-oncology. 2001;3(3):141-51.
43. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(13):2064-80.
44. Pediatric Hematology-Oncology in Countries with Limited Resources A Practical Manual2014.
45. 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-oncology. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86.
46. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. Neuro-oncology. 2017;19(suppl_5):v1-v88.
47. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, Schuz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. Cancer. 2001;92(12):3155-64.
48. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(13):1961-71.
49. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 1999;15(11-12):758-63.
50. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. Nature reviews Cancer. 2008;8(4):288-98.
51. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro-oncology. 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62.
52. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro-oncology. 2016;18 Suppl 1:i1-i50.
53. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. The Lancet Oncology. 2017;18(12):1579-89.
54. Visser O, Ardanaz E, Botta L, Sant M, Tavilla A, Minicozzi P. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EUROCARE-5 study. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(15):2231-41.
55. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15(1):35-47.
56. Gatta G, Peris-Bonet R, Visser O, Stiller C, Marcos-Gragera R, Sanchez MJ, et al. Geographical variability in survival of European children with central nervous system tumours. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;82:137-48.
57. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCARE-5. The Lancet Oncology. 2016;17(7):896-906.

58. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. Journal of negative results in biomedicine. 2011;10:7.
59. Fouladi M, Hunt DL, Pollack IF, Dueckers G, Burger PC, Becker LE, et al. Outcome of children with centrally reviewed low-grade gliomas treated with chemotherapy with or without radiotherapy on Children's Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. Cancer. 2003;98(6):1243-52.
60. Schmidt C. Lack of progress in teen and young adult cancers concerns researchers, prompts study. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(24):1760-3.
61. Andrew D. Norden DAR, Patrick C. Y. Wen. Primary Central Nervous System Tumors: Pathogenesis and Therapy (Current Clinical Oncology).
62. PA. vDA. Neurofibromatosis type 1.In: DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler et al. (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon, pp. 206–209. . 2007.
63. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. American journal of medical genetics. 1999;89(1):1-6.
64. WO. S-RA. Neurofibromatosis type 2. In: DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler et al. (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon, .
65. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. Advances in anatomic pathology. 2008;15(3):165-71.
66. Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. Brain & development. 2009;31(2):104-13.
67. OM. OH. Li–Fraumeni syndrome and TP53 germline mutations. In: DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler et al. (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyons, pp. 222–225. 2007.
68. Cancer Epidemiology: Volume 2, Modifiable Factors (Methods in Molecular Biology). Vol. 2.
69. De Roos AJ, Rothman N, Inskip PD, Linet MS, Shapiro WR, Selker RG, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, -P1, -T1, and CYP2E1 and the risk of adult brain tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(1):14-22.
70. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(12):2716-36.
71. Hemminki K, Kyyronen P, Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. Epidemiology (Cambridge, Mass). 1999;10(3):271-5.
72. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. International journal of epidemiology. 2006;35(6):1495-503.
73. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2009;20(4):475-83.
74. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. Cancer research. 1989;49(21):6137-43.
75. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Plato N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. American journal of industrial medicine. 2002;42(3):214-27.
76. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. Case-control study of paternal occupation and social class with risk of childhood central nervous system tumours in Great Britain, 1962-2006. Br J Cancer. 2013;108(9):1907-14.

77. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Radiation research. 2005;163(4):424-32.
78. Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. International journal of epidemiology. 2002;31(1):210-7.
79. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. The New England journal of medicine. 2001;344(2):79-86.
80. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2009;20(5):639-52.
81. Saracci R, Samet J. Commentary: Call me on my mobile phone...or better not?--a look at the INTERPHONE study results. International journal of epidemiology. 2010;39(3):695-8.
82. Zheng T, Cantor KP, Zhang Y, Keim S, Lynch CF. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa. Journal of occupational and environmental medicine. 2001;43(4):317-24.
83. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, Little J, Lubin F, Mueller B, et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. Cancer causes & control : CCC. 2001;12(9):865-74.
84. Cordier S, Monfort C, Filippini G, Preston-Martin S, Lubin F, Mueller BA, et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. Am J Epidemiol. 2004;159(12):1109-16.
85. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Modan B, Holly EA, et al. Results from an international case-control study of childhood brain tumors: the role of prenatal vitamin supplementation. Environmental health perspectives. 1998;106 Suppl 3:887-92.
86. Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, Buckley JD, Meadows AT. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). Cancer causes & control : CCC. 1994;5(2):177-87.
87. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. Cancer research. 1990;50(9):2608-12.
88. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W, Davis RL. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5(8):599-605.
89. Infante-Rivard C, El-Zein M. Parental alcohol consumption and childhood cancers: a review. Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews. 2007;10(1-2):101-29.
90. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, de Klerk NH, Bower C, Ashton LJ, et al. Parental alcohol consumption and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. Cancer causes & control : CCC. 2013;24(2):391-402.
91. Barrington-Trimis JL, Searles Nielsen S, Preston-Martin S, Gauderman WJ, Holly EA, Farin FM, et al. Parental smoking and risk of childhood brain tumors by functional polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism genes. PLoS One. 2013;8(11):e79110.
92. Cardy AH, Little J, McKean-Cowdin R, Lijinsky W, Choi NW, Cordier S, et al. Maternal medication use and the risk of brain tumors in the offspring: the SEARCH international case-control study. Int J Cancer. 2006;118(5):1302-8.

93. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2002;13(3):277-81.
94. Hochberg F, Toniolo P, Cole P. Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. Neurology. 1984;34(11):1511-4.
95. Gurney JG, Preston-Martin S, McDaniel AM, Mueller BA, Holly EA. Head injury as a risk factor for brain tumors in children: results from a multicenter case-control study. Epidemiology (Cambridge, Mass). 1996;7(5):485-9.
96. Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. European journal of neurology. 2011;18(3):387-95.
97. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects to chronic infections? Cancer detection and prevention. 2006;30(1):83-93.
98. Engels EA. Cancer risk associated with receipt of vaccines contaminated with simian virus 40: epidemiologic research. Expert review of vaccines. 2005;4(2):197-206.
99. Georgakis MK, Kalogirou EI, Liaskas A, Karalexi MA, Papathoma P, Ladopoulou K, et al. Anthropometrics at birth and risk of a primary central nervous system tumour: A systematic review and meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;75:117-31.
100. Georgakis MK, Ntinopoulou E, Chatzopoulou D, Petridou ET. Season of birth and primary central nervous system tumors: a systematic review of the literature with critical appraisal of underlying mechanisms. Annals of epidemiology. 2017;27(9):593-602.e3.
101. Muir CS, Nectoux J. Role of the cancer registry. National Cancer Institute monograph. 1977;47:3-6.
102. DM P GW, CS M. . The Role of the Registry in Cancer Control. Available from: http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/The-Role-Of-The-Registry-In-Cancer-Control-19851985.
103. Greenwald P, Sondik EJ, Young JL, Jr. Emerging roles for cancer registries in cancer control. The Yale journal of biology and medicine. 1986;59(5):561-6.
104. Glaser SL, Clarke CA, Gomez SL, O'Malley CD, Purdie DM, West DW. Cancer surveillance research: a vital subdiscipline of cancer epidemiology. Cancer causes & control : CCC. 2005;16(9):1009-19.
105. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. Nature reviews Cancer. 2006;6(8):603-12.
106. <Organization - 2002 - National cancer control programmes policies and .pdf>.
107. N.E B. Case-Control Studies. In: Ahrens W., Pigeot I. (eds) Handbook of Epidemiology. Springer, Berlin, Heidelberg. In: Handbook of Epidemiology. Springer, Berlin, Heidelberg; p. 287–319. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-26577-1_7. 2005.
108. Travis LB. Therapy-associated solid tumors. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2002;41(4):323-33.
109. Greenwald P, Cullen JW, McKenna JW. Cancer prevention and control: from research through applications. Journal of the National Cancer Institute. 1987;79(2):389-400.
110. Jemal A, Cokkinides VE, Shafey O, Thun MJ. Lung cancer trends in young adults: an early indicator of progress in tobacco control (United States). Cancer causes & control : CCC. 2003;14(6):579-85.
111. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(17):1276-99.

112. Barnoya J, Glantz S. Association of the California tobacco control program with declines in lung cancer incidence. Cancer causes & control : CCC. 2004;15(7):689-95.
113. Evaluation and monitoring of screening programmes. Europe against cancer programme - Archive of European Integration. Available from: http://aei.pitt.edu/42172/.
114. Vayena E, Dzenowagis J, Brownstein JS, Sheikh A. Policy implications of big data in the health sector. Bulletin of the World Health Organization. 2018;96(1):66-8.
115. Bouchardy C, Rapiti E, Benhamou S. Cancer registries can provide evidence-based data to improve quality of care and prevent cancer deaths. Ecancermedicalscience. 2014;8:413.
116. ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2016/ 679 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ - της 27ης Απριλίου 2016 - για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της οδηγίας 95/ 46/ ΕΚ (Γενικός Κανονισμός για την Προστασία Δεδομένων).:88.
117. Andersen MR, Storm HH. Cancer registration, public health and the reform of the European data protection framework: Abandoning or improving European public health research? European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(9):1028-38.
118. Peto J, Fletcher O, Gilham C. Data protection, informed consent, and research. BMJ (Clinical research ed). 2004;328(7447):1029-30.
119. Coebergh JW, van den Hurk C, Rosso S, Comber H, Storm H, Zanetti R, et al. EUROCOURSE lessons learned from and for population-based cancer registries in Europe and their programme owners: Improving performance by research programming for public health and clinical evaluation. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(9):997-1017.
120. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(7):1683-91.
121. Schottenfeld D JJ. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press; 2006. .
122. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub40/index.php.
123. Jack A. Organization WHO, Percy CL, Parkin MD, Shanmugarathan S, Sobin L, et al. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O. World Health Organization; 2000. 252 p. .
124. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005;103(7):1457-67.
125. Percy C HVv, Muir CS, Organization WHO. International classification of diseases for oncology. Classification internationale des maladies : oncologie; Available from: http://apps.who.int/iris/handle/10665/39441.
126. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta neuropathologica. 2007;114(2):97-109.
127. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Statistics in medicine. 2000;19(3):335-51.
128. Suggested Citations - SEER Datasets. Available from: https://seer.cancer.gov/data/citation.html.
129. Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Closing the gap: research and care imperativesfor adolescents and young adults. https://www.cancer.gov/types/aya/research/ayao-august-2006.pdf.

130. Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales. 1988;41(1):32-6.
131. Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults. Cancer. 2006;106(7):1425-30.
132. Pekmezovic T GI, Grujicic D, Tepavcevic DK, Jarebinski M, Radosavljevic A, et al. . Incidence of primary central nervous system tumors among children in Belgrade (Serbia), 1991-2004. Pediatr Hematol Oncol. 2009 Aug;26(5):332–7.
133. Momen NC, Olsen J, Gissler M, Cnattingius S, Li J. Early life bereavement and childhood cancer: a nationwide follow-up study in two countries. BMJ Open. 2013;3(5).
134. Kennedy B, Valdimarsdottir U, Sundstrom K, Sparen P, Lambe M, Fall K, et al. Loss of a parent and the risk of cancer in early life: a nationwide cohort study. Cancer causes & control : CCC. 2014;25(4):499-506.
135. Spiegel PB, Checchi F, Colombo S, Paik E. Health-care needs of people affected by conflict: future trends and changing frameworks. Lancet (London, England). 2010;375(9711):341-5.
136. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. J Neurooncol. 2013;115(2):153-60.
137. Schmidt LS, Schmiegelow K, Lahteenmaki P, Trager C, Stokland T, Grell K, et al. Incidence of childhood central nervous system tumors in the Nordic countries. Pediatric blood & cancer. 2011;56(1):65-9.
138. Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Epidemiology of childhood brain tumors in Japan. International journal of oncology. 1999;15(4):721-5.
139. Aladily TN, Jabcuga CE, Al-Masri AA, Al-Ruhaibeh M. Medulloblastoma: a higher incidence in mediterranean children than expected. Pediatric neurosurgery. 2011;47(5):383-4.
140. Kadri H, Mawla AA, Murad L. Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). Pediatric neurosurgery. 2005;41(4):173-7.
141. Karkouri M, Zafad S, Khattab M, Benjaafar N, El Kacemi H, Sefiani S, et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2010;26(8):1021-7.
142. Tyczynski JE DE, Parkin DM. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe IARC Technical Publication No. 40.
143. Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(11):1444-55.
144. Dimitrova N, Parkin DM. Data quality at the Bulgarian National Cancer Registry: An overview of comparability, completeness, validity and timeliness. Cancer epidemiology. 2015;39(3):405-13.
145. Petridou ET, Dimitrova N, Eser S, Kachanov D, Karakilinc H, Varfolomeeva S, et al. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. Cancer causes & control : CCC. 2013;24(6):1111-8.
146. Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, Papathoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(3):589-97.
147. Sergentanis T, Dessypris N, Kanavidis P, Skalkidis I, Baka M, Polychronopoulou S, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results

from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP). 2013;22(5):473-9.
148. Barr RD, Ferrari A, Ries L, Whelan J, Bleyer WA. Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. JAMA pediatrics. 2016;170(5):495-501.
149. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48(10):1532-42.
150. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, Quinn MJ, Babb P, McNally RJ. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979-1997. Br J Cancer. 2002;87(11):1267-74.
151. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. Epidemiologia e prevenzione. 2013;37(1 Suppl 1):1-225.
152. Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, Xie L, Yang WS, Tan YT, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973-2005. PLoS One. 2012;7(8):e42607.
153. Georgakis MK, Panagopoulou P, Papathoma P, Tragiannidis A, Ryzhov A, Zivkovic-Perisic S, et al. Central nervous system tumours among adolescents and young adults (15-39 years) in Southern and Eastern Europe: Registration improvements reveal higher incidence rates compared to the US. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;86:46-58.
154. Telarovic S, Telarovic S, Relja M, Franinovic-Markovic J. Impact of war on central nervous system tumors incidence--a 15-year retrospective study in Istria County, Croatia. Collegium antropologicum. 2006;30(1):149-55.
155. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(13):2309-18.
156. Haggar FA, Preen DB, Pereira G, Holman CD, Einarsdottir K. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982-2007. BMC cancer. 2012;12:151.
157. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. Neuro-oncology. 2006;8(1):27-37.
158. Gigineishvili D, Shengelia N, Shalashvili G, Rohrmann S, Tsiskaridze A, Shakarishvili R. Primary brain tumour epidemiology in Georgia: first-year results of a population-based study. J Neurooncol. 2013;112(2):241-6.
159. Pineros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. Cancer epidemiology. 2016;44 Suppl 1:S141-s9.
160. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2015-Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2015.
161. Wohrer A, Waldhor T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mosenbacher U, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. J Neurooncol. 2009;95(3):401-11.
162. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(3):166-93.
163. Gondos A, Hiripi E, Holleczek B, Luttmann S, Eberle A, Brenner H. Survival among adolescents and young adults with cancer in Germany and the United States: an international comparison. Int J Cancer. 2013;133(9):2207-15.
164. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and

Eastern Europe (1983-2014): Gaps persist across 14 cancer registries. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(17):2665-77.
165. Georgakis MK, Karalexi MA, Kalogirou EI, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Incidence, time trends and survival patterns of childhood pilocytic astrocytomas in Southern-Eastern Europe and SEER, US. J Neurooncol. 2017;131(1):163-75.
166. Meilleur A, Subramanian SV, Plascak JJ, Fisher JL, Paskett ED, Lamont EB. Rural residence and cancer outcomes in the United States: issues and challenges. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(10):1657-67.
167. Mathew RK, O'Kane R, Parslow R, Stiller C, Kenny T, Picton S, et al. Comparison of survival between the UK and US after surgery for most common pediatric CNS tumors. Neuro-oncology. 2014;16(8):1137-45.
168. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, Leblanc M, Etzioni R, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(3):dju002.
169. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):Cd007415.
170. World Economic Situation and Prospects 2016: Global Economic Outlook | Economic Analysis & Policy Division Development Policy & Analysis Division | Dept of Economic & Social Affairs | United Nations. 2016. Available from: https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/world-economic-situation-and-prospects-2016/.
171. O'Hara C, Moran A, Whelan JS, Hough RE, Stiller CA, Stevens MCG, et al. Trends in survival for teenagers and young adults with cancer in the UK 1992–2006. European Journal of Cancer. 2015;51(14):2039-48.
172. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. Cell Mol Life Sci. 2015;72(17):3323-42.
173. Sun T, Warrington NM, Luo J, Brooks MD, Dahiya S, Snyder SC, et al. Sexually dimorphic RB inactivation underlies mesenchymal glioblastoma prevalence in males. J Clin Invest. 2014;124(9):4123-33.
174. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. 088, 32011L0024 Apr 4, 2011.