

**Tartu Ülikool  
Peremeditsiini ja rahvatervishoiu  
instituut**

**NAHAMELANOOMI ESMASHAIGESTUMUS EESTIS**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Margit Marjamäe**

**Juhendajad: Anneli Uusküla, MD, MSc, PhD, Tartu Ülikool,  
peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, epidemioloogia  
professor**

**Heti Pisarev, MSc, Tartu Ülikool, peremeditsiini ja  
rahvatervishoiu instituut, biostatistika assistent**

**Tartu 2018**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 29.05.2018 lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Katrin Lang, PhD, Tartu Ülikool, peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, epidemioloogia dotsent

Kaitsmine: 12.06.2018

# SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID .....	5
LÜHIKOKKUVÕTE .....	6
1. SISSEJUHATUS .....	8
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	9
2.1. Nahamelanoom .....	9
2.2. Riskitegurid .....	10
2.2.1. Keskkonna tegurid .....	10
2.2.2. Geneetilised tegurid .....	11
2.2.3. Muud tegurid .....	13
2.3. Diagnoosimine ja ravi .....	14
2.4. Ennetus ja kontroll .....	16
2.5. Haigestumus .....	17
2.5.1. Haigestumus maailmas .....	17
2.5.2. Haigestumus Euroopas .....	18
2.5.3. Haigestumus Eestis .....	18
2.6. Suremus .....	19
2.6.1. Suremus maailmas .....	19
2.6.2. Suremus Euroopas .....	19
2.6.3. Suremus Eestis .....	20
3. EESMÄRGID .....	21
4. MATERJAL JA METOODIKA .....	22
5. TULEMUSED .....	25
5.1. Vanus haigestumusel .....	25
5.2. Haigestumus meestel ja naistel .....	26
5.3. Diagnoosimisperioodi spetsiifiline haigestumus vanuserühmiti .....	27
5.4. Vanusspetsiifiline haigestumus diagnoosimise periooditi .....	28
5.5. Sünnikohordi spetsiifiline haigestumus vanuserühmiti .....	29
5.6. Vanusspetsiifiline haigestumus sünnikohorditi .....	30
5.7. Nahamelanoomi staadium diagnoosimisel .....	31
5.8. Nahamelanoomi algkolde asukoht diagnoosimisel .....	33
6. ARUTELU .....	37
7. JÄRELDUSED .....	43
8. KASUTATUD KIRJANDUS .....	44

SUMMARY .....	48
TÄNUAVALDUS .....	50
ELULUGU .....	51
LISAD .....	52

## KASUTATUD LÜHENDID

AJCC	Ameerika vähi-ühendkomitee (ingl <i>American Joint Committee on Cancer</i> )
APC	aastane protsentuaalne muutus (ingl <i>annual percent change</i> )
CDKN2A	tsükliin-sõltuva kinaasi inhibiitor 2A (ingl <i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i> )
CDK4	tsükliin-sõltuv kinaas 4 (ingl <i>cyclin-dependent kinase 4</i> )
DNA	desoksüribonukleiinhape (ingl <i>deoxyribonucleic acid</i> )
FAMMM	perekondlik ebatüüpiliste sünnimärkide ja melanoomi sündroom (ingl <i>Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome</i> )
FNAC	peennõela biopsia ehk aspiratsioonibiopsia (ingl <i>fine needle aspiration cytology</i> )
GLOBOCAN	Globaalne vähktõvest põhjustatud haiguskoormuse uuring (ingl <i>Global Burden of Cancer Study</i> )
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus (ingl <i>human immunodeficiency virus</i> )
HK	haigestumuskindaja
MC1R	melanokortiin-1 retseptor (ingl <i>melanocortin-1 receptor</i> )
O/E	tegelike ja eeldatavate juhtude suhe (ingl <i>observed to expected ratio</i> )
OR	šansside suhe (ingl <i>odds ratio</i> )
RB1	retinoblastoomi geen (ingl <i>retinoblastoma gene</i> )
RHK-10	rahvusvaheline haiguste ja terviseiga seotud probleemide statistiline klassifikatsioon, versioon 10 (ingl ICD-10)
RR	haigestumuskindajate suhe, suhteline risk (ingl <i>relative risk</i> )
SD	standardhälve (ingl <i>standard deviation</i> )
SHK	standarditud haigestumuskindaja
SLNB	valvur-lümfisõlme biopsia (ingl <i>sentinel lymph node biopsy</i> )
SSK	standarditud suremuskindaja
TNM	pahaloomuliste kasvujate kliiniline klassifikatsiooni süsteem (ingl <i>tumor-nodes-metastasis</i> )
UV	ultraviolet (kiirgus)
95% CI	usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i> )

## LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolevas magistritöös uuriti nahamelanoomi esmashaigestumust Eestis aastatel 1970–2015. Töö eesmärkideks oli (1) kirjeldada nahamelanoomi esmashaigestumust vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ning sünnikohorditi, (2) kirjeldada nahamelanoomi esmashaigestumust staadiumi ja algkolde asukoha järgi.

Nahamelanoomi esmasjuhtude andmed saadi Eesti Vähiregistrist, rahvastikuandmed Eesti Statistikaameti andmebaasist. Nahamelanoomi esmashaigestumuse kirjeldamiseks arvutati haigestumuskordajad (vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ja sünnikohorditi). Esmashaigestumuskordajate graafiliseks esitamiseks kasutati Lexise diagrammi. Haigestumuskordajate arvutamisel kasutati Eesti aastakeskmist rahvastikku ning standarditud haigestumuskordajate arvutamisel Euroopa standardrahvastikku (1976. aasta). Standarditud haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus (ingl *annual percent change, APC*) arvutati koos 95% usaldusvahemikuga (ingl *95% confidence interval, 95% CI*) soo, staadiumi ning algkolde asukoha järgi.

15-aastastel ning vanematel isikutel diagnoositi Eestis perioodil 1970–2015 kokku 4771 nahamelanoomi esmasjuhtu. Uuritud ajaperioodi iseloomustab nahamelanoomi haigestumuse pidev tõus – nii meestel kui naistel tõusis standarditud haigestumus keskmiselt 4% aastas.

Vaatlusalusel perioodil tõusis nahamelanoomi esmashaigestumus vanuse kasvades. Haigestumus tõusis peaaegu kõigis vanuserühmades (välja arvatud 15–24-aastaste meeste vanuserühmas) ja oli kiire vanemates vanuserühmades (75-aastaste ning vanemate vanuserühmas). Nooremates vanuserühmades (meestel vanuses 15–24) oli haigestumus kogu vaatlusalusel perioodil madal (alla 4% aastas). Kõigis vanuserühmades ilmnis haigestumuse tõus periooditi: haigestumus oli madalaim 1970–1979 ning kõrgeim perioodil 2010–2015. Kõigis vanuserühmades (välja arvatud 15–24-aasta vanustel meestel), nii meestel kui naistel haigestumus sünnikohorditi tõusis. Olenemata sünnikohordist, haigestusid nooremad nahamelanoomi vähem kui vanemad.

Perioodil 1995–2015 diagnoositi nii meestel kui naistel melanoom peamiselt lokaalses staadiumis (73% kõigist juhtudest), naiste hulgas avastati enam juhte lokaalses staadiumis võrreldes meestega (76,2% vs 67,6%,  $p < 0,001$ ). Perioodi jooksul tõusis oluliselt ( $p < 0,05$ ) lokaalse ja kauglevikuga nahamelanoomi esinemissagedus, meestel vastavalt 6,1% (95% CI 4,8–7,4) ja 4,5% (95% CI 1,6–7,4) aastas ning naistel vastavalt 4,2% (95% CI 2,9–5,4) ja 2,7% (95% CI 0,3–5,3) aastas.

Kõige sagedasem algkolde asukoht perioodil 1983–2015 oli meestel kehatüvi (53,6% juhtudest), naistel kehatüvi (32%) ja alajäsemed (34%). Nii meestel kui naistel leiti

kehatüvele paigutuva melanoomi esmashaigestumuses kiirem tõus kui alajäsemetele paigutuva melanoomi puhul. Kehatüvel ja alajäsemetel diagnoositud melanoomi haigestumuse tõus meestel vastavalt 6,2% (95% CI 5,4–7,1) ja 3,2%, (95% CI 1,8–4,7) ning naistel vastavalt 5,8% (95% CI 5,0–6,7) ja 3,4% (95% CI 2,6–4,3).

Nahamelanoomi esmashaigestumus Eestis jätkuvalt tõuseb. Vajalik on rahvastikupõhise nahamelanoomi esmase ennetuse rakendamine, milleks on liigse päikesekiirguse vältimine. Esmane ennetus on efektiivne kui käitumist mõjutavad sekkumised viia läbi juba lapse- ja nooreas.

## 1. SISSEJUHATUS

Melanoom on melanotsüütidest ehk pigmendirakkudest lähtuv vähk, mille kõige sagedasem paige on nahk (1). Nahamelanoomi tekkel on erinevaid riskitegurid nagu näiteks keskkond, pärilikkus ja tervisekäitumine (1–4).

Võrreldes teiste vähipaikmetega on nahamelanoom küllaltki harva esinev pahaloomuline kasvaja. Igal aastal diagnoositakse umbes 200 000 nahamelanoomi esmasjuhtu üle maailma, mis on umbes 1,6% kõikidest diagnoositud vähivormide esmasjuhtudest (5).

Nahamelanoomi esmashaigestumus on aga maailmas viimastel aastakümnetel märkimisväärselt tõusnud ning on üks agressiivseimaid pahaloomulisi kasvajaid oma suure metastaseerumise potentsiaali tõttu (6–8). Nahamelanoomi pikemaajaline prognoos metastaasidega haiguse puhul on jätkuvalt halb (8). Valdav enamus kõikidest nahavähkidega seotud surmadest on tingitud melanoomist (90%) (6, 9). Samuti haigestutakse nahamelanoomi võrdlemisi varases eas võrreldes teiste vähipaikmetega, mediaan vanus haigestumisel on 55–57 aastat (1,10).

Kõige rohkem haigestutakse nahamelanoomi Põhja-Euroopas (11, 12), Põhja-Ameerikas (13, 14), Austraalias (15) ning Uus-Meremaal (16). Piirkondades nagu näiteks Aafrika ning Aasia jääb haigestumus madalamale tasemele, põhjuseks loomulik tumedam nahapigmentatsioon võrreldes kõrge haigestumusega piirkondade peamiselt heledanahalise rahvastikuga (2, 10). Võrreldes teiste Põhja-Euroopa riikidega, on Eestis nahamelanoomi esmashaigestumus madalam, kuid viimastel aastakümnetel kiiresti tõusnud (keskmiselt 4% aastas) (17, 18).

Viimastel aastakümnetel on Austraalias täheldatud mõningast melanoomi haigestumuse langust, mida seostatakse laialdaselt läbi viidud esmase ennetusprogrammide mõjuga (19). Nahamelanoomi varasele diagnoosimisele suunatud tegevuse, sõeluuringu, efektiivsuse osas veenev tõendus aga puudub (19, 20).

Käesoleva töö eesmärgiks on anda ülevaade nahamelanoomi esmashaigestumusest Eestis aastatel 1970–2015 vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ning sünnikohorditi, staadiumi ja algkolde asukoha järgi.



## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Nahamelanoom

Melanoom on melanotsüütidest ehk pigmendirakkudest lähtuv vähk. Kõige levinum melanoomi paige on nahk – umbes 90% kõikidest melanoomijuhtudest (1).

Nahamelanoom ei ole teiste vähipaikmetega võrreldes kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja – igal aastal diagnoositakse umbes 200 000 nahamelanoomi esmasjuhtu üle maailma, mis on ligikaudu 1,6% kõikidest diagnoositud vähipaikmete esmasjuhtudest (5).

Kuigi melanoom ei ole teiste vähivormidega võrreldes kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, on viimastel aastakümnetel jälgitud järjepidevat nahamelanoomi haigestumuse tõusu Euroopas (peamiselt Põhja-Euroopas) (11, 12), Põhja-Ameerikas (13, 14), Austraalias (15) ning Uus-Meremaal (16). Hinnanguliselt on haigestumuse tõus olnud erinevates riikides 3–7% aastas (10), ka Eestis on haigestumuse tõus olnud viimastel aastakümnetel keskmiselt 4% aastas (21).

Võrreldes teiste vähivormidega, mille puhul esmasjuhud diagnoositakse peamiselt pärast 65ndat eluaastat, diagnoositakse nahamelanoomi juba võrdlemisi noores eas. Diagnoosimise mediaanvanus on 55–57 aastat, mis tähendab, et pooled esmasjuhtudest diagnoositakse juba enne seda vanust (1,10).

Valdav enamus kõikidest nahavähkidega seotud surmadest on tingitud melanoomist (90%) (6, 9). Suremus on seotud melanoomi agressiivsusega ning kõrge potentsiaaliga metastaseerumiseks (6, 7). Hinnanguliselt põhjustab nahamelanoom maailmas umbes 55 000 surma igal aastal (5).

Melanoomiga patsiendi elulemus sõltub haiguse arengustaadiumist diagnoosimise (ravi) ajal. Ilma metastaasideta esmase nahamelanoomiga patsiendi 10-aastane elulemus on 75–85%. Satelliit (kuni 2 cm kaugusel esmasest koldest) ja intransiitsete (nahal 2 cm kaugusel esmasest koldest ning esimese algkoldega seotud lümfisõlme vahel) metastaasidega patsientide 10-aastane elulemus on 30–50%, 30–70% patsientidel, kellel on lümfisõlmede mikrometastaasid ning 20–40% nendel patsientidel, kellel on kliiniliselt tuvastatud metastaasid regionaalsetes lümfisõlmedes (6). Kaugmetastaasidega patsientidel on kõige halvem prognoos. Üheaastane elulemus on 33–62%, sõltuvalt metastaaside asukohast. Parem prognoos on patsientidel kaugmetastaasidega nahas, nahaaluskoos või algkoldest kaugemal asetsevates lümfisõlmedes. Teiste kaugmetastaasidega, nagu näiteks kopsus, on prognoos oluliselt halvem (22).

Meeste ja naiste haigestumuse osakaal varieerub riikide lõikes (10, 23, 24). Kõrgema haigestumusega riikides, nagu näiteks Austraalia ja Ameerika Ühendriigid, on meeste hulgas nahamelanoomi esmahaigestumus kõrgem, kui naistel (10, 23). Madalama haigestumusega riikides, nagu näiteks Suurbritannias, haigestuvad naised rohkem, kui mehed (10, 23). Eesti kuulub samuti viimaste riikide hulka – naised haigestuvad nahamelanoomi sagedamini, kui mehed (21, 23).

Nahamelanoomi algkolde anatoomiline piirkond varieerub sooti. Meestel diagnoositakse kõige enam melanoomidest kehatüvel, peamiselt seljal. Naistel diagnoositakse aga nahamelanoomi kõige enam alajäsematel, peamiselt säärtel. Muudes keha piirkondades esineb nahamelanoomi meestel ja naistel peaaegu võrdselt (10, 24, 25). Eestis samuti diagnoositakse melanoomi meestel kõige rohkem kehatüvel ning naistel kehatüvel ja alajäsematel (21).

Viimastel aastatel on sagenenud õhmate, vähem invasiivsete ning lokaliseeritud melanoomijuhtude haigestumus (10, 26). Umbes 80% melanoomidest diagnoositakse lokaalses staadiumis (14, 27, 28). Sellist muutust on täheldatud Kesk-Euroopas (26), Ameerika Ühendriikides (14), Austraalias ning Uus-Meremaal (29). Hinnanguliselt on selline muutus põhjustatud nahamelanoomi varasemast avastamisest, mida seostatakse elanikkonna suurenenud teadlikkusega, samuti diagnoosimise täpsemaks muutumisega (10, 26, 30).

## **2.2. Riskitegurid**

### **2.2.1. Keskkonna tegurid**

Ultraviolettkiirgus (UV-kiirgus) on kõige rohkem uuritud väline riskitegur nahamelanoomi tekkes. Täpne bioloogiline mehhanism nahamelanoomi tekkeks seoses UV-kiirgusega on keeruline ning mitte nii selge, kui teiste nahavähkide puhul (2, 10, 31). Nii vahelduv, intensiivne UV-kiirgusele eksponeeritus (nt päikesepõletus), kui ka krooniline (igapäevane), kumulatiivne (eluaegne) päikesekiirguse kogus omavad rolli melanoomi tekkes ja arengus (31). Katsetes on tõestatud pärilikkuse informatsiooni säilitava aine, desoksüribonukleiinhappe (ingl *desoxyribonucleic acid*, DNA), kahjustumine kokkupuutel UV-kiirgusega (2, 24).

Päikesest saadava UV-kiirgusega seotud nahamelanoomi tekkeriski kirjeldav metaanalüüs (31) tõi välja nõrga seose päikesest saadava kumulatiivse UV-kiirguse ning nahamelanoomi haigestumuse riski vahel (ingl *relative risk*,  $RR = 1,34$ ; 95% CI 1,02–1,77). Tugevamad olid seosed vahelduvale UV-kiirgusele eksponeerituse ning nahamelanoomi haigestumuse riski vahel ( $RR = 1,61$ ; 95% CI 1,31–1,99) ja päikesepõletuste ning naha-

melanoomi haigestumuse riski vahel ( $RR = 2,03$ ;  $95\% CI 1,73-2,37$ ). Autorid leidsid, et päikesepõletuste risk on kõrgem suurematel laiuskraadidel elavatel heledanahalistel inimestel ning see on seostatav vahelduva päikesele eksponeeritusega (31).

Eraldi analüüsi tulemusena leiti tugev seos ka lapsea päikesepõletuste ja nahamelanoomi haigestumuse riski vahel ( $RR = 2,24$ ;  $95\% CI 1,73-2,89$ ). Analüüsis leiti kroonilisele UV-kiirgusele eksponeerituse nõrk kaitsev toime ( $RR = 0,95$ ;  $95\% CI 0,87-1,04$ ), kuid see seos ei olnud statistiliselt oluline. Meta-analüüsi autorid rõhutasid, et on ebatõenäoline, et ametiga seotud krooniline päikesekiirgusele eksponeeritus kaitseks nahamelanoomi haigestumise eest (31).

Solaariumite kasutamine on samuti seotud nahamelanoomi tekkega, sest solaariumid tekitavad sarnaselt looduslikule UV-kiirgusele naharakkude DNA-s kahjustusi. Sageli kiirgavad solaariumid 10–15 korda rohkem UV-kiirgust võrreldes päikesega (4). Hiljuti avaldatud meta-analüüsi (32) tulemuste kohaselt tõstab elu jooksul solaariumi kasutamine melanoomi riski ( $RR = 1,20$ ;  $95\% CI 1,08-1,34$ ), kusjuures eriti tugeva mõjuga on solaariumi kasutamine noores eas (esmakordne kasutus enne 35. eluaastat:  $RR = 1,87$ ;  $95\% CI 1,41-2,48$ ) (32). Alates 2009. aastast on solaariumid klassifitseeritud kantserogeenide alla koos tubaka ja asbestiga (33). Sellest lähtuvalt on solaariumi kasutamine täielikult keelatud või on keelatud kasutada alla 18-aastastel isikutel mitmetes Euroopa riikides, Ameerika Ühendriikides, Austraalias ning Brasiilias (4, 34, 35). Eestis läks uus rahvatervise seaduse eelnõu koos-kõlastusringile, millega keelatakse samuti solaariumiteenuste osutamine alaealistele (36).

### 2.2.2. Geneetilised tegurid

Geneetilised tegurid, nagu rass ja naha fenotüüp, on seotud riskiga haigestuda nahamelanoomi (1, 37). Nahamelanoomi esinemissagedus on tugevalt seotud naha, juuste ja silmade värviga. Peamiselt esineb nahamelanoom heledate juuste ning silmadega heledanahalistel inimestel (2, 10, 37). Välja võib tuua kaks kõrge riskiga gruppi. Esiteks heledanahalised isikud, kellel on punased või blondid juuksed ning rohkelt tedretähne. Teiseks isikud, kellel on tumedamad juuksed ja nahk, ning rohkelt sünnimärke. Heleda silmavärviga (nt sinised) isikuid on seostatud suurema riskiga, kui tumepruunide silmadega isikud ( $RR = 1,47$ ;  $95\% CI 1,28-1,69$ ) (2, 37).

Tumedama nahapigmentatsiooniga rahvastikul Aafrikas ning Aasias jääb haigestumus madalale tasemele (2, 10). GLOBOCAN 2012 (Globaalne vähktõvest põhjustatud haiguskoormuse uuring, ingl *Global Burden of Cancer Study*) hinnangul oli standarditud

haigestumuskindajad Aafrikas meestel 0,9 ja naistel 1,1 ning Aasias meestel 0,5 ja naistel 0,4 juhtu 100 000 kohta (5). Põhjuseks on loomuliku nahapigmenti kaitsev toime päikesevalguse (UV-kiirguse) suhtes (2). Kuigi tumedanahalistel isikutel esineb nahamelanoomi harvem, on nende seas prognoos halvem ja suurem kõrgem seoses sagedase haiguse avastamisega hilisemas staadiumis (38, 39).

Perekonnas varem esinenud nahamelanoom tõstab riski haigestuda kahekordseks (28). Gandini et al (37) meta-analüüsi tulemus kinnitas, et perekonnas varem esinenud nahamelanoom tõstab riski haigestuda peaaegu kahekordseks ( $RR = 1,74$ ;  $95\% CI 1,41-2,14$ ). Hinnanguliselt umbes 10% melanoomidest on perekondliku päritoluga (1,37). Osa melanoomi juhtudest on seotud spetsiifiliste sündroomidega, nagu näiteks FAMMM sündroomiga – perekondliku ebatüüpiliste sünnimärkide ja melanoomi sündroomiga (ingl *Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome*). Selle sündroomiga isikutel on palju ja varieeruvaid sünnimärke, millel on suurenenud risk muutuda pahaloomuliseks, mistõttu on neil isikutel terveks eluks tõusnud nahamelanoomi risk (1, 40).

Harvaesineva geneetilise haiguse pigmentkserodermaga (ingl *Xeroderma pigmentosum*) isikutel tekivad sageli eluaja jooksul nahamelanoomid. Melanoomide tekkepõhjuseks on rakkude parandamismehhanismide suutmatus eemaldada UV-kiirgusega kokkupuutel tekkinud DNA kahjustusi (1, 41). Nahamelanoomi diagnoosimise mediaanvanus pigmentkserodermaga patsientidel on 22 aastat. Võrreldes üldpopulatsiooniga on alla 20-aastastel pigmentkserodermaga patsientidel nahamelanoomi tekkerisk 2000 kordne (41).

Märkimisväärne hulk (30–40% juhtudest) pärilikest nahamelanoomidest on seotud päritud mutatsioonidega kahes kõrge riskiga geenis. Nendeks on tsükliin-sõltuva kinaasi inhibiitor 2A (CDKN2A, ingl *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) ja tsükliin-sõltuv kinaas 4 (CDK4, ingl *cyclin-dependent kinase 4*) (28). Kõrge riskiga CDKN2A geeni mutatsioon on seotud kahe proteiiniga – p16<sup>INK4a</sup> ja p14<sup>ARF</sup>. Samuti on seotud p16 proteiiniga harvemini esineva CDK4 geeni mutatsioonid. Nimetatud proteiinid osalevad rakutsükli regulatsioonis, nendega seotud geenide mutatsioonid tõstavad melanoomi riski (40, 42). Kirjeldatud on ka kõrget riski seoses retinoblastoomi geeniga (RB1, ingl *retinoblastoma gene*), mis põhjustab retinoblastoomi ehk silma võrkkesta pahaloomulist kasvajat lapseas. Päriliku retinoblastoomiga isikutel, kes elama jäävad, on 4–80 korda kõrgem nahamelanoomi tekkerisk terveks eluks (42). Mõõduka riskiga melanokortiin-1 retseptor (MC1R, ingl *melano-cortin-1 receptor*) on geen, mis reguleerib naha värvi. MC1R geeni kandvad isikud on tavaliselt punaste juustega ning heleda nahatüübiga. Kuna neid tunnuseid seostatakse nahamelanoomi tekke kõrgenenud riskiga, on MC1R kandjatel samuti kõrgem nahamelanoomi tekkerisk (40, 42).

### 2.2.3. Muud tegurid

Eelneva melanoomi diagnoosi olemasolu on oluline uue nahamelanoomi tekke riskitegur (43, 44). Kanadas tehtud uuringus leiti, et eelneva nahamelanoomi esinemisel on tugev seos uue nahamelanoomi tekkeks (tegelike ja eeldatavate juhtude suhe, ingl *observed to expected ratio*,  $O/E = 15,1$ ;  $95\% CI 13,0-17,6$ ) (45). Esmase *in situ* (preinvasiivse) nahamelanoomi diagnoosiga isikutel on kõige sagedamini esinev teine primaarne pahaloomuline kasvaja nahamelanoom (standarditud haigestumuskordaja, SHK = 8,1;  $95\% CI 7,7-8,6$ ) (44).

Samuti eelneva mitte-melanoom nahavähi esinemist on täheldatud nahamelanoomi riskitegurina (28). Ameerikas tehtud uuringu tulemused näitasid, et eelnevat mitte-melanoom nahavähi esinemist seostatakse kõrgeenenud nahamelanoomi riskiga nii meestel ( $RR = 1,99$ ;  $95\% CI 1,63-2,43$ ) kui naistel ( $RR = 2,58$ ;  $95\% CI 2,34-2,98$ ) (46). Kanadas tehtud uuringus leiti sarnaselt Ameerikas tehtud uuringule seos eelneva mitte-melanoom nahavähi esinemise ja nahamelanoomi tekkeriski vahel ( $O/E = 3,6$ ;  $95\% CI 3,3-3,9$ ) (45).

Organsiirdamisel organi saajal on immuunsupressiivse ravi tõttu kõrgeenenud erinevate vähkide tekkerisk. Meta-analüüsi tulemuste kohaselt on organsiirdamisel organi saajatel suurenenud melanoomi tekkerisk ( $RR = 2,71$ ;  $95\% CI 2,23-2,30$ ) (47). Mitmed uuringud on näidanud 2–8 kordset melanoomi ja 10–250 kordset mitte-melanoom nahakasvaja tekkimise riski tõusu võrreldes isikutega, kelle organismi immuunreaktsioon on normaalne (48, 49). Kahes kirjanduse ülevaates leiti, et melanoomi diagnoos enne siirdamist ei tõsta uue melanoomi tekkimise riski. Mõlema ülevaate autorite arvates on antud teema kohta liiga vähe uuringuid (48, 49).

Nahamelanoomi tekkimine seoses doonororganiga on väga harv. Hinnanguliselt on 1,3% risk, et doonoril oli eelnevalt märkamatuks jäänud vähk ning selle ülekandumise risk doonororgani saajale on 0,2%. Nahamelanoom aga on kõige enam ülekantav vähk seoses märkamatuks jäänud kaugmetastaaside olemasoluga siirdatavas koes. Hinnanguliselt on sellisel juhul melanoomi ülekandumise risk 50–100%. Antud teemal on avaldatud vähe andmeid, kuid avaldatud artiklite tulemustest 44-st doonororgani saajast 35-l (79%) arenes melanoom ning 23 (65%) surid kaugele arenenud melanoomi tõttu (48).

Sarnaselt organsiirdamisel organi saajaga on inimese immuunpuudulikkuse viirusest (ingl *human immunodeficiency virus*, HIV) nakatunud isikutel leitud suur (1,5–2-kordne) risk haigestuda vähki, sealhulgas nahamelanoomi ( $RR = 2,6$ ;  $95\% CI 1,9-3,6$ ) (49).

### 2.3. Diagnoosimine ja ravi

Võrreldes teiste vähkidega ei ole melanoom kõige sagedamini esinev kasvaja, mistõttu esmatasandi arstiabi osutajatel (perearstidel) on piiratud võimalused nahamelanoomi diagnoosimise oskuste arendamiseks. Selle tõttu on soovitatav melanoomi kahtluse korral saata patsiendid spetsialisti (dermatoloog, onkoloog) vastuvõtule (3).

Melanoomi visuaalsel hindamisel kasutatakse ABCDE kriteeriume. Hinnatakse kolde A – asümmeetriat (ingl *asymmetry*), B – ebakorrapärast serva (ingl *border*), C – varieeruvust värvis (ingl *colour*), D – diameetrit (ingl *diameter*), E – kiiret või hiljutist muutust (ingl *evolution*) (6, 50). Visuaalsele hindamisele täpsuse lisamiseks kasutatakse uuemat meetodit – dermatoskoopiat ehk epiluminesentsmikroskoopiat. Võrreldes visuaalse hindamisega on see meetod oskuslikul kasutamisel tundlikum ning spetsiifilisem, mistõttu on võimalik melanoome avastada varasemas staadiumis (30, 51). Dermatoskoopias hinnatakse melanoomispetsiifiliste tunnuste olemasolu, nagu atüüpiline pigmentatsioon, ebakorrapärased pruunid ja mustad täpid/gloobulid ning mitmevärvilised asümmeetriliselt jaotunud triibud ja pigmentatsioon. Invasiivse melanoomi puhul võivad lisaks olla nähtavad sinakas-valkjad alad ning mitmekujulised veresooned (6, 30).

Pärast kahtlase kolde eemaldamist täpsustatakse diagnoos histoloogilisel uuringul. Histoloogilisel uuringul määratakse melanoomi histoloogiline tüüp (pindmiselt leviv melanoom, nodulaarne melanoom, lentiginoommelanoom, akraalne lentiginoommelanoom), hinnatakse melanoomi paksust (Breslow indeks – kui sügaval millimeetrites on nahamelanoomi kasvaja rakud), haavandumist, mitooside (rakujagunemiste) arvu ning määratletakse haiguse staadium (3, 6).

Melanoomi staadiumi määramisel hinnatakse melanoomi paksust, haavandumist, mitooside arvu, regionaalsetes lümfisõlmedes metastaaside esinemist ning kaugmetastaaside olemasolu (tabel 1) (6, 22). Ameerika vähi-ühendkomitee (ingl *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) andis 2009. aastal välja melanoomi klassifitseerimise ning staadiumi määramise 7. väljaande (22). Lokaalselt levinud melanoomi (I ja II staadium) puhul regionaalsete lümfisõlmede metastaasid ning kaugmetastaasid puuduvad. Regionaalselt levinud melanoomil (III staadium) on metastaasid regionaalsetes lümfisõlmedes, kuid kaugmetastaasid puuduvad. Kauglevikuga melanoomi (IV staadium) puhused kaugmetastaasid võivad esineda erinevates kombinatsioonides nahal, nahaaluskoos, kauglümfisõlmedes, kopsudes, luudes, ajus ja mujal (6, 22).

**Tabel 1. Melanoomi staadiumi määramine (6)**

Stadium	Primaarne tuumor (pT)	Regionaalsete lümfisõlmede metastaasid (N)	Kaugmetastaasid (M)
0	<i>In situ</i> tuumor	Puuduvad	Puuduvad
IA	≤1,0 mm, mitte-haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
IB	≤1,0 mm, haavandunud või mitooside arv $\geq 1/\text{mm}^2$	Puuduvad	Puuduvad
	1,01–2,0 mm, mitte-haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
IIA	1,01–2,0 mm, haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
	2,01–4,0 mm, mitte-haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
IIB	2,01–4,0 mm, haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
	>4,0 mm, mitte-haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
IIC	>4,0 mm, haavandunud	Puuduvad	Puuduvad
IIIA	Erinev tuumori paksus, mitte-haavandunud	Mikrometastaasid	Puuduvad
IIIB	Erinev tuumori paksus, haavandunud	Mikrometastaasid	Puuduvad
	Erinev tuumori paksus, mitte-haavandunud	Kuni 3 makrometastaasi	Puuduvad
	Erinev tuumori paksus ± haavandumine	Puuduvad, kuid on satelliit- ja/või intransiitsed metastaasid	Puuduvad
IIIC	Erinev tuumori paksus, haavandunud	Kuni 3 makrometastaasi	Puuduvad
	Erinev tuumori paksus ± haavandumine	4 või enam makrometastaasi või lümfisõlmede haaratus, laienemine väljaspoole kapslit või satelliit- ja/või intransiitsed metastaasid koos lümfisõlmede haaratusega	Puuduvad
IV			Kaugmetastaasid

Lümfisõlmede haaratuse hindamiseks kasutatakse valvur-lümfisõlme biopsiat (ingl *sentinel lymph node biopsy*, SLNB), millega tehakse kindlaks esimene melanoomiga seotud lümfisõlm. Teise võimalusena kasutatakse peennõela biopsia ehk aspiratsioonibiopsia (ingl *fine needle aspiration cytology*, FNAC) võtmist kahtlastest lümfisõlmedest (3).

Nii lokaalselt kui regionaalselt levinud melanoomi esmaseks raviks on kirurgiline eemaldamine. *In situ* melanoomi puhul haigus muud ravi ei vaja. Regionaalsete lümfisõlmede haaratusega soovitatakse kaaluda lisaks lümfisõlmede eemaldamist. Samuti eemaldatakse nahametastaasid peamiselt kirurgiliselt. Kui koldeid on palju või need on suured, soovitatakse lisaks kaaluda süsteemset ravi. Kaugmetastaaside kirurgiline eemaldamine on üks ravivõimalustest (6, 52).

Adjuvantravi (täiendav ravi lisaks kirurgiale) pakutakse peamiselt patsientidele, kellel on kõrge mikroskoopiliste meta-staaside tekke risk. Raviotsus tuleb patsiendiga läbi arutada, sest praegused ravivõimalused on seotud kõrge toksilisusega, mis vähendavad märkimisväärselt elukvaliteeti (3,6). Seni ei ole avaldatud veenvaid tõendeid elulemuse paranemise kohta adjuvantse ravi teostamisel mela-noomiga patsientidel (52).

Süsteemne ravi on peamiselt näidustatud mitteopereeritavate regionaalsete metastaaside ning kaugmetastaaside puhul. Süsteemse ravi eesmärkideks on elulemust pikendada ning vähendada tuumori suurust või kaasnevaid sümptomeid (6). Süsteemsetest ravivõimalustest on kasutusel sihtmärkravimid, tsütostaatikumid (kemoteraapia) ning ka bioloogilised (immunoloogilised) ravimid (6, 53). Uuemate sihtmärgistatud ning immunoloogiliste ravimite puhul on täheldatud elulemuse paranemist (54, 55). Võimalikest tsütostaatikumidest ainult mõnede puhul on täheldatud melanoomi puhul tuumori reageerimist, kuid olulist elulemuse paranemist ei ole täheldatud (6, 52). Teostatakse kliinilisi uuringuid vaktsiinide väljaarendamiseks, kuid seni ei ole need olnud edukad (3, 6).

Esmasele nahamelanoomile kasutatakse harva kiiritusravi. Peamiselt kasutatakse väliskiiritusravi võimalusi palliatiivse ravi tegemiseks kaugemale arenenenud melanoomiga patsientidel, näiteks luu- ja ajumetastaaside puhul (6, 52). Metastaatilise melanoomi puhul on oluliseks ravi osaks sümptomkontroll (valuravi) ning psühhosotsiaalne toetus (3).

Ravitud patsientidele õpetatakse oma naha kontrollimist ning soovitakse regulaarset kontrolli spetsialisti juures (vastavalt haiguse staadiumile). Regulaarsed kontrollid võiksid toimuda esimese kolme aasta jooksul iga kolme kuu tagant, pärast seda iga kuue kuu tagant (3). Esimesed 5 aastat pärast kirurgilist melanoomi eemaldamist on kriitilised, sest on leitud, et 90% kõikidest metastaasidest tekivad selle ajaperioodi jooksul (6).

## **2.4. Ennetus ja kontroll**

Kõige olulisemaks ja efektiivsemaks melanoomi ennetusmeetodiks on liigse UV-kiirgusele eksponeerituse ja sealhulgas päikesepõletuste vältimine, eriti lapse- ja noorukieas (3, 56). Melanoomi ennetamiseks soovitakse noortele täiskasvanutele, teismelistele, lastele ning lastevanematele läbi viia käitumuslik nõustamine, kuidas vähendada UV-kiirgusele eksponeeritust (19). Päikesekiirguse eest kaitsmiseks on vajalik laia spektriga päikesekaitsekreem (päikesekaitsefaktor 15 või rohkem), mütsi, päikesepillide ja päikese eest kaitsvate riiete kandmine, sealjuures päikese vältimine keskpäeval (hommikul kella kümnest kuni kella neljani pärastlõunal) (19). Kunstliku UV-kiirgusega kokkupuudet solaariumites tuleb vältida täielikult (19, 32).



Heledanahalised isikud, punaste või heledate juustega, kelle nahk läheb päikese käes kergesti punaseks, kellel on rohkelt sünnimärke ning perekonna ajaloos esinenud melanoomi, peavad piirama päikese käes viibimist kogu elu vältel (3). Oluline roll on ka teadlikkuse tõstmisel, sh melanoomi ennetamise kampaaniatel, mis õpetavad inimesi, kuidas „ohutult“ päikese käes viibida, sest lisaks negatiivsele mõjule on UV-kiirgusel ka positiivne mõju – väljas päikese käes viibimine on oluline organismis D-vitamiini tekkimiseks (20).

Varajane melanoomi avastamine ning diagnoosimine on otseselt seoses parema prognoosiga, ravitulemusega (20, 56) ning väiksemate ravikuludega (2, 57). Kõrge riskiga isikuid tuleks õpetada jälgima muutusi oma nahal ning julgustama oma nahka regulaarselt kord kuus kontrollima (3, 20). ABCDE kriteeriumeid (6, 50) järgides on võimalik avastada melanoomi patsiendil endal, lähedastel, perearstidel ning dermatoloogidel (20).

Melanoomi varajaseks avastamiseks soovitatakse kõrge riskiga pärilikku tüüpi melanoomidega patsientide regulaarset skriiningut iga 6–12 kuu tagant (20).

## **2.5. Haigestumus**

### **2.5.1. Haigestumus maailmas**

Nahamelanoomi esmahaigestumuse tõusu on vaadeldud viimastel aastakümnetel kogu maailmas, peamiselt heledanahalistel isikutel (10). GLOBOCAN 2000 hinnangul haigestus maailmas nahamelanoomi kokku 132 600 inimest (58), GLOBOCAN 2008 hinnangul oli melanoomi esmahaigestunute arv maailmas tõusnud 197 000 inimeseni (59) ning GLOBOCAN 2012 hinnangul haigestus maailmas nahamelanoomi kokku juba 232 100 inimest, mis on peaaegu poole rohkem võrreldes 2000. aasta hinnanguga (5).

Viimastel kümnenditel suurenenud nahamelanoomi esmahaigestumus maailmas on kirjeldatud eelkõige Austraalias (15), Uus-Meremaal (16) ning Põhja-Ameerikas (13,14). Neile järgneb Euroopa, kus peamiselt on suurenenud esmahaigestumus Põhja-Euroopas Skandinaaviamaades (11, 12).

Vanusele standarditud haigestumuskordaja GLOBOCAN 2012 hinnangul oli kõige kõrgem Austraalias ja Uus-Meremaal – meestel 40,3 ja naistel 30,5 juhtu 100 000 inimese kohta. Teisel kohal on Põhja-Ameerika (SHK meestel 16,1 ja naistel 12,2) ning neile järgneb Põhja-Euroopa (meestel 14,0 ja naistel 15,4). Tumedama nahapigmentatsiooniga rahvastikul Kagu-Aasias ja Lõuna-Kesk Aasias oli kõige madalam esmahaigestumus (SHK alla 0,5 juhu 100 000 kohta nii meestel kui naistel) (5).

### **2.5.2. Haigestumus Euroopas**

Võrreldes nahamelanoomi haigestumuses esikohal olevate riikidega, nagu Austraalia ning Uus-Meremaa, on esmashaigestumus Euroopas madalam, kuid on samuti kirjeldatud kolmekuni neljakordset tõusu viimastel kümnenditel ning hinnanguliselt on samasugust haigestumuse tõusu oodata veel järgmised aastakümned (10). Kõige kõrgemad esmashaigestumuse näitajad Euroopas on Skandinaaviamaades, märkimisväärne tõus on ka Kesk- ja Lõuna-Euroopas. Vahemere maades olid kõige madalamad haigestumusmäärad, võimalikuks põhjuseks tumedam nahapigmentatsioon rahvastikus (2, 10).

2012. aastal diagnoositi Euroopas hinnanguliselt kokku 3,45 miljonit vähijuhtu, nendest umbes 100 000 nahamelanoomi esmasjuhtu. Euroopas vanusele standarditud nahamelanoomi hinnanguline esmashaigestumuskordaja oli 2012. aastal meestel 11,4 ning naistel 11,0 juhtu 100 000 inimese kohta. Kõige kõrgemad esmashaigestumuskordajad olid Põhja-Euroopas (SHK meestel 19,1 ja naistel 19,4), järgnesid Lääne-Euroopa (meestel 15,4 ja naistel 15,8), Lõuna-Euroopa (meestel 10,1 ja naistel 10,0) ning Kesk- ja Ida-Euroopa (meestel 6,1 ja naistel 6,0) (17).

GLOBOCAN 2012 hinnangul olid Põhja-Euroopas kõige kõrgemad standarditud haigestumuskordajad Norras (SHK meestel 26,6 ja naistel 24,8), Taanis (meestel 22,0 ja naistel 26,6) ja Rootsis (meestel ja naistel 24,1). Lääne-Euroopas kõige kõrgemad haigestumuskordajad Šveitsis (meestel 26,8 ja naistel 25,4) ning Madalmaades (meestel 22,5 ning naistel 26,5). Lõuna-Euroopas kõige kõrgem haigestumuskordaja Sloveenias (meestel 21,2 ja naistel 20,5). Kesk- ja Ida-Euroopas kõige kõrgem haigestumuskordaja Tšehhis (meestel 19,1 ning naistel 15,3) (17).

Hinnanguliselt kõige madalamad standarditud haigestumuskordajad 100 000 inimese kohta olid 2012. aastal Lõuna-Euroopas, peamiselt Vahemere maades: Albaanias (SHK meestel 1,5 ja naistel 1,1), Bosnia ja Hertsegoviinas (meestel 2,7 ja naistel 2,3), Moldovas (meestel 3,4 ja naistel 3,0) ning Kreekas (meestel 3,8 ja naistel 2,6) (17).

### **2.5.3. Haigestumus Eestis**

Viimastel aastakümnetel on Eestis jälgitud nahamelanoomi esmashaigestumuse kiiret tõusu. Viimase 20 aasta jooksul on esmashaigestumus tõusnud 4% aastas (18, 21). Kuigi haigestumuse tõus Eestis on olnud kiire, on standarditud haigestumuskordajad (meestel 8,9 ja naistel 10,7 juhtu 100 000 inimese kohta) ligikaudu kaks korda madalamad võrreldes teiste Põhja-Euroopa riikidega, kus on kõrgeim nahamelanoomi haigestumus Euroopas (17).

## **2.6. Suremus**

### **2.6.1. Suremus maailmas**

GLOBOCAN 2012 hinnangul registreeriti kokku umbes 8,2 miljonit vähisurma. Nendest umbes 55 000 (0,7%) olid nahamelanoomist tingitud surmad (5). Nahamelanoomi suremus on hakanud stabiliseeruma peamiselt noorte seas kõrge haigestumusega riikides, nagu näiteks Austraalias ja Ameerika Ühendriigid (10, 12, 20). Kuigi nagu standarditud haigestumuskordajad, on kõige kõrgemad standarditud suremuskordajad (SSK) 100 000 inimese kohta Austraalias ning Uus-Meremaal (meestel 5,9 ja naistel 2,4). Järgnevad Põhja-Ameerika (SSK meestel 2,6 ja naistel 1,2) ning Põhja-Euroopa (SSK meestel 2,5 ja naistel 1,6). Enamikus hinnagus väljatoodud piirkondades on meeste suremuskordajad kõrgemad võrreldes naistega. Arenenud regioonides (arenenud piirkondadeks/riikideks määratletakse siinkohal Põhja-Ameerika, Euroopa, Austraalia/Uus-Meremaa ja Jaapan – ülejäänud piirkonnad/riigid on arengumaad (5)) on nahamelanoomi standarditud suremuskordajad kõrgemad (meestel 2,0 ja naistel 1,2), kui arengumaades (meestel 0,4 ja naistel 0,3) (5).

Võrreldes enim diagnoositud vähkidega maailmas jääb nahamelanoomi suremus suhteliselt madalale tasemele – vanusele standarditud suremuskordaja maailmas on meestel 0,9 ning naistel 0,6 100 000 inimese kohta. Võrdluseks võib tuua arenenud regioonides meestel enim diagnoositud eesnäärme kasvaja, mille vanusele standarditud suremuskordaja on 10,0 ning arengumaades enim diagnoositud kopsu kasvajate vanusele standarditud suremuskordaja 27,2 juhtu 100 000 inimese kohta. Naistel enim diagnoositud rinnanäärme pahaloomulise kasvaja vanusele standarditud suremuskordaja maailmas on 12,9 juhtu 100 000 inimese kohta (5).

### **2.6.2. Suremus Euroopas**

2012. aastal registreeriti Euroopas 1,75 miljonit vähist põhjustatud surmajuhtu. Nendest umbes 22 000 (1,3%) olid põhjustatud nahamelanoomist (17). Euroopas eraldi on samuti meestel suurem suremus võrreldes naistega, eranditult kõikides välja toodud riikides (17). Kõige kõrgemad standarditud suremuskordajad olid Põhja-Euroopas (meestel 3,7 ja naistel 2,2), järgnevad Lääne-Euroopa (meestel 2,9 ja naistel 1,8), Kesk- ja Ida-Euroopa (meestel 2,7 ning naistel 1,9) ning Lõuna-Euroopa (meestel 2,3 ning naistel 1,4) (17).

Põhja-Euroopas kõige kõrgemad standarditud suremuskordajad on Norras (meestel 7,0 ja naistel 3,5) ning Rootsis (meestel 5,1 ja naistel 3,1). Lääne-Euroopas kõige kõrgemad

standarditud suremuskordajad Šveitsis (meestel 4,9 ja naistel 2,4), Madalmaades (meestel 4,5 ja naistel 3,4) ning Austrias (meestel 4,1 ja naistel 1,9). Kesk- ja Ida-Euroopas kõige kõrgemad standarditud suremuskordajad Slovakkias (meestel 3,9 ja naistel 2,4), Poolas (meestel 3,5 ja naistel 2,3) ning Ungaris (meestel 3,4 ja naistel 1,9). Lõuna-Euroopas kõige kõrgemad suremuskordajad Sloveenias (meestel 4,5 ja naistel 4,3), Horvaatias (meestel 4,2 ja naistel 2,7) ning Serbias (meestel 4,0 ja naistel 2,0) (17).

Sarnaselt haigestumusega on Lõuna-Euroopa riikides, peamiselt Vahemeremaades kõige madalam nahamelanoomi suremus (SSK 100 000 inimese kohta alla kahe). Kõige madalam standarditud suremuskordaja Albaanias (meestel 0,9 ning naistel 0,6) (17).

### **2.6.3. Suremus Eestis**

Võrreldes Euroopa üldise nahamelanoomi suremusega (SSK meestel 2,8 ning naistel 1,8) on Eestis suremusnäitajad nahamelanoomi pigem kõrgemate suremuskordajatega riikide seas (meestel 4,1 ning naistel 2,4) (17). Kui nahamelanoomi puhul esmashaigestumus (aastatel 1994–2013) suurenes keskmiselt 4% aastas, siis suremus (aastatel 1994–2014) oluliselt ei muutunud ( $APC = 0,8$ ;  $95\% CI -1,6-3,2$ ) (18).

Teadaolevalt ei ole seni Eestis nahamelanoomi suremust eraldi uuritud.

### **3. EESMÄRGID**

Magistritöö põhieesmärk oli kirjeldada nahamelanoomi esmashaigestumust Eestis aastatel 1970–2015.

Alaesmärgid olid:

1. Kirjeldada nahamelanoomi esmashaigestumust vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ning sünnikohorditi.
2. Kirjeldada nahamelanoomi esmashaigestumust staadiumi ja algkolde asukoha järgi.

## 4. MATERJAL JA METOODIKA

### Andmestiku kirjeldus

Magistritöö analüüsiks kasutati Eesti Vähiregistri andmeid nahamelanoomi esmasjuhtude kohta (valiku aluseks oli RHK-10 (ingl ICD-10) rahvusvaheline haiguste ja terviseiga seotud probleemide statistiline klassifikatsioon, naha pahaloomulise melanoomi (C43) viiekohalise diagnoosi koodi alamjaotised: C43.0–C43.9). Andmete saamiseks esitati Eesti Vähiregistrile päring 1968–2015 registreeritud nahamelanoomi esmasjuhtude kohta.

Vähiregistrist saadud ning analüüsis kasutatud andmete koosseis:

- 1) registri isikunumber (umbisikuline);
- 2) sugu (mees, naine);
- 3) sünniaeg (sünniaasta, kuu, kuupäev);
- 4) RHK-10 kood (naha pahaloomuline melanoom: C43.0–C43.9);
- 5) diagnoosi aeg (diagnoosimise aasta, kuu, kuupäev);
- 6) levik diagnoosimisel (lokaalne; metastaseerunud ainult regionaalsetesse lümfisõlmedesse; levik naaberorganitesse, kaugmetastaasid; kauglearenenud protsess, täpsed andmed puuduvad; määratlemata).

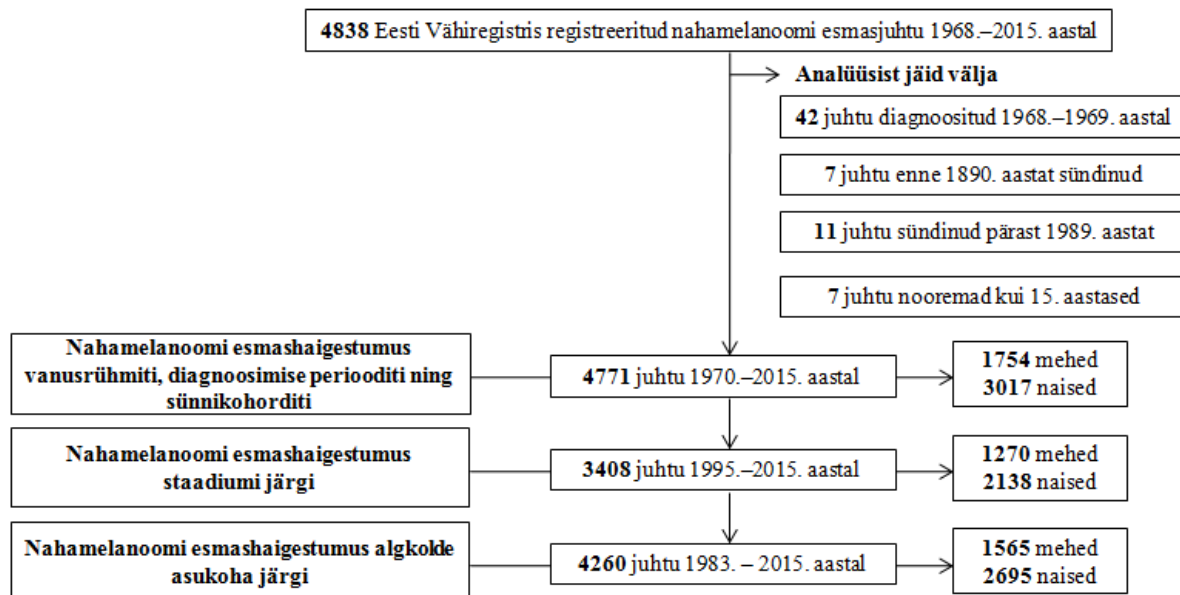
„Isikuandmete kaitse seaduse” §16, lõike 1 järgi võib andmesubjekti nõusolekuta teadusuuringu või riikliku statistika vajadusteks töödelda andmesubjekti kohta käivaid andmeid üksnes kodeeritud kujul (60). Vähiregistrist saadud registri isikunumber oli esitatud kodeeritud kujul (isikut tuvastada võimaldavate tunnusteta) tagasikodeerimise võimaluseta. Sellel põhjusel ei taotletud Andmekaitse Inspektsiooni luba delikaatsete isikuandmete käitlemiseks.

### Analüütilise andmebaasi koostamine

Analüüsis kasutati aastatel 1970–2015 diagnoositud esmasjuhtude andmeid. Analüüsi teostamiseks tunnuseid rühmitati (vanuserühmade, diagnoosimise perioodide, sünnikohortide moodustamine) ning loodi uusi tunnuseid (staadium, algkolde asukoht).

Analüüsist jäeti välja alla 15-aastased isikud, enne 1890. ja pärast 1989. aastat sündinud isikud ning aastatel 1968–1969 diagnoositud esmasjuhud registreeritud juhtude väikese arvu tõttu (joonis 1). Alkolde asukoha kirjeldamisel jäeti välja enne 1983. aastat registreeritud juhud, sest peamiselt (474 juhul 511 juhust) oli sel perioodil alkolde asukohaks märgitud

täpsustamata nahamelanoom (C43.9). Staadiumi kirjeldamist alustati 1995. aastast, mil alustati hetkel kehtiva klassifikatsiooni alusel staadiumi registreerimisega Vähiregistris. Staadiumi kirjeldamisel jäeti sisse kõik alates 1995. aastast diagnoositud juhud, kaasaarvatud surmatunnistuse juhud ja lahangudiagnoosid.



**Joonis 1.** Andmevoodiagramm. Eestis aastatel 1970–2015 nahamelanoomi esmashaigestumuse analüütilise andmestiku koostamine

### Analüüsis kasutatud tunnused

Sugu. Vähiregistri teatisel registreeritud sugu diagnoosimise hetkel.

Sünniaeg. Registreeritud sünniaasta. Sünniaeg rühmitati sünnikohortiteks kümne aasta kaupa: 1890–1899, 1900–1909, 1910–1919, 1920–1929, 1930–1939, 1940–1949, 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979, 1980–1989.

Diagnoosimise periood. Registreeritud diagnoosimise aasta. Esmasjuhtude diagnoosimise aasta jaotati dekaadideks järgnevalt: 1970–1979, 1980–1989, 1990–1999, 2000–2009. Viimane periood, 2010–2015, on erandina kuus aastat.

Vanus diagnoosimisel. Sünniaasta ja diagnoosimise aasta järgi arvatati vanus nahamelanoomi diagnoosimisel. Kuna Vähiregistri algusaastate kirjetel oli esitatud sageli ainult sünniaasta ning diagnoosimise aasta või diagnoosimise aasta ja kuu, arvatati kõikide juhtude jaoks vanus ainult täisaasta järgi. Vanus diagnoosimisel rühmitati vanuserühmad järgnevalt: 15–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75 ja vanemad. Staadiumi ning algkolde asukoha järgi haigestumuskordaja aastase protsentuaalse muutuse arvutamiseks moodustati kolm vanuserühma 15–44, 45–64 ning 65+.

Stadium. Nahamelanoomi diagnoosimisel määratud leviku ehk staadiumi kirjeldamiseks moodustati uus tunnus (stadium), milles väärtused kategoriseeriti nelja rühma: lokaalne levik, regionaalne levik (liideti rühmad metastaseerunud ainult regionaalsesse lümfisõlmedesse ja levik naaberorganitesse), kauglevik (liideti rühmad kaugmetastaasid ja kauglearenenud protsess) ning määratlemata levik.

Algkolde asukoht. Algkolde asukoha kirjeldamiseks moodustati RHK-10 koodi alusel uus tunnus (algkolde asukoht), milles tunnuse väärtused jaotati viide rühma: pea ja kael (C43.0–C43.4), kehatüvi (C43.5), ülajäse k.a õlg (C43.6), alajäse k.a puus (C43.7) ning muu (C43.8–C43.9).

## **Andmeanalüüs**

Andmete kirjeldamiseks kasutati sagedustabelit koos absoluutsete ( $n$ ) ja suhteliste (%) sagedustega ning arvatati keskvärtused. Trendi kirjeldamiseks kasutati Poissoni regressiooni ning protsentide võrdlemiseks  $\chi^2$ -testi või proportsioonide testi koos Bonferroni parandusega. Statistiliselt oluliseks loeti erinevused, mille korral  $p$ -väärtus oli väiksem, kui 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Nahamelanoomi esmashaigestumuse kirjeldamiseks arvatati haigestumuskordajad (sünnikohorditi, vanuserühmiti ja diagnoosimise periooditi) ja standarditud haigestumuskordajad (stadiumi ja algkolde asukoha järgi). Arvutamiseks vajalikud inimaastate arvud leiti Eesti Statistikaameti andmebaasist aastakeskmise rahvastiku järgi vastaval ajaperioodil ja vanuserühmas (61). Standarditud haigestumuskordaja arvutamisel jäeti välja nooremate kui 15-aastaste diagnoositud juhud ning arvutamiseks kasutati 1976. aasta Euroopa standardrahvastikku (62).

Esmashaigestumuskordajate graafiliseks esitamiseks kasutati Lexise diagrammi (63), kus kujutatakse sündmuste toimumist nii, et võrreldav oleks erinevatel sünnikohortidel haigestumus ajas (vanuse muutudes). Tavaliselt kujutatakse vertikaalteljel haigestumuskordajat selliselt, et horisontaalteljel jookseb kohortide sünniaeg või vanus ja joontega kujutatakse vanuserühma või kohorti.

Standarditud haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus (ingl *annual percent change, APC*) koos 95% usaldusvahemikuga (ingl *95% confidence interval, 95% CI*) soo, stadiumi ning algkolde asukoha järgi arvatati muutuspunkti regressiooni abil, kasutades Joinpoint Regression Program 4.3.1.0.

Andmete ülejäänud analüüsiks kasutati statistikaprogrammi Stata, versioon 12.1.



## 5. TULEMUSED

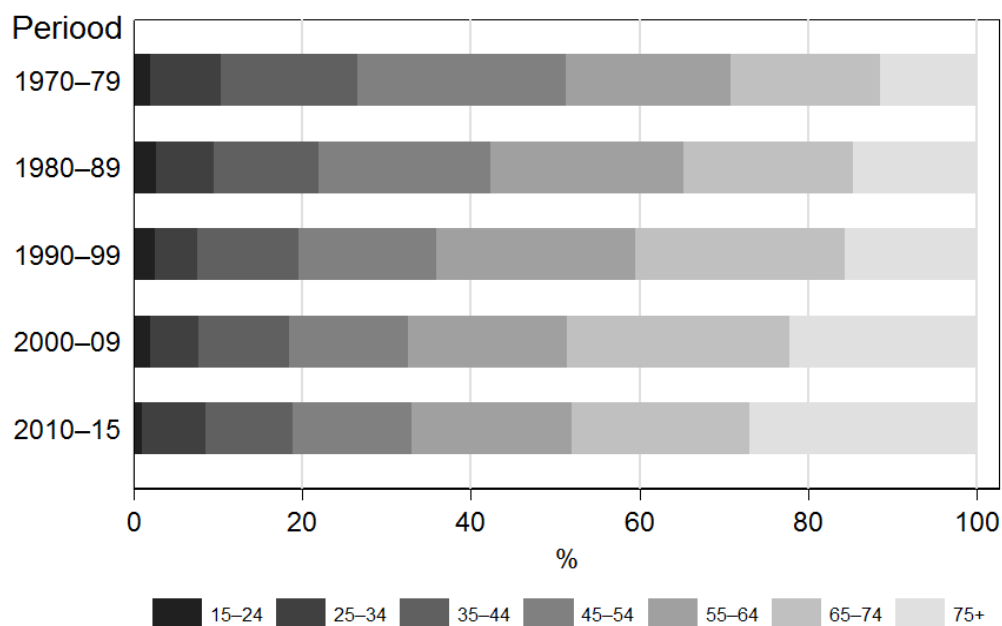
Eesti Vähiregistris registreeriti aastatel 1968–2015 kokku 4838 nahamelanoomi juhtu. Kõige noorem nahamelanoomi diagnoosi saanud isik oli 7-aastane (1980. aastal) ja kõige vanem 99-aastane (2011. aastal). Analüütilise andmebaasi koostamisel jäi analüüsist välja kokku 67 juhtu: 1968.–1969. aastatel diagnoositud, enne 1890. aastat ja pärast 1989. aastat sündinute ning nooremate kui 15-aastaste esmasjuhud. Seega 15-aastastel ning vanematel isikutel aja-perioodil 1970–2015 diagnoositi Eestis kokku 4771 nahamelanoomi juhtu (joonis 1).

### 5.1. Vanus haigestumusel

Aastatel 1970–2015 oli nii meestel kui naistel keskmine vanus haigestumusel 60 aastat (meestel *SD* (standardhälve, ingl *standard deviation*) 16, naistel *SD* 17). Mediaanvanus meestel oli 62 ning naistel 61 aastat.

Joonisel 2 on esitatud nahamelanoomi esmasjuhtude vanusejaotus Eestis 1970.–2015. aastal. Vanusejaotus haigestumusel on uuritavatel ajaperioodidel muutunud. Nooremate vanuserühmade (15–34-aastased) osakaalud haigestunute hulgas on olnud madalad kõikidel perioodidel. Noorima vanuserühma (15–24-aastased) osakaal haigestunute hulgas oli alla 3% ja 25–34-aastaste osakaal alla 9% kõikidel perioodidel. Võrreldes esimest ja viimast vaatlusalust perioodi (aastad 1970–1979 vs 2010–2015) langesid haigestunute hulgas oluliselt vanuserühmade 35–44 ning 45–54 osakaalud: vanuserühma 35–44 osas vastavalt 16,2% ja 10,4% ( $p = 0,03$ ) ja vanuserühma 45–54 osas vastavalt 24,8% ja 14,0% ( $p < 0,001$ ). Vanuserühma 55–64 osakaal ei muutunud oluliselt kuni perioodini 1990–1999, kuid eelviimasel (2000–2009) perioodil langes osakaal 5% võrra ( $p = 0,04$ ).

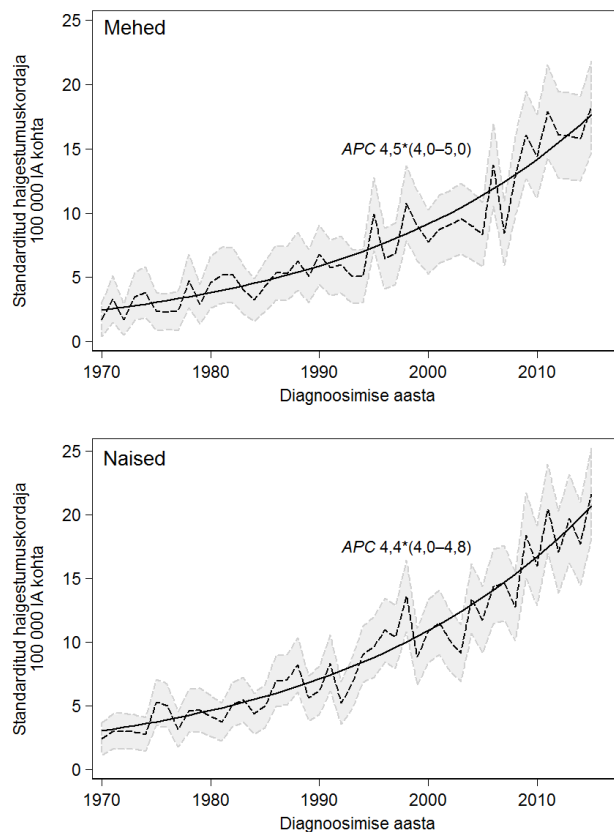
Haigestunute hulgas on toimunud oluline kõige vanemate vanuserühmade osakaalu tõus. Kõige märkimisväärsem muutus toimus 75-aastaste ja vanemate hulgas, kus esimeses perioodis (1970–1979) oli vanuserühma osakaal 11,4% ning viimasel perioodil (2010–2015) 26,9% ( $p < 0,001$ ).



**Joonis 2.** Nahamelanoomi esmasjuhtude vanusejaotus Eestis, 1970–2015.

## 5.2. Haigestumus meestel ja naistel

Haigestunutest 1754 (37%) olid mehed ning 3017 (63%) naised (lisa 1). Kõigi vaadeldud ajaperioodide jooksul haigestusid naised nahamelanoomi rohkem, kui mehed. Kui perioodil 1970–1979 haigestus keskmiselt 18 meest (miinimum 7 – maksimum 21 meest) ja 34 naist (miinimum 15 – maksimum 34 naist) aastas, siis 2010–2015 haigestus keskmiselt 77 meest (miinimum 76 – maksimum 103 meest) ja 118 naist (miinimum 112 – maksimum 165 naist) aastas. Uuritud perioodi iseloomustas nahamelanoomi haigestumuse pidev tõus nii meestel kui ka naistel. Naistel tõusis standarditud haigestumuskordaja keskmiselt 4,4% ja meestel keskmiselt 4,5% aastas (joonis 3,  $p < 0,05$  mõlemal sool). Kui 1970-ndal aastal oli standarditud haigestumuskordaja meestel 1,7 (95% CI 0,4–3,1) ja naistel 2,4 (95% CI 1,2–3,7) juhtu 100 000 inimaasta kohta, siis 2015-ndal aastal oli meeste hulgas standarditud haigestumuskordaja 18,3 (95% CI 14,7–21,8) ja naistel 21,6 (95% CI 18,1–25,2). Haigestumuse trendi regressioonanalüüsis muutuspunkti ei ilmestunud.



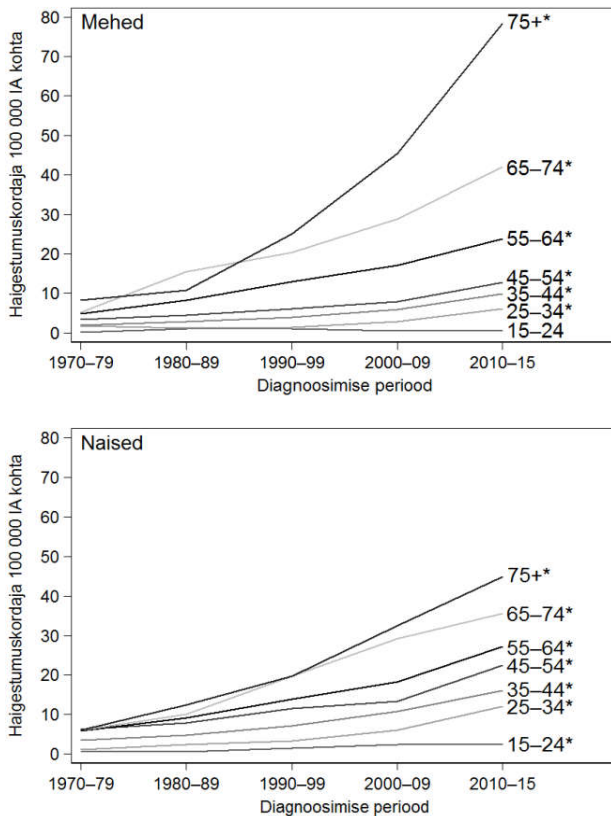
**Joonis 3.** Nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad (Euroopa standardrahvastik 1976, katkendlik joon) koos 95% usaldusvahemikuga (95% CI) (hall ala) ja muutuspunkti regressioonikõverad (pidev joon) ning aastane protsentuaalne muutus koos 95% usaldusvahemikuga, meestel ja naistel Eestis, 1970–2015. \*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

### 5.3. Diagnoosimisperioodi spetsiifiline haigestumus vanuserühmiti

Joonis 4 kirjeldab vanuse mõju diagnoosimise perioodi ja nahamelanoomi haigestumuse suhtele meestel ja naistel Eestis, perioodil 1970–2015.

Kõigis vanuserühmades nii meestel kui naistel (välja arvatud 15–24-aastastel meestel) oli vaatlusalustel perioodidel statistiliselt oluline ( $p < 0,05$ ) haigestumuse tõus. Paralleelselt jälgiti haigestumuse tõusu enamikus vanuserühmades ning haigestumuse erinevus vanuserühmiti suurenes perioodide võrdluses (haigestumuse erinevused vanuserühmiti olid väiksemad varasematel perioodidel).

Meestel vanuses 15–24-aastat olid haigestumuskordajad esimesel (1970–1979) ja viimasel (2010–2015) vaatlusalusel perioodil vastavalt 0,2 ja 0,6 juhtu 100 000 kohta, siis 75+ vanuserühmas meestel antud perioodidel vastavalt 8,2 ja 78,3 juhtu. Naistel vanuses 15–24-aastat olid haigestumuskordajad perioodidel 1970–1979 ja 2010–2015 vastavalt 0,5 ja 2,4 juhtu 100 000 kohta ning vanuserühmas 75+ vastavalt 6,1 ja 44,9 juhtu.

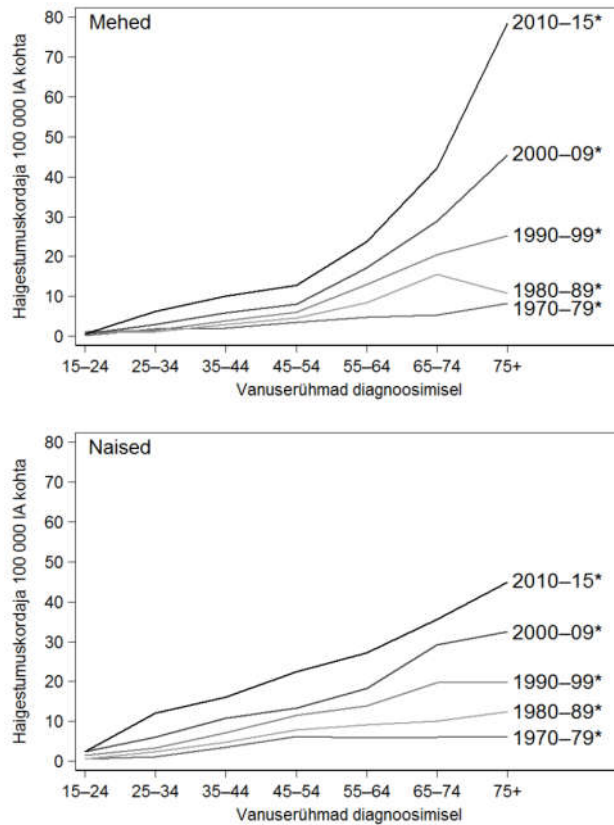


**Joonis 4.** Diagnoosimisperioodi spetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskordajad vanuserühmades meestel ja naistel Eestis, 1970–2015. \*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

#### 5.4. Vanusspetsiifiline haigestumus diagnoosimise periooditi

Joonis 5 kirjeldab, kuidas mõjutas periood vanuse ja nahamelanoomi haigestumuse vahelist seost. Kõikidel perioodidel, nii meestel kui naistel, vanuse tõustes haigestumus nahamelanoomi tõusis oluliselt ( $p < 0,05$ ): haigestumus oli madalaim 1970–1979 ning kõrgeim perioodil 2010–2015.

Haigestumuse tõus periooditi oli vanuserühmades väga erinev. Kui meestel olid perioodidel 1970–1979 haigestumuskordajad vanuserühmades 15–24 ja 75+ vastavalt 0,2 ja 8,2 juhtu 100 000 kohta, siis perioodil 2010–2015 oli haigestumus vastavalt 0,6 ja 78,3 juhtu 100 000 kohta. Naistel olid esimesel perioodil (1970–1979) haigestumuskordajad vanuserühmades 15–24 ja 75+ vastavalt 0,5 ja 6,1 juhtu 100 000 kohta ning viimasel perioodil (2010–2015) vastavalt 2,4 ja 44,9 juhtu 100 000 kohta.

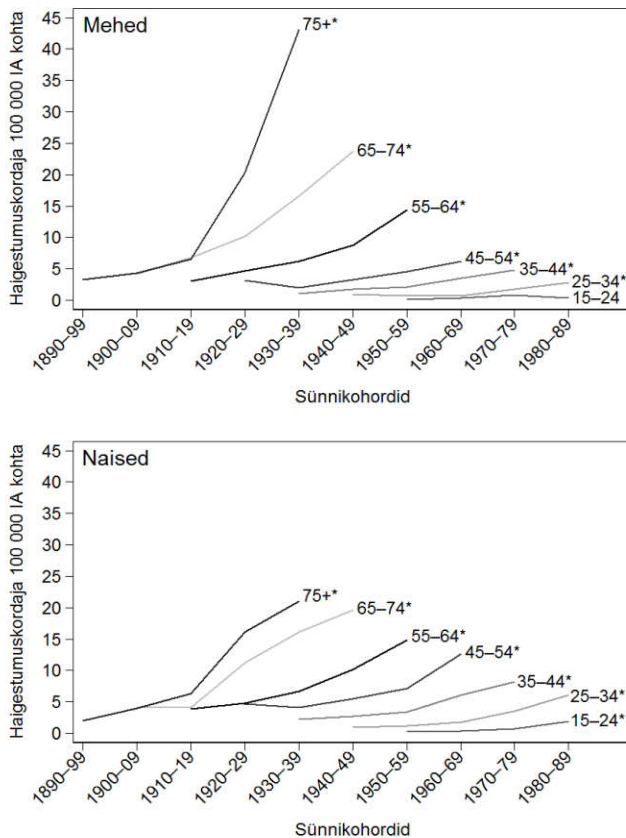


**Joonis 5.** Vanusspetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskordajad diagnoosimise periooditi meestel ja naistel Eestis, 1970–2015. \*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

### 5.5. Sünnikohordi spetsiifiline haigestumus vanuserühmiti

Joonisel 6 on kujutatud sünnikohordi spetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskordajad vanuserühmiti meestel ja naistel Eestis, perioodil 1970–2015. Joonis kirjeldab vanuse mõju sünnikohordi ja nahamelanoomi haigestumuse suhtele. Nii meestel kui naistel igas vanuserühmas (välja arvatud kõige nooremad mehed: 15–24-aastased) sünnikohorditi haigestumus tõusis ( $p < 0,05$ ).

Haigestumuse erinevus vanuserühmiti suurenes sünnikohortide võrdluses: varasemates sünnikohortides oli haigestumus madalam võrreldes hilisemas sünnikohordis sündinud sama vanade isikutega. 75-aastastel ja vanematel 1890.–1899. aastatel sündinud meestel oli haigestumuskordaja (HK) 3,3 juhtu 100 000 kohta, 1930–1939 sündinud meestel oli haigestumus tõusnud 13 korda (HK 43,1 juhtu 100 000 kohta). Kõige nooremate meeste hulgas (15–24-aastat) jäi haigestumuskordaja kõigis sünnikohordites alla 1 juhu 100 000 kohta. Naistel olid haigestumuskordajad vanuses 15–24-aastat sünnikohortides 1950–1959 ja 1980–1989 vastavalt 0,3 ja 1,9 juhtu 100 000 kohta ning vanuserühmas 75+ sünnikohortides 1890–1899 ja 1930–1939 vastavalt 2,0 ja 21,0 juhtu 100 000 kohta. Nii meestel kui naistel oli enamikes vaatlusalustes sünnikohortides haigestumus kõrgem vanemates vanuserühmades.

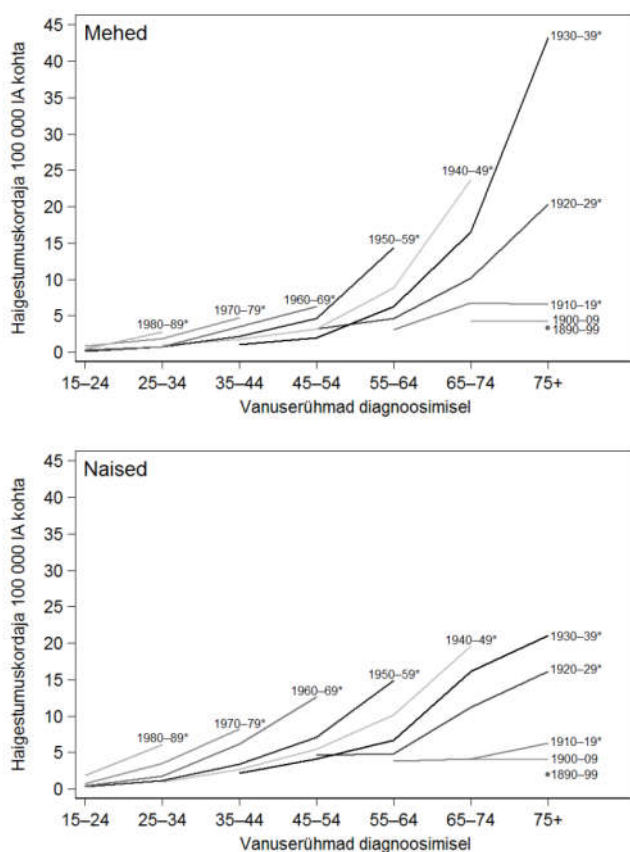


**Joonis 6.** Sünnikohordi spetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskordajad vanuserühmiti meestel ja naistel Eestis, 1970–2015. \*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

### 5.6. Vanusspetsiifiline haigestumus sünnikohorditi

Joonisel 7 on esitatud vanusspetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskordajad sünnikohorditi meestel ja naistel, perioodil 1970–2015. Joonis kirjeldab, kuidas sünnikohort mõjutas seost vanuse ja nahamelanoomi haigestumuse vahel.

Nii meestel kui naistel haigestumus tõusis oluliselt ( $p < 0,05$ ) vanuserühmiti kõikides sünnikohortides (välja arvatud 1900–1909 aastatel sündinud üle 65-aastastel meestel ning naistel). Kõige suurem haigestumuse erinevus vanuserühmiti oli nii meestel kui naistel 1930–1939 sünnikohordis. Meestel vanuses 35–44-aastat oli antud sünnikohordis haigestumuskordaja 1 juht 100 000 kohta, 75+ vanuserühmas 43,1 juhtu 100 000 kohta. Naistel oli samas 1930–1939 sünnikohordis – 35–44-aasta vanuses haigestumuskordaja 2,2 juhtu 100 000 kohta, 75+ vanuserühmas 21 juhtu 100 000 kohta. 1890–1899 aastatel sündinud üle 75-aastased meestel ja naistel oli kõige madalam haigestumus oma vanuserühmas. Haigestumuse erinevus sünnikohorditi suurenes vanuserühmade võrdluses. Olenemata sünnikohordist, haigestusid nooremad nahamelanoomi vähem kui vanemad.



**Joonis 7.** Vanusspetsiifilised nahamelanoomi haigestumuskiirused sünnikohorditi meestel ja naistel Eestis, 1970–2015. \*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

### 5.7. Nahamelanoomi staadium diagnoosimisel

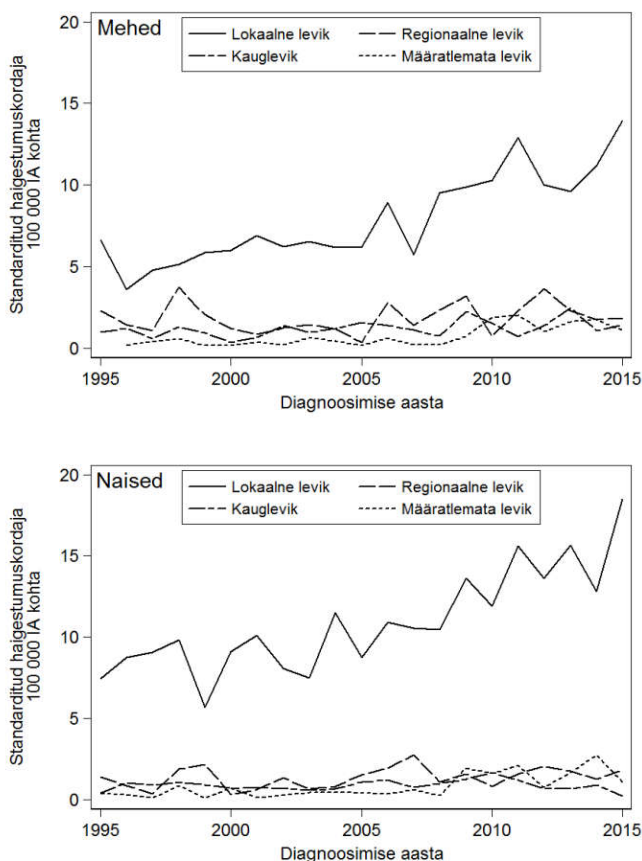
Ajaperioodil 1970–2015 15-aastastel ning vanematel isikutel registreeriti kokku 4771 nahamelanoomi juhtu (lisa 1). Kuna staadiumit hakati järjepidevalt registreerima alates 1995. aastast oli andmetes palju puuduva staadiumiga kirjeid (25% registreeritud juhtudest). Nahamelanoomi staadiumit kirjeldatakse järgnevalt kasutades andmeid aastatel 1995–2015.

Perioodil 1995–2015 diagnoositi kokku 3408 nahamelanoomi juhtu. Peamiselt diagnoositi melanoom lokaalses staadiumis (73% kõigist juhtudest). Regionaalse levikuga nahamelanoomi diagnoositi 12,5%, kauglevikuga 8,3% ning määratlemata staadiumis 6,2% kõikidest juhtudest.

Kõige enam diagnoositi nahamelanoomi lokaalse levikuga, meestel ja naistel vastavalt 67,6% ( $n = 858$ ) ja 76,2% ( $n = 1630$ ) juhtudest (oluline erinevus,  $p < 0,001$ ). Vähem diagnoositi regionaalse levikuga ja kauglevikuga nahamelanoomi. Regionaalse levikuga nahamelanoomi oli meestel 16% ning naistel 10,4% diagnoositud juhtudest (oluline erinevus,  $p < 0,001$ ). Kauglevikuga nahamelanoomi oli vastavalt 10,3% ja 7,1% diagnoositud juhtudest

(oluline erinevus,  $p = 0,04$ ). Määratlemata levikuga melanoomi diagnoos oli registreeritud meestel 6,1% ning naistel 6,3% kõikidest juhtudest (puudus oluline erinevus,  $p = 1$ ).

Joonisel 8 on esitatud nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad staadiumi järgi meestel ja naistel Eestis aastatel 1995–2015. Lokaalse levikuga diagnoositud nahamelanoomi haigestumus tõusis pidevalt nii meestel kui naistel alates 1995. aastast. 1995. aastal lokaalse leviku standarditud haigestumuskordaja oli meestel ja naistel vastavalt 6,6 ja 7,4 juhtu 100 000 kohta, siis 2015. aastal olid haigestumuskordajad tõusnud vastavalt 14,0 ja 18,5 juhuni 100 000 kohta.



**Joonis 8.** Nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad (Euroopa standardrahvastik, 1976. aasta) staadiumi järgi meestel ja naistel Eestis, 1995–2015.

Tabelis 2 on esitatud nahamelanoomi haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus vanuserühmiti staadiumi järgi meestel ja naistel Eestis, perioodil 1995–2015. Kiireim tõus leiti lokaalse levikuga nahamelanoomi osas nooremates vanuserühmades (15–44), nii meestel kui naistel, vastavalt 7,9% ning 6,1% aastas. Keskmises vanuserühmas (45–64) oli statistiliselt oluline ( $p < 0,001$ ) aastane protsentuaalne muutus lokaalse leviku osas – nii meestel (4,5%) kui ka naistel (4,0% aastas). Kõige vanemate (65+) haigestunute hulgas oli oluline lokaalse leviku aastane protsentuaalne muutus meestel 4,9% ( $p < 0,001$ ) ning naistel



2,6% ( $p = 0,003$ ). Samuti oli nii meestel kui naistel oluline haigestumuse tõus kauglevikuga nahamelanoomi, vastavalt 6,3% ( $p < 0,001$ ) ja 3,8% aastas ( $p = 0,03$ ).

Kõikides vanuserühmades, nii meestel kui naistel (välja arvatud meestel vanuserühmas 15–44) tõusis oluliselt ka määratlemata levikuga nahamelanoomi haigestumuskordaja.

**Tabel 2.** Nahamelanoomi haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus (*APC*) koos usaldusvahemikuga (*95% CI*) staadiumi järgi vanuserühmiti meestel ja naistel Eestis 1995–2015

Vanus	Staadium	Mehed		Naised	
		<i>APC</i>	<i>95% CI</i>	<i>APC</i>	<i>95% CI</i>
<b>Kokku</b>	Lokaalne levik	6,1*	4,8– 7,4	4,2*	2,9– 5,4
	Regionaalne levik	1,7	–1,8– 5,3	2,4	–0,9– 5,9
	Kauglevik	4,5*	1,6– 7,4	2,7*	0,3– 5,3
	Määratlemata	12,3*	7,4–17,5	12,2*	7,7–16,8
<b>15–44</b>	Lokaalne levik	7,9*	5,4–10,5	6,1*	4,3– 8,1
	Regionaalne levik	0,2	–6,0– 6,7	2,8	–2,7– 8,7
	Kauglevik	1,2	–5,8– 8,6	–0,1	–5,0– 5,2
	Määratlemata	5,4	–2,1–13,4	11,3*	4,5–18,6
<b>45–64</b>	Lokaalne levik	4,5*	2,4– 6,6	4,0*	2,2– 5,7
	Regionaalne levik	–0,0	–3,6– 3,7	1,5	–2,0– 5,2
	Kauglevik	–0,7	–4,9– 3,7	–1,0	–5,3– 3,4
	Määratlemata	10,4*	4,3–16,9	6,8*	1,7–12,2
<b>65+</b>	Lokaalne levik	4,9*	3,5– 6,4	2,6*	1,0– 4,2
	Regionaalne levik	3,3	–1,1– 8,0	1,4	–2,1– 5,1
	Kauglevik	6,3*	3,4– 9,3	3,8*	0,5– 7,3
	Määratlemata	9,6*	4,2–15,2	11,5*	7,5–15,7

\*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

## 5.8. Nahamelanoomi algkolde asukoht diagnoosimisel

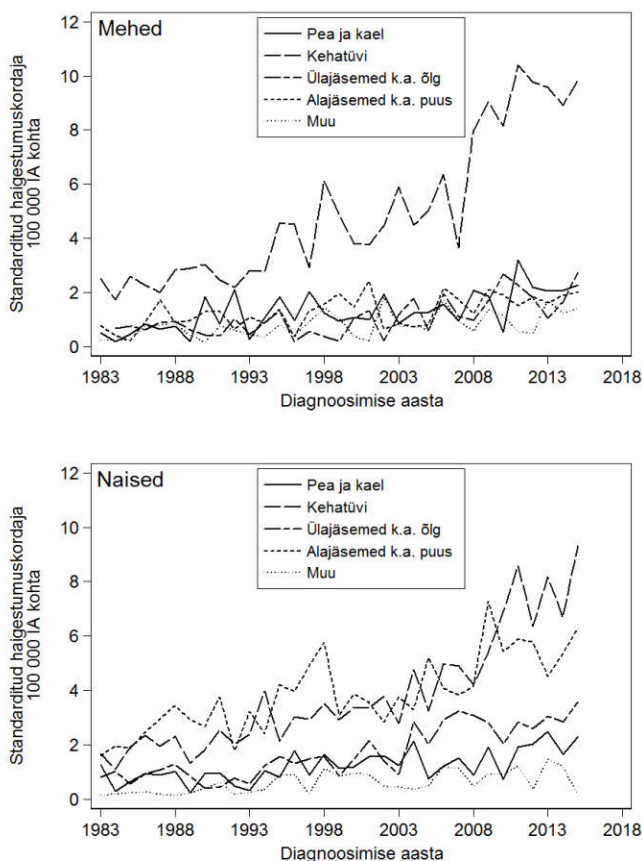
Nahamelanoomi algkolde asukohta diagnoosimisel kirjeldati täpsemalt kasutades 1983.–2015. aastate andmeid. Enne 1983. aastat oli algkolde asukohaks märgitud peamiselt täpsustamata nahamelanoom (C43.9), mis moodustas 16% 1970.–2015. aastatel registreeritud 4771-st juhust (lisa 1).

Perioodil 1983–2015 diagnoositi kokku 4260 nahamelanoomi juhtu (37% mehi, 63% naisi). Kõige rohkem diagnoositi nahamelanoomi kehatüvel, kokku 40% kõigist juhtudest ( $n = 1704$ ). Neljandikul diagnoosituist paiknes nahamelanoomi algkolle alajäsemete piirkonnas ( $n = 1131$ , 26,6% kõigist juhtudest).

Meestel diagnoositud 1565-st nahamelanoomi juhtudest pooled ( $n = 839$ , 53,6%) paiknesid kehatüvel, 13,8% pea ja kaela piirkonnas, 13,7% alajäsemete piirkonnas ning

11,1% ülajäsemete piirkonnas. Kolmandik naistel diagnoositud 2695-st nahamelanoomidest paiknesid naistel alajäsemetel ( $n = 916$ , 34%, oluline erinevus võrreldes meestega  $p < 0,001$ ). Teine kolmandik melanoomidest (32%) paiknesid naistel kehatüvel (oluline erinevus,  $p < 0,001$ ), 15% ülajäsemete piirkonnas (oluline erinevus,  $p = 0,001$ ), 13% pea ja kaela piirkonnas (puudus oluline erinevus võrreldes meestega,  $p = 1$ ). „Muus” piirkonnas diagnoositi nahamelanoomi meestel 7,8% ning naistel 6% juhtudest (oluline erinevus,  $p = 0,03$ ).

Joonisel 9 on esitatud nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad algkolde asukoha järgi eraldi meestel ja naistel. 1983. aasta standarditud haigestumuskordaja meestel oli 2,5 juhtu 100 000 kohta, 2015. aastaks oli haigestumuskordaja peaaegu neli korda tõusnud, 9,8 juhuni 100 000 kohta. Teistes piirkondades diagnoositud melanoomide standarditud haigestumuskordajad jäid vaadeldud perioodil meestel alla 3,2 juhu 100 000 kohta. Naistel ilmnes joonisel 9 nii alajäsemete kui ka kehatüve piirkonnas diagnoositud nahamelanoomide haigestumuskordaja tõus. Alajäsemetel diagnoositud melanoomide standarditud haigestumuskordaja naistel 1983. aastal oli 1,6 ning kehatüvel diagnoositud haigestumuskordaja 1,7 juhtu 100 000 kohta ning 2015. aastal vastavalt 6,3 ning 9,3 juhtu 100 000 kohta.



**Joonis 9.** Nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad (Euroopa standardrahvastik, 1976. aasta) algkolde asukoha järgi meestel ja naistel Eestis 1983–2015.

Tabelis 3 on esitatud nahamelanoomi haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus vanuserühmiti algkolde asukoha järgi meestel ja naistel. Statistiliselt oluline aastane protsentuaalne muutus leiti pea ja kaela piirkonnas kõige nooremas (15–44-aastased) ning kõige vanemas (65-aastaste ja vanemate) vanuserühmas. 15–44-aastaste vanuserühma aastane protsentuaalne muutus oli meestel 4,6% ja naistel 5,2%, 65-aastaste ning vanemate vanuserühmas meestel 3,4% ning naistel 3,0%. Keskmises vanuserühmas (45–64) naistel oli samuti oluline haigestumuse tõus pea ja kaela piirkonnas, 2,4% aastas.

Kõikides vanuserühmades jälgiti kehatüve piirkonnas paikneva nahamelanoomi haigestumuse osas kiiret haigestumuse tõusu ( $p < 0,001$ ), kuid kõige kiirem aastane protsentuaalne muutus on olnud meestel kõige vanemas vanuserühmas (5,9% aastas) ja naistel keskmises vanuserühmas (5,6% aastas).

Naistel oli kõikides vanuserühmades oluline tõus ( $p < 0,05$ ) alajäsemete piirkonnas diagnoositud nahamelanoomi esinemissageduses. Kõige suurem aastane protsentuaalne muutus alajäsematel diagnoositud nahamelanoomidest oli naistel vanuserühmas 15–44-aastat, 3,8%. Meestel oli oluline haigestumuse tõus alajäsemete piirkonnas ainult vanuserühmas 15–44-aastat, 2,9%.

Nii meestel kui naistel leiti kehatüvele paigutuva melanoomi esmashaigestumuses kiirem tõus kui alajäsemetele paigutuva melanoomi puhul. Kehatüvel ja alajäsematel diagnoositud melanoomi haigestumuse tõus meestel vastavalt 6,2% (95% CI 5,4–7,1) ja 3,2%, (95% CI 1,8–4,7) ning naistel vastavalt 5,8% (95% CI 5,0–6,7) ja 3,4% (95% CI 2,6–4,3).

Muu piirkonna nahamelanoomide osas oli statistiliselt oluline muutus naistel kõikides vanuserühmades, meestel ainult kõige vanemas vanuserühmas (3,3% aastas).

**Tabel 3.** Nahamelanoomi haigestumuskordajate aastane protsentuaalne muutus (*APC*) koos usaldusvahemikuga (*95% CI*) algkolde asukoha järgi vanuserühmiti meestel ja naistel Eestis, 1983–2015

Vanus	Algkolde asukoht	Mehed		Naised	
		<i>APC</i>	<i>95% CI</i>	<i>APC</i>	<i>95% CI</i>
<b>Kokku</b>	Pea ja kael	4,3*	2,6–6,1	4,1*	2,7–5,4
	Kehatüvi	6,2*	5,4–7,1	5,8*	5,0–6,7
	Ülajäsemed k.a.õlg	5,5*	3,7–7,3	5,5*	4,4–6,7
	Alajäsemed k.a.puus	3,2*	1,8–4,7	3,4*	2,6–4,3
	Muu	4,4*	2,2–6,6	5,1*	3,0–7,2
<b>15–44</b>	Pea ja kael	4,6*	1,4–7,9	5,2*	2,5–8,0
	Kehatüvi	4,5*	2,7–6,4	4,1*	2,2–6,0
	Ülajäsemed k.a.õlg	3,8*	1,7–5,9	3,8*	1,5–6,1
	Alajäsemed k.a.puus	2,9*	1,0–4,9	3,8*	2,0–5,6
	Muu	2,2	–3,3–8,1	5,1*	1,6–8,8
<b>45–64</b>	Pea ja kael	1,7	–0,5–3,8	2,4*	0,4–4,4
	Kehatüvi	5,0*	3,9–6,0	5,6*	4,4–6,8
	Ülajäsemed k.a.õlg	2,9*	0,3–5,6	5,1*	3,6–6,5
	Alajäsemed k.a.puus	1,5	–0,4–3,5	2,1*	0,7–3,6
	Muu	1,3	–1,7–4,5	2,9*	0,1–5,8
<b>65+</b>	Pea ja kael	3,4*	1,4–5,5	3,0*	1,5–4,5
	Kehatüvi	5,9*	4,5–7,4	5,4*	3,8–7,0
	Ülajäsemed k.a.õlg	5,7*	3,4–8,0	4,5*	2,8–6,1
	Alajäsemed k.a.puus	1,7	–0,0–3,5	2,7*	1,4–4,0
	Muu	3,3*	0,5–6,2	3,7*	1,7–5,8

\*Statistiliselt oluline muutus,  $p < 0,05$ .

## 6. ARUTELU

Käesolevas magistritöös uuriti nahamelanoomi esmashaigestumust Eestis aastatel 1970–2015. Nahamelanoomi esmashaigestumust kirjeldati vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi, sünnikohorditi, staadiumi ning algkolde asukoha järgi. Esmakordne on nahamelanoomi haigestumuse kirjeldamine vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ning sünnikohorditi. Samuti ajaperiood on nahamelanoomi haigestumuse kirjeldamisel pikem, kui eelnevalt avaldatud nahamelanoomi esmashaigestumuse ja elulemuse uurimuses (21).

Nahamelanoomi standarditud haigestumuskordajad on Eestis uuritava perioodil pidevalt tõusnud nii meestel kui naistel. Siiski on haigestumus Eestis jäänud madalamaks võrreldes Põhja-Euroopa riikidega, kus on kõrgeim nahamelanoomi haigestumus Euroopas. 1970. aastal oli Eestis standarditud haigestumuskordajad meestel ja naistel vastavalt 1,7 ja 2,4 juhtu 100 000 kohta, 2015. aastal vastavalt 18,3 ja 21,6 juhtu 100 000 kohta. Nordcani andmetel olid samadel aastatel (1970. vs 2015. aastal) standarditud haigestumuskordajad meestel Norras vastavalt 8,2 ja 41,8, Taanis 8,7 ja 37,6 ning Rootsis 9,5 ja 35,8 juhtu 100 000 kohta. 1970. ja 2015. aastal naistel Norras vastavalt 9,7 ja 39,5, Rootsis 9,5 ja 36,8 ning Taanis 8,7 ja 47,2 juhtu 100 000 kohta. 1970. aastal oli Nordcan andmetel naistel esikohal nahamelanoomi haigestumuselt Island (SHK 11,3), 2015. aastal oli standarditud haigestumuskordaja Islandil 15,0 juhtu 100 000 kohta ning esikohale haigestumuselt tõusnud Norra (64).

Hinnanguline haigestumuse tõus on olnud Eestis veidi üle 4% aastas, mis on kooskõlas seni avaldatud hinnangutega, mille kohaselt haigestumuse tõus on olnud maailma erinevates riikides 3–7% aastas (10). Näiteks perioodil 2004–2011 oli naaberriikides Rootsis ja Norras haigestumuse tõus vastavalt 6% ja 5% aastas. Ameerika Ühendriikides samal perioodil oli haigestumuse tõus 1,3%. Erandiks oli Austraalia, kus haigestumus oli endiselt kõrge, kuid vähenemas (*APC* perioodil 2004–2011 langenud 0,7%) (65).

Kogu vaatlusaluse perioodi jooksul haigestusid Eestis naised nahamelanoomi rohkem, kui mehed (perioodil 1970–1979 haigestus keskmiselt 18 meest ja 34 naist aastas, siis 2010–2015 haigestus keskmiselt 77 meest ja 118 naist aastas). Antud uuringu tulemused on kooskõlas varem avaldatuga, milles on leitud, et riikides, kus nahamelanoomi haigestumus on kõrgem, nagu näiteks Austraalia ja Uus-Meremaa, haigestuvad mehed rohkem kui naised (5, 10, 23). Riikides, kus nahamelanoomi haigestumus on madalam, nagu näiteks Eestis aga ka naaberriigis Lätis, haigestuvad vastupidiselt naised rohkem melanoomi, kui mehed (10, 17, 23).

Aastatel 1970–2015 oli mediaanvanus haigestumisel meestel 62 ning naistel 61 aastat, mis on kõrgem, kui kirjanduses välja toodud mediaanvanus Ameerikas (52 aastat) (24) ning Saksamaal (55 aastat) (10). Naaberriigis Lätis leiti mediaanvanuseks haigestumisel sarnaselt Eestile 63 aastat (66).

Kõigis vanuserühmades nii meestel kui naistel (välja arvatud 15–24-aastastel meestel) kogu vaadeldud perioodi jooksul haigestumus tõusis. Paralleelselt tõusis haigestumus enamikus vanuserühmades (nooremates vanuserühmades haigestumus madalam kui vanemates vanuserühmades) ning haigestumuse erinevus vanuserühmiti suurenes ajas. Kõrge haigestumusega Põhja-Euroopa riikides nagu näiteks Norra, Rootsi ja Taani, jäid vanusspetsiifilised haigestumuskordajad 15–24-aastastel meestel perioodil 1970–2015 madalaks (HK alla 4 juhu 100 000 kohta). Kõige kõrgemad vanusspetsiifilised haigestumuskordajad olid vanemates vanuserühmades meestel ja naistel (75-aastastel ja vanematel), näiteks Norras keskmine haigestumuskordaja üle 75-aastastel meestel 81,3 ja naistel 54,2 juhtu ning Rootsis meestel 70,5 ja naistel 44,1 juhtu 100 000 kohta (64).

Vanuse mõju kirjeldab protsesse, mis on seotud kindlate vanuserühmadega või erinevate elukaare etappidega, ehk vanuse mõju kirjeldab vananemise protsessiga seotud füsioloogilisi muutuseid ning erinevate mõjurite eksponeerituse kuhjumist (67).

Kõige madalam haigestumus oli Eestis esimesel perioodil (1970–1979) ning kõige kõrgem viimasel perioodil (2010–2015). Selline muutus ilmnes ka Põhja-Euroopas Nordcani avaldatud andmetes, kus perioodide 1970–1979 ja 2010–2015 võrdluses on haigestumus tõusnud kuni viis korda (64).

Perioodi mõju on seotud keskkonna muutustega kindlal ajaperioodil, mis mõjutab kõigi rahvastikus olevate indiviidide haiguse riski (67, 68). Haigestumuse tõus võib aset leida uue diagnostilise meetodika või tervishoiu korralduse meetme rakendamisel, näiteks võib vähi sõeluuringute rakendamine tõsta vähihaigestumust kõigis vanuserühmades (69, 70).

Nii meestel kui naistel Eestis igas vanuserühmas (välja arvatud kõige nooremas: 15–24 aasta vanuste meeste hulgas ning aastatel 1900–1909 sündinud üle 65-aastastel meestel ning naistel) sünnikohorditi haigestumus tõusis. Varasemates sünnikohortides sündinutel oli vanuserühmiti haigestumus madalam, võrreldes hilisemas sünnikohordis sündinud sama vanade isikutega. Aitken et al Austraalias tehtud uurimuses leiti invasiivse nahamelanoomi haigestumuse langus alates 1965. aasta sünnikohordist (enam meeste hulgas). Kõige suurem haigestumuse langus oli noorte seas – 1980-ndatel ja hiljem sündinud meestel ning naistel (71). Põhja-Euroopa riikides, nagu Norra, Rootsi ja Taani, sünnikohorditi haigestumus nahamelanoomi tõuseb kõigis vanuserühmades nii meestel kui naistel (välja arvatud 15–19-aastaste meeste seas Norras) (64).

Epidemioloogias kirjeldatakse kohordiefekti vanuse ja perioodi koosmõjuna, sotsioloogias vaadeldakse kohordiefekti kui sotsiaalsete jt mõjurite toimet üle inimese elukaare. Kohordi mõjuna käsitletakse sotsiaalset ja ökoloogilist keskkonda, mis on ainulaadne samadel aastatel sündinud rahvastikurühmadel. Kohordi mõju avaldub, kui haigestumuse muutus (tõus, langus) ilmneb keskkonna muutumisel või uue keskkonna tekkimisel. Nendel muutustel võib olla hetkeline või pikaajaline mõju tervisetulemitele (67).

Peamiselt diagnoositi nahamelanoomi nii meestel kui naistel Eestis aastatel 1995–2015 lokaalse levikuga – kõigest juhtudest 73%. Kirjanduse kohaselt enamus, umbes 80% melanoomidest, diagnoositakse lokaalses staadiumis (14, 27, 28). Sellist tulemust on raporteeritud uuringutes Kesk-Euroopast (26), Ameerika Ühendriikidest (14), Austraaliast ning Uus-Meremaalt (29). On arutletud, kas lokaalse levikuga melanoomide suur osakaal on tingitud diagnoosimismeetodite paranemisest, sest dermatoskoopia oskuslikul kasutamisel on see meetod, võrreldes visuaalse hindamisega, tundlikum ning spetsiifilisem, mistõttu on võimalik melanoomide avastada varasemas staadiumis (30, 51). Varajases staadiumis melanoomide diagnoosimise tõus võib olla seotud rahvastiku teadlikkuse paranemisega varajase avastamise ja ravi olulisusest (71).

Käesolev analüüs ei kinnitanud nahamelanoomi varase diagnoosimise sagenemist (nt hinnatuna lokaalse levikuga diagnoositud nahamelanoomi esinemise sageduse kiiremale tõusule võrreldes teiste leviku rühmadega). Varasemas Eestis nahamelanoomi haigestumuse põhjalikus analüüsis (21) näidati olulist nihet varasema diagnoosimise suunas (tuginedes TNM klassifikatsioonile - pahaloomuliste kasvujate kliiniline klassifikatsiooni süsteem, ingl *tumor-nodes-metastasis*). Üheks võimalikuks tulemuste lahknevuse põhjuseks on erineva analüüsi meetodika kasutamine.

Avaldatud kirjanduse kohaselt mujal maailmas diagnoositakse meestel kõige enam melanoomidest kehatüvel, peamiselt seljal. Naistel diagnoositakse kõige enam nahamelanoomi aga alajäsematel, peamiselt säärtel. Muudes keha piirkondades diagnoositakse nahamelanoomi meestel ja naistel peaaegu võrdselt (10, 24). Eesti andmetel saadi sarnased tulemused – perioodil 1983–2015 diagnoositi meestel pooled (53,6%) nahamelanoomi juhud kehatüvel. Naistel diagnoositi kolmandik alajäsematel (34%) ja teine kolmandik (32%) kehatüvel. On tõenäoline, et melanoomid arenevad läbi rohkem kui ühe bioloogilise raja. Vahelduv, vaba-aja veetmisega seotud UV-ekspositsioon ja päikesepõletused on riskiteguriks melanoomidele, mis tekivad kehapiirkondades, mis on päikesele vähem avatud (kehatüvi), ja nii kõigil laiuskraadidel elavatel inimestel (šansside suhe, ingl *odds ratio*,  $OR = 1,7$ , 95% *CI* 1,4–2,2). Madalatel laiuskraadidel elavate inimeste hulgas on pidevat ekspositsiooni päikesele (nt ametialane) seostatud pea ja kaela piirkonna

melanoomi ( $OR = 1,7$ , 95%  $CI$  1,0–2,0) ning kumulatiivset UV-koormust suurenenud riskiga melanoomiks alajäsemeil ( $OR = 1,5$ , 95%  $CI$  1,0–2,2) (72).

Üheks nahamelanoomi haigestumuse tõusu põhjuseks võib olla inimeste elustiili muutus eelmisel sajandil. Siis muutus päevitunud nahk populaarseks ning seda hakati pidama edukuse ja tervise märgiks. Sellega seoses muutus inimeste riskikäitumine – hakati end rohkem päikesekiirgusele eksponeerima (20, 73). Lisaks tekkisid solaariumid, millega sai võimalikuks aastaringne päevitamine ning sealtilabi ka pidev UV-kiirgusele eksponeeritus (20). Solaariumites on kasutusel ainult silmade kaitsed, samas võib seal UV-kiirgus olla 10- kuni 15-kordne võrreldes looduslikult päikesest saadavaga (4).

2014. aastal läbi viidud Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus leiti, et Eestis suvel päevitamise eesmärgil päikese käes viibimine on kõrgem noorte naiste seas. 19,8% naisi viibib sageli (kõige enam 16–44-aastased) ning 7,4% naisi viibib alati (kõige rohkem 16–24-aastased, 9,4%) päikese käes päevitamise eesmärgil. Sageli viibib päikese käes päevitamise eesmärgil 9,8% meestest (kõige enam 16–24-aastased, 11,4%). 4,2% meestest viibib alati päikese käes päevitamise eesmärgil, nendest kõige rohkem 55–64-aastased mehed (6,8%) (74). Ajavahemikul 11.00–15.00 viibib päikese käes üks kuni kolm või enam tundi tööpäevadel väiksem osakaal mehi ja naisi, kui puhkepäevadel. Üle poolte meestest ja naistest viibib üks kuni kolm või enam tundi päikese käes puhkepäevadel kella 11.00-st kuni kella 15.00-ni (74). Viimase 12 kuu jooksul esines päikesepõletus vähemalt ühel korral 22,7% meestest ja 21,1% naistest (74).

Solaariumi kasutamise kohta leiti Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus, et kõige enam kasutavad solaariumit 16–24- ja 25–34-aastased naised (vastavalt 30,1% ja 22,6%). 96,9% meestest ei kasuta üldse päevitamiseks solaariumit (74).

Alates 2009. aastast on solaariumid klassifitseeritud kantserogeenide alla koos tubaka ja asbestiga (33). Selle tõttu on mitmetes Euroopa riikides, Ameerika Ühendriikides, Austraalias ning Brasiilias solaariumid, kas täielikult keelatud või on keelatud kasutada alla 18-aastastel isikutel (4, 34, 35). Eestis läks uus rahvatervise seaduse eelnõu kooskõlastusringile, millega keelatakse samuti solaariumiteenuste osutamine alaealistele (36).

Muutunud on inimeste töö iseloom – paljud töökohad on siseruumides, mis tähendab, et UV-kiirgusega kokkupuude on vähene. Päikese kätte saades liialdatatakse ning need kohad, mis muidu varjatud, saavad rohkem päikest (20). Pikemad külmad aastaajad suurema laiuskraadiga riikides on muutnud inimeste käitumise nõ päikest otsivaks – puhkustel reisitakse väikestel laiuskraadidel asuvatesse riikidesse (73). Sellele on kaasa aidanud viimastel aastakümnetel avanenud võimalus reisida soojema kliimaga riikidesse, milles päikese intensiivsus on erinev võrreldes suurematel laiuskraadidel asuvates riikidega (20, 75).



Väiksemate laiuskraadidega riikides on päikesepõletuse tekkimine heledanahalistel üsna tõenäoline (37, 75). Eriti põhjusel, et kasutatakse kas väiksema UV-kaitsega kreeme või viivitatakse kaitsekreemide peale kandmisega (73).

Uuringutes ilmnesid melanoomi diagnoosimisel melanoomi soolised erinevused: naistel diagnoositakse haigus varasemas staadiumis ning melanoomiga seotud elulemus parem (meeste hulgas on suremus kõrgem) (1, 34). Kirjeldatud erinevus võib olla seotud (tervise) käitumisega, nagu näiteks erinev päikesele eksoneeritus ning paremad teadmised UV-kiirguse eest kaitsmise kohta (24). Arvatakse, et soolised erinevused ei ole tingitud vaid sotsiaalsetest/ametialastest erinevustest naiste ja meeste vahel. Soolised erinevused võivad olla tingitud ka mees- ja naissuguhormoonidest. Uuringutes on leitud, et naistel on melanoomi haigestumus väga madal enne puberteeti, tõuseb kiirelt fertiilses eas ning taas langeb pärast menopausi (viidates võimalikule östrogeeni mõjule) (34, 76).

Analüüsiks kasutati Eesti Vähiregistri andmeid. Vähiregistri andmekoosseisus puudusid varasemates kirjetes sageli sünniaja andmetes sünnikuu ning -kuupäev, samuti diagnoosimise aja andmetes täpne kuupäev, mis ei võimaldanud täpset vanust diagnoosimisel arvutada. Staadiumit hakati praegu kasutusel oleva klassifikaatori järgi registreerima alates 1995. aastast, seega ei olnud võimalik kirjeldada ega hinnata staadiumi järgi haigestumust pikemaajaliselt. Samuti oli puuduseks määratlemata levikuga registreeritud juhtude suur osakaal, mille tõttu ei pruugi kajastuda tegelik staadiumijaotus. Alkolde asukoht oli täpsemalt kirjeldatud alates 1983. aastast, enne oli alkolde asukohaks märgitud peamiselt täpsustamata naha pahaloomuline melanoom (C43.9), mistõttu ei olnud võimalik kirjeldada pikemaajaliselt alkolde asukoha järgi nahamelanoomi haigestumust. TNM klassifikatsiooni alusel saaks anda täpsemat hinnangut haigestumusele, kuid seda registreeritakse nahamelanoomi puhul alates 2012. aastast. Vähiregistris on puudu Breslow paksuse andmed, mille järgi oleks võimalik paremini hinnata ja analüüsida haiguse staadiumit. Lisaks jäid antud töö analüüsist välja lastel diagnoositud nahamelanoomi juhud.

Siiski hindame magistritööle seatud eesmärkide täitmiseks vähiregistri andmete kasutamist uuringu tugevuseks, sest tegemist on rahvastikupõhise andmekoguga. Vähiregistri andmetes 44 juhtu 4838-st (0,9%) oli registreeritud ainult surmatunnistuse või lahangu-diagnoosi alusel. Surmatunnistuste ja lahangu-diagnooside madal osakaal (kvaliteedi-indikaator) viitab registri andmete heale kvaliteedile. Töö tugevuseks hindame ka pikema ajaperioodi uurimist kui eelnevalt avaldatud haigestumuse ning elulemuse artiklis (21). Esmakordne on ka nahamelanoomi haigestumuse kirjeldamine vanuserühmiti, diagnoosimise periooditi ning sünnikohorditi. Samuti standarditud haigestumuskordajate aastase protsentuaalse muutuse arvutamine lisaks soole, ka staadiumi ning alkolde asukoha järgi.

Vaatamata eelpool kirjeldatud puudustele andmetes usume, et kirjeldatud nahamelanoomi haigestumuse tõus on kooskõlas tegelikkusega. Edaspidiseks näeme vajadust jätkata uuringuid kirjeldamiseks nahamelanoomi suremust Eestis. Samuti ei ole teadaolevalt kirjeldatud Eestis laste esmahaigestumust nahamelanoomi.

Töö tulemustele tuginedes on esmaseks nahamelanoomi ennetamiseks vajalik UV-kiirgusega kokkupuute vähendamine ning päikesepõletuste vältimine. Tõenduse kohaselt on parima mõjuga lapse- ja noorukieas läbi viidud nahavähki ennetavad sekkumised (19, 71, 77). Kindlasti on oluline kodune suhtumine ja vanemate eeskuju päikesepõletuste vältimiseks (78). Vähem oluline ei ole ka tööealiste ja eakate teadlikkuse tõstmine, sest üheks väga oluliseks nahamelanoomi, aga ka teistesse halvaloomulistesse kasvajatesse haigestumuse tõusu põhjuseks on rahvastiku vananemine (15, 17, 77). Efektiivsete ennetusmeetmete puudumisel on tõenäoline, et ka Eestis melanoomi haigestumus jätkuvalt tõuseb keskmise eluea pikenemisega seoses.

Oluliseks teadlikkuse tõstmise vahendiks on pidev teavituskampaania päikese (UV-kiirguse) kaitse vajadustest ning võimalustest. Eesti ainuke telekampaania on 2009. aastal valminud nahavähi riskitegureid käsitlev teavitusklipp "Õigeaegselt avastatud nahavähk on ravitav" (79). Koostöös Euromelanomaga, mille eesmärk on elanike melanoomi ja teiste nahavähkide skriinimine ning teadlikkuse tõstmine Euroopas, viiakse läbi melanoomi varajasele avastamisele suunatud tegevusi, näiteks viidi läbi 2014. aastal kampaania „Sa ei ignoreeriks seda” (79, 80).

(Naha)vähi skriining, sealhulgas melanoomi skriiningu läbiviimist põhjendav tõendus on alles kogunemas. Olemasolev tõendus toetab skriiningu rakendamist kõrgema melanoomi riskiga isikutele (perekondlik anamnees, FAMMM) (19, 20).

Käesoleva magistritöö autori hinnangul on Eestis vähe läbi viidud melanoomi ning teiste nahavähkide ennetusele suunatud päikesekaitse vajalikkuse teadvustamiseks, samuti oli keeruline leida informatsiooni juba läbi viidud kampaaniate ja tegevuste kohta (nt Vähiliidu poolt elluviidava mobiilse nahavähi kabineti töö tulemuslikkusest). Uuendatud kampaaniate algatamiseks Eestis tuleks võtta eeskuju Austraaliast ja Ameerika Ühendriikidest, kus juba aastaid on rakendatud nahavähi esmase ennetamise meetodeid (77, 81).

Haigestumus nahamelanoomi Eestis tõuseb. Haigestumusega seotud tegurite hindamine ja ennetavatele riskiteguritele suunatud sekkumised on vajalikud nahamelanoomi haigestumuse tõusu peatamiseks. Haigestumuse taandumiseks on vajalik esmane ennetus, ehk tuleb õpetada inimesi, kuidas end päikesele ohutult eksponeerida. Eriti tulemuslik on harimine võimalikest ohtudest ja kuidas end kaitsta juba lapse- ja noorukieas, samuti on oluline lastevanemate teadlikkuse tõstmine, et nad oskaksid oma lapsi kaitsta (3, 19, 56).

## 7. JÄRELDUSED

Käesoleva magistritöö põhjal saab teha järgnevad järeldused:

1. Nahamelanoomi esmashaigestumus Eestis aastatel 1970–2015 suurenes oluliselt. Haigestumuse tõus ilmnis sugude, vanuserühmade, diagnoosimise perioodide ning sünnikohortide lõikes. Erandiks oli stabiilne ja madal haigestumus meeste seas kõige nooremas vanuserühmas.
2. Kõige sagedamini diagnoositakse nahamelanoomi Eestis lokaalses staadiumis. Vaatlusalusel perioodil leiti lokaalse ja kauglevikuga melanoomi oluline haigestumuse tõus.
3. Kõige rohkem diagnoositakse Eestis nahamelanoomi meestel kehatüvel ning naistel nii kehatüvel kui ka alajäsemetel. Analüüsis leiti meestel ja naistel kehatüvele paigutuva melanoomi esmashaigestumuse kiirem tõus, kui alajäsemetele paigutuva melanoomi puhul.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *Eur J Cancer Suppl* 2013; 11:81–91.
2. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am* 2014;94:945–62.
3. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1401–19.
4. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Rep* 2016;3:139–44.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – update 2016. *Eur J Cancer* 2016;63:201–17.
7. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, et al. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life* 2014;7:572–6.
8. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816–27.
9. Hedge UP, Grant-Kels JM. Ethical issues in cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 2012;30:501–10.
10. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27:3–9.
11. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345–89.
12. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;28:1170–8.
13. Simard EP, Ward EM, Siegel R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62:118–28.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29.
15. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia 2014: actual incidence data from 1982 to 2011 and mortality data from 1982 to 2012 with projections to 2014. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:208–20.
16. Pearce J, Barnett R, Kingham S. Slip! Slap! Slop! Cutaneous malignant melanoma incidence and social status in New Zealand, 1995–2000. *Health Place* 2006;12:239–52.
17. Ferlay J, Steliarova-foucher E, Lortet-tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
18. Zimmermann M, Innos K, Härmaorg P, et al. Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis. *Eesti Arst* 2017;96:11–20.
19. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Screening for skin cancer in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2016;316:436–47.
20. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40:2355–66.
21. Padrik P, Valter A, Valter E, et al. Trends in incidence and survival of cutaneous malignant melanoma in Estonia: a population-based study. *Acta Oncol* 2017;56:52–58.
22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.
23. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008 – are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132:385–400.

24. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1811–23.
25. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014;28:1005–11.
26. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, et al. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005;103:616–24.
27. de Braud F, Khayat D, Kroon BB, et al. Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:35–63.
28. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170:11–9.
29. Sneyd MJ, Cox B. A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: the two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world. *BMC Cancer* 2013;13:372.
30. Abram K. Digitaalne dermatoskoopia – mitteinvasiivne uurimismeetod melanoomi varajaseks avastamiseks ja suure riskiga patsientide jälgimiseks. *Eesti Arst* 2013;92:641–4.
31. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45–60.
32. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.
33. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – Part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751–2.
34. Roh MR, Eliades P, Gupta S, et al. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol* 2015;1:21–5.
35. Koh HK, Geller AC. The public health future of melanoma control. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S3–5.
36. Lehtla E. Uue rahvatervise seaduse eelnõu läks kooskõlastusringile. *Sotsiaalministeerium* 26. juuni 2017. (<https://www.sm.ee/et/uudised/uue-rahvatervise-seaduse-eelnou-laks-kooskolastusringile>).
37. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040–59.
38. Cormier JN, Xing J, Ding M, et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med* 2016;166:1907–14.
39. Dawes SM, Tsai S, Gittleman H, et al. Racial disparities in melanoma survival. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:983–91.
40. Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1341–7.
41. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132:785–96.
42. Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clin Dermatol* 2009;27:46–52.
43. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005;294:1647–54.
44. Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, et al. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:181–90.
45. Jung GW, Dover DC, Salopek TG. Risk of second primary malignancies following a diagnosis of cutaneous malignant melanoma or nonmelanoma skin cancer in Alberta, Canada from 1979 to 2009. *Br J Dermatol* 2014;170:136–43.
46. Song F, Qureshi AA, Giovannucci EL, et al. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001433.
47. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol* 2015;95:923–7.

48. Džambová M, Sečnicková Z, Jiráková A, et al. Malignant melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes, and management strategies: a review of literature. *Dermatol Ther* 2016;29:64–8.
49. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87:991–1003.
50. Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:717–23.
51. Tromme I, Legrand C, Devleeschauwer B, et al. Cost-effectiveness analysis in melanoma detection: a transition model applied to dermoscopy. *Eur J Cancer* 2016;67:38–45.
52. Dummer R, Siano M, Hunger RE, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14279.
53. National Institute for Health and Care Excellence: clinical guidelines. Melanoma: assessment and management; 2015. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>).
54. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2013;363:711–23.
55. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
56. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365:687–701.
57. Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, et al. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med* 2015;48:183–7.
58. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153–6.
59. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
60. Isikuandmete kaitse seadus. 15.02.2007. RT I 2007, 24, 127.
61. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>).
62. Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC 1976;3:456.
63. Carstensen B. Age – period – cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med* 2007;26:3018–45.
64. Nordcan. Incidence/mortality database. (<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>).
65. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016;136:1161–71.
66. Azarjana K, Ozola A, Ruklisa D, et al. Melanoma epidemiology, prognosis and trends in Latvia. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013;27:1352–9.
67. Keyes KM, Utz RL, Robinson W, et al. What is a cohort effect? Comparison of three statistical methods for modeling cohort effects in obesity prevalence in the United States, 1971–2006. *Soc Sci Med* 2010;70:1100–8.
68. Hanson HA, Smith KR, Stroup AM, et al. An age – period – cohort analysis of cancer incidence among the oldest old, Utah 1973–2002. *Popul Stud (Camb)* 2015;69:7–22.
69. van Luijt PA, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2016;18:47.
70. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94:2766–92.
71. Aitken JF, Youlten DR, Baade PD, et al. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995–2014. *Int J Cancer* 2018;142:1528–35.
72. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* 2009;38:814–30.

73. Bay C, Kejs AM, Storm HH, et al. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: a Danish population-based register study 1989–2011. *Cancer Epidemiol* 2015;39:1–7.
74. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud elanikkonna tervisekäitumise uuring 2014. ([https://intra.tai.ee//images/prints/documents/14274488161\\_T2iskasvanud\\_rahvastiku\\_tervisek2itumise\\_uuring\\_2014.pdf](https://intra.tai.ee//images/prints/documents/14274488161_T2iskasvanud_rahvastiku_tervisek2itumise_uuring_2014.pdf)).
75. Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:858425.
76. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, et al. Oestrogen receptor- $\beta$  expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* 2006;15:971–80.
77. US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1134–1142.
78. Madigan LM, Lim HW. Tanning beds: impact on health , and recent regulations. *Clin Dermatol* 2016;34:640–8.
79. Eesti Vähiliit. (<http://www.cancer.ee/>).
80. Euromelanoma. (<http://www.euromelanoma.org/estonia>).
81. Harrison SL, Garzón-Chavez DR, Nikles CJ. Sun protection policies of Australian primary schools in a region of high sun exposure. *Health Educ Res* 2016;31:416–28.

## Cutaneous melanoma incidence in Estonia

Margit Marjamäe

### SUMMARY

The aim of this study was to examine temporal trends in cutaneous melanoma in Estonia from 1970 to 2015 for those aged over 15. The specific objectives were to describe the incidence of cutaneous melanoma by (1) age, period of diagnosis and birth cohort, and (2) stage and anatomic location at diagnosis.

The national case reporting data on cutaneous melanoma (ICD-10 codes C43.0–C43.9) were obtained from Estonian Cancer Registry and population data from Statistics Estonia. Incidence rates were calculated by age, period of diagnosis and birth cohort. The age-period-cohort model (Lexis diagram) was used to describe the data. Age-standardized rates (European standard population) were calculated by gender, stage at diagnosis and location (site) of the melanoma. Estimated annual percentage change of standardized incidence rates (APC) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated by sex, stage and anatomic location at diagnosis.

4,771 cases of cutaneous melanoma were diagnosed in Estonia in 1970–2015. The incidence of cutaneous melanoma increased significantly throughout the period among both sexes, with an average increase of 4% per year (men: 4.5% ( $p < 0.05$ ); women: 4.4% ( $p < 0.05$ )). We observed age, period and cohort effects. The only group in which incidence did not increase, was men aged 15–24.

There has been a steady increase in the melanoma incidence over the five periods assessed, with the most recent periods (2000–2009, 2010–2015) having the highest rates for all the age groups. There were significant cohort effects for melanoma incidence with the incidence being higher for the younger cohorts. There is more variation in the trend in age, period and cohort effects for men than for women.

Cutaneous melanoma was diagnosed primarily in localized stage during period of 1995–2015 for both sexes (73% of all cases). Only among women, in the youngest (aged 15–44 years) in comparison to the oldest (over 65 years of age) did the APC for localized disease exceed that of regional or distant spread disease (6.1%, 95% CI 4.3–8.1 vs 2.6%, 95% CI 1.0–4.2).

There were sex differences in disease site: for men, the most frequent location was the trunk (53.6%), and for women, lower extremities (34%) followed by the trunk (32%). Only in those aged 45–64 years, did the APC for melanomas on the trunk exceed the APC for



melanomas on the lower limbs (for men APCs for trunk and lower limbs: 5.0%, 95% CI 3.9–6.0 and 1.5%, 95% CI –0.4–3.5; for women: 5.6%, 95% CI 4.4–6.8 and 2.1%, 95% CI 0.7–3.6).

In conclusion, our results showed increasing cutaneous melanoma incidence rates over the period of 45 years in Estonia. We found significant period and cohort effects, suggesting the role of environmental mechanisms in cancer incidence trends.

## TÄNUAVALDUS

Magistritöö teostamist on toetatud uurimisteema IUT 34-17 vahenditest.

Minu südamlik tänu Anneli Uuskülale ja Heti Pisarevile pühendatud aja, põhjalike kommentaaride ning igakülge abi ja toetuse eest magistritöö koostamisel.

Lisaks soovin avaldada tänu oma lähedastele, sõpradele ja kolleegidele mõistmise ning toetuse eest magistritöö kirjutamise ajal.

## ELULUGU

1. Ees- ja perekonnanimi: Margit Marjamäe
2. Sünniaeg: 20.09.1990
3. E-post: margitmarjamae@gmail.com
4. Haridus:
  - 2015–... Tartu Ülikool, magistriõpe, rahvatervishoid
  - 2009–2013 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus, radioloogiatehnik (*cum laude*)
  - 1997–2009 Rakvere Gümnaasium, keskhariidus
5. Keelteoskus: eesti (emakeel), inglise (C1 kõnes ja kirjas), vene (A2 kõnes ja kirjas)
6. Töökogemus (teenistuskäik):
  - 2018 jaanuar–... Tervise Arengu Instituut, vähi sõeluuringute register, vanemanalüütik
  - 2012 jaanuar–2017 detsember SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, kiiritusravi osakond, radioloogiatehnik
  - 2011 mai–2012 mai AS Rakvere Haigla, radioloogia osakond, abiradioloogiatehnik

Kuupäev: 29.05.2018

# LISAD

**Lisa 1. Nahamelanoomi esmashagestunute kirjeldavad tunnused Eesti Vähiregistri andmete põhjal Eestis, 1970–2015**

Tunnused	1970–1979		1980–1989		1990–1999		2000–2009		2010–2015		Kokku (1970–2015)		
	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	Mehed	Naised	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Kokku</b>	123 (34,0)	236 (66,0)	223 (36,0)	389 (64,0)	344 (35,0)	630 (65,0)	527 (36,0)	934 (64,0)	537 (39,0)	828 (61,0)	1 754 (37,0)	3 017 (63,0)	4 771 (100,0)
<b>Vannuserühmad</b>													
15–24	2 (1,6)	5 (2,1)	11 (4,9)	5 (1,3)	11 (3,2)	14 (2,2)	5 (1,0)	23 (2,5)	3 (0,6)	11 (1,3)	32 (1,8)	58 (1,9)	90 (1,9)
25–34	18 (14,6)	12 (5,1)	14 (6,3)	28 (7,2)	14 (4,1)	34 (5,4)	28 (5,3)	56 (6,0)	36 (6,7)	66 (7,9)	110 (6,3)	196 (6,5)	306 (6,4)
35–44	20 (16,3)	38 (16,1)	28 (12,6)	48 (12,3)	40 (11,6)	77 (12,2)	55 (10,4)	103 (11,0)	55 (10,2)	87 (10,5)	198 (11,3)	353 (11,7)	551 (11,6)
45–54	26 (21,1)	63 (26,7)	42 (18,8)	83 (21,3)	50 (14,5)	109 (17,3)	71 (13,5)	134 (14,4)	66 (12,3)	125 (15,1)	255 (14,5)	514 (17,0)	769 (16,1)
55–64	24 (19,5)	46 (19,5)	53 (23,8)	87 (22,4)	96 (27,9)	134 (21,3)	115 (21,8)	160 (17,1)	107 (19,9)	154 (18,6)	395 (22,5)	581 (19,3)	976 (20,5)
65–74	20 (16,3)	44 (18,6)	54 (24,2)	69 (17,7)	86 (25,0)	156 (24,8)	144 (27,3)	243 (26,0)	122 (22,7)	166 (20,1)	426 (24,3)	678 (22,5)	1 104 (23,1)
75+	13 (10,6)	28 (11,9)	21 (9,4)	69 (17,7)	47 (13,7)	106 (16,8)	109 (20,7)	215 (23,0)	148 (27,6)	219 (26,5)	338 (19,3)	637 (21,1)	975 (20,4)
<b>Staadium<sup>1</sup></b>													
Lokaalne levik													
Regionaalne levik													
Kauglevik													
Määratlemata													
<b>Alkoholde asukoht<sup>2</sup></b>													
Pea ja kael (C43.0–C43.4)	17 (11,0)	44 (14,5)	60 (17,4)	82 (13,0)	71 (13,5)	125 (13,4)	68 (12,7)	103 (12,4)	216 (13,8)	354 (13,0)	570 (13,4)		
Kehatüvi (C43.5)	79 (50,0)	86 (28,4)	175 (50,9)	185 (29,4)	278 (52,8)	279 (29,9)	307 (57,2)	315 (38,1)	839 (53,6)	865 (32,0)	1 704 (40,0)		
Ülajäse k.a. õlg (C43.6)	21 (13,0)	47 (15,5)	25 (7,3)	70 (11,1)	60 (11,3)	167 (17,9)	67 (12,5)	124 (15,0)	173 (11,1)	408 (15,0)	581 (13,6)		
Alajäse k.a. puus (C43.7)	28 (18,0)	119 (39,3)	57 (16,6)	252 (40,0)	71 (13,5)	304 (32,5)	59 (10,9)	241 (29,1)	215 (13,7)	916 (34,0)	1 131 (26,6)		
Muu (C43.8–C43.9)	12 (8,0)	7 (2,3)	27 (7,8)	41 (6,5)	47 (8,9)	59 (6,3)	36 (6,7)	45 (5,4)	122 (7,8)	152 (6,0)	274 (6,4)		

<sup>1</sup> Staadiumi andmed alates 1995. aastast

<sup>2</sup> Alkoholde asukohta andmed alates 1983. aastast

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, MARGIT MARJAMÄE, (sünd. 20.09.1990)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Nahamelanoomi esmashaigestumus Eestis“, mille juhendajad on Anneli Uusküla ja Heti Pisarev,
  - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
  - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 29. mail 2018. a