

Tartu Ülikool
Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

LAPSEEA KASVAJAST TERVENENUTE HAIGESTUMINE
JÄRGNEVATESSE ESMASTESSE KASVAJATESSE EESTIS
AASTATEL 1970–2019

Magistritöö rahvatervishoius

Marika Soomlais

**Juhendajad: Keiu Paapsi, MSc, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, teadur**

**Aleksei Baburin, MSc, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, teadur**

Tartu 2023

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 29.05.2023 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Ain Kaare, MD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, hematoloogia ja luuüdi transplantatsiooni osakonna juhataja

Kaitsmine: 07.06.2023

SISUKORD

Kasutatud lühendid.....	5
Lühikokkuvõte.....	6
1. Sissejuhatus.....	8
2. Kirjanduse ülevaade.....	10
2.1 Lapseea kasvajakad	10
2.2 Laste kasvajakate etioloogia ja riskitegurid.....	13
2.3 Lapseea kasvajakate epidemioloogia.....	14
2.4 Laste kasvajakate epidemioloogia Eestis.....	16
2.5 Järgnevad esmased kasvajakad.....	17
2.5.1 Järgnevate esmaste kasvajakate seos lapseea vähi diagnoosiga	18
2.6 Järgnevate esmaste kasvajakate riskitegurid	19
2.6.1 Kiiritusravi	19
2.6.2 Keemiaravi.....	20
2.7 Kasvajakate klassifikatsioon.....	21
3. Eesmärgid	23
4. Materjal ja metoodika	24
4.1 Andmeallikad.....	24
4.1 Kohort	25
4.2 Andmestik.....	25
4.3 Andmeanalüüs.....	26
4.3.1 Haigestumuskordajakad.....	26
4.3.2 Järgneva esmase kasvajakate risk.....	27
4.3.3 Raviandmed	27
5. Tulemused.....	28
5.1 Esimesed ja järgnevad esmased kasvajakad	28
5.2 Haigestumus esimesse kasvajakasse.....	30

5.3	Järgnevad esmased kasvajakud.....	32
5.4	Esimese kasvaja raviviisid	36
6.	Arutelu	38
7.	Järeldused ja ettepanekud	43
8.	Kasutatud kirjandus	44
	Summary.....	50
	Tänuavaldus.....	52
	<i>Curriculum vitae</i>	53
	Lisad	54
	Lisa 1. Valimi haigusjuhtude ümberkodeerimisel kasutatud klassifikatsioon ja paikmete koondamine RHK-10 diagnooside põhjal.....	54

Kasutatud lühendid

AAPC	aastane keskmine protsentuaalne muutus (<i>average annual percent change</i>)
ASIR	vanusele kohandatud avaldumuskordaja (<i>age-standardized incidence rates</i>)
CI	usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
EVR	Eesti Vähiregister
HL	Hodgkini lümfoom
HR	riski määr (<i>hazard ratio</i>)
IARC	Rahvusvaheline Vähiuurimise Keskus (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICCC	rahvusvaheline laste vähi klassifikatsioon (<i>International Classification of Childhood Cancer</i>)
ICCC-3	rahvusvaheline laste vähi klassifikatsioon 3. väljaanne (<i>International Classification of Childhood Cancer 3rd Edition</i>)
ICD-O	rahvusvaheline haiguste klassifikatsiooni onkoloogiaosa (<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>)
JEK	järgnev esmane kasvaja
KNS	kesknärvisüsteem
LFS	Li-Fraumeni sündroom
MHL	mitte-Hodgkini lümfoom
RHK-10	Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon, 10. versioon
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
SIR	standarditud haigestumusmäär (<i>standardised incidence ratio</i>)
ÄLL	äge lümfoidleukeemia
ÄML	äge müeloidleukeemia
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organisation</i>)

Lühikokkuvõte

Lapseea kasvajate ravi areng on parandanud vähielulemust ning sellega koos on suurenenud järgnevast esmasest kasvajast ohustatud isikute hulk. Järgnev esmane kasvaja (JEK) on üks murettekitavaim esimese kasvaja ravi pikaajalistest tagajärgedest, mis mõjutab otseselt esimesest kasvajast paranenud isikute eluiga ja -kvaliteeti. Ajal, mil üha enam lapsi jääb peale kasvaja diagnoosi ellu tänu paranenud ravivõimalustele, suureneb vajadus omada teadmisi ja andmeid vähipatsientide riskist JEKi tekkeks. Kuigi enamasti seostatakse JEK tekke riskiga esimese kasvaja vastast ravi, on uuringud näidanud, et lapseas kasvaja diagnoosi saanutel võib olla olemuslikult suurem JEK risk keerukate geneetiliste, keskkondlike ja käitumuslike tegurite tõttu. Käesolevas magistritöös uuriti järgnevate esmaste kasvajate tekke riski isikutel, kes on tervenunud lapseea esimesest kasvajast. Töö eesmärk oli (1) hinnata uuringuperioodil 0–14aastaste laste haigestumist esimesse kasvajasse; (2) analüüsida järgneva esmase kasvaja seoseid esimese kasvajaga; (3) kirjeldada esimese kasvaja ravi ja selle võimalikke seoseid JEK tekkega.

Eesti Vähiregistri (EVR) andmetel põhinev tagasivaatav kohortuuring hõlmas 1727 uuritavat vanuses 0–14 aastat, kes haigestusid aastatel 1970–2019 esimesse pahaloomulisse kasvajasse. Arvutati haigestumus esimesse kasvajasse ja hinnati haigestumustrende ajas muutuspunkti regressiooni abil ning arvutati kordajate keskmine protsentuaalne muutus aastas (*AAPC*, ingl *average annual percentage change*) koos 95% usalduspiiridega. JEK haigestumise riski hindamiseks leiti standarditud haigestumusmäär (ingl *standardised incidence ratio, SIR*) koos 95% usaldusvahemikuga. Erinevate raviviiside kasutamist iseloomustati ravitud isikute proportsioonidega. Kiiritusravi dünaamika hindamiseks arvutati kasutatud doosi mediaan kindlal perioodil ja hinnati trendi muutuspunkti regressiooni abil (*AAPC; crude rate*).

Töö tulemusena leiti järgnevaid esmaseid kasvajaid kahel protsendil esimest vähki põdenud isikutel. Uuringus leitud järgnevatest esmastest kasvajatest 86% moodustasid järgnevad pahaloomulised kasvajad, 14% olid healoomulised ning *in situ* kasvajad. Järgnevate esmaste kasvajatena leiti enim rinnavähki ja mittemelanoomset nahavähki ning mediaanaeg järgneva esmase kasvajani oli 31 aastat. Enim haigestusid isikud, kes olid esimese kasvaja diagnoosi saanud 1970ndatel. Risk järgneva esmase kasvaja tekkeks oli uuritava kohordil kuus korda suurem võrreldes üldrahvastikuga.

Käesolev magistritöö on esimene uuring, kus analüüsiti järgnevate esmaste kasvajate tekke riski lapseea vähki põdenud isikutel Eestis. Töö tulemused kinnitavad suurenenud riski

järgneva esmase kasvaja tekkeks lapseas esimese kasvaja põdemise järgselt. Riski vähendamiseks tuleb lapsea kasvajate ravimisel silmas pidada minimaalsuse printsiipi – ravida tuleb nii palju kui vajalik, ent nii vähe kui võimalik, kasutades seejuures käesoleval hetkel parimat võimalikku olemasolevat ravi. Lapsea kasvajatest tervenenu vajavad põhjalikke jälgimisjuhiseid, et võimalike uute kasvajate teket ennetada või juba tekkinud kasvajaid varakult avastada. Üha enam paranev viie aasta elulemus ja samal ajal kasvav haigestumus lapsea kasvajatesse tähendab aina suurenevat kohorti, kelle hulgas püsib kõrge JEK risk läbi aastakümnete. Ilma täpsete tegevusjuhiste ja -plaanita võib see aga tähendada üha suurenevat koormust meie tervishoiusüsteemile.

1. Sissejuhatus

Vähk ehk pahaloomuline kasvaja on üldnimetus erinevatele haigustele, mille aluseks on rakkude kontrollimatu paljunemine. Haigus võib levida nii algkoldega piirnevatesse organitesse kui ka ulatuslikumalt kogu organismis vere- või lümfiringe kaudu. Vähk on maailmas üheks juhtivaks surmapõhjustavaks haiguseks nii lastel kui täiskasvanutel. Lapseeas esineb vähki harva ja haigestumise osakaal kasvajate koguhulgast on väiksem kui üks protsent, samas näitab haigestumus kasvutrendi. Viimaste kümnendite jooksul on märkimisväärselt suurenenud laste vähielulemus – riigiti võib näitaja ulatuda kuni 80%ni (1). Elulemus on paranenud diagnostika- ja ravivõimaluste arenemisega, ent kliinilisi eeliseid vähendavad endiselt keemia- ja kiiritusravi iatrogenesed pikaajalised mõjud. Laste kasvajate avastamise teeb keeruliseks sümptomite sarnanemine kergemate ja enamlevinud haigustega. Erinevalt täiskasvanutest ei ole lapseeas vähki võimalik ennetada tervisekäitumise muutmise või kahjulike keskkondlike mõjude vähendamisega.

Lapseeas vähist paranenutel püsib hilisemas elus suurenenud haiguskoormus esimese kasvaja ja saadud ravi tõttu ning suurenenud risk haigestuda JEKi (2). Järgnev esmane kasvaja on histoloogiliselt erinev, peale esimese kasvaja ravi tekkinud haigestumine. Risk JEKi tekkeks on lapseeas vähist paranenutel edasises elus oodatavast kuus korda suurem võrreldes üldrahvastikuga ning 30 aasta kumulatiivne haigestumus lapseeas vähist paranenutel on ligikaudu 21% (3). Haigestuda võib enam kui ühel korral ning suurem on haigestumisel suur. Järgnevaid esimesid kasvajaid on keerulisem ravida varasemalt saadud esimese kasvaja ravi tõttu. JEKi riskid indiviididel on erinevad tulenevalt nende soost, vanusest esimesse kasvajasse haigestumisel, esimese vähi tüübist, kasutatud raviviisist ning esimesse kasvajasse haigestumise ajaperioodist. Lapseeas vähihaigestumise kasv ja elulemuse paranemine suurendavad jätkuvalt edasises elus isikute hulka, kellel on JEKi tekke oht, kuna hinnanguliselt 3–10% lapseeas esimest vähki põdenutel tekib järgnev esmane pahaloomuline kasvaja (4).

Eestis moodustavad lapseeas kasvajakasvaja kõigest vähijuhtudest 0,5% ja haigestumine suureneb pidevalt. Eestis on vähk lastel juhtiv surmapõhjustav haigus ja aastas sureb vähi tõttu keskmiselt 6–7 last. Enim haigestuvad 0–4aastased lapsed (5). Eestis toimus oluline laste onkoloogilise ravi ümberkorraldus peale 1991. a taasiseseisvumist, kui alustati pediaatrilise onkoloogilise ravi tsentraliseerimist ja eraldati laste ravimine täiskasvanutest. Tekkis koostöö Euroopa erialaorganisatsioonidega ja võeti kasutusele kaasaegsed raviprotokollid ning vereloome tüvirakkude siirdamise protseduur. Tänu arengutele ravis ja ravikorralduses on laste vähielulemus Eestis viimaste kümnendite jooksul oluliselt paranenud ja viie aasta elulemus on

viimaste teadaolevate andmete põhjal 73% (6). JEKi teket Eestis 0–14aastastel lastel varasemalt uuritud ei ole.

Eestis registreeritakse vähijuhud EVRis, kus sisalduvad andmed alates 1968. aastast kõigi diagnoositud vähijuhtude kohta. Vähijuhtude kodeerimiseks kasutatakse rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni onkoloogiaosa kolmandat väljaannet (ingl *International Classification of Diseases for Oncology*, ICD-O-3) ja rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. väljaande (RHK-10) diagnoosikoode (7). Alates 1989. aastast kuulub Vähiregister Rahvusvahelisse Vähiregistrite Assotsiatsiooni ning Euroopa Vähiregistrite Võrgustikku (ingl *European Network of Cancer Registries*, ENCR) (8), mis on oluline näide andmete kõrgest kvaliteedist.

Käesolev magistritöö on esmakordne uuring Eestis, kus uuritakse lapsea vähist paranenutel uute järgnevate kasvajate esinemist EVR andmetel. Uuring kirjeldab täpsemalt Eestis järgnevate esmaste kasvajate tekke riski ja seoseid lapseas eelnevalt põetud vähipaikmega. Uuring on olulise tervisepoliitilise kaaluga, võimaldades planeerida uusi terviseedenduslikke meetmeid ning anda sisendit toimivate jälgimissüsteemide väljatöötamisele. Jälgimissüsteemid võimaldavad planeerida tõhusat meditsiinilist järelravi ja skriiningmeetodeid lapsea vähist paranenutele ja kogutud andmed lisaksid väärtuslikke teadmisi onkogeensetest protsessidest, kaasa arvatud raviks kasutatud tsütostaatikumide ja kiiritusravi võimalike hilismõjude kohta. Uuringu tulemused toetavad Vähitõrje tegevuskavas (2021–2030) püstitatud eesmärgi.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Lapseea kasvajakad

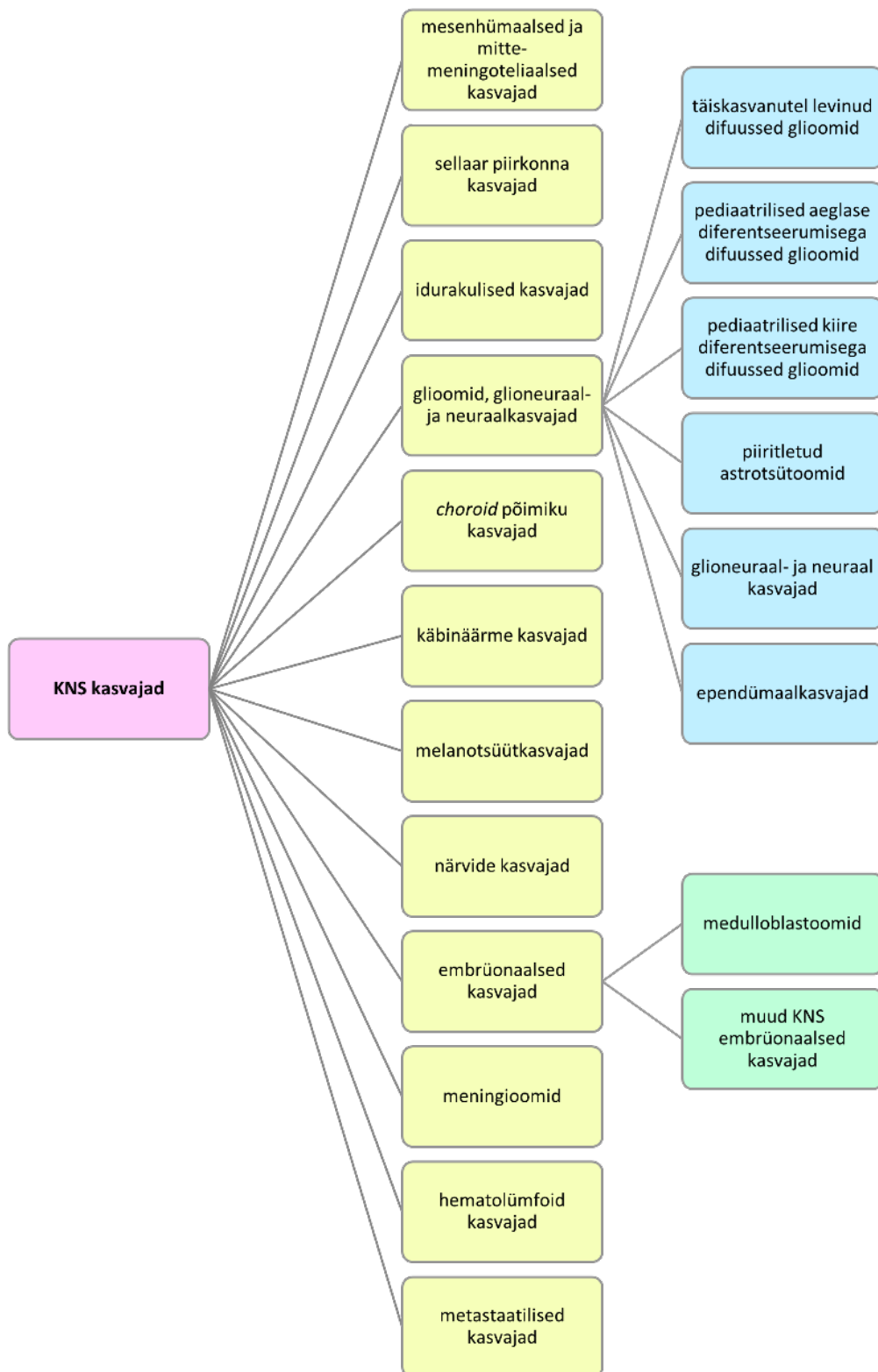
Lapseeas esinevad kasvajakad võib jagada kolme rühma: hematoloogilised ehk vere-, luuüdi- ja lümfisüsteemi kasvajakad, peaaju- ehk intrakraniaalsed kasvajakad ning kõik teised ekstrakraniaalsed ja mitte-hematoloogilised kasvajakad ehk soliidtuumorid (9, 10).

Lapseea hematoloogilised kasvajakad on heterogeenne kasvajakate rühm, mis saavad alguse kas luuüdis paiknevatest vereloome rakkudest või immuunsüsteemi rakkudest. Nendest enam levinud on luuüdi ja vererakkude kasvajakad ehk leukeemiad. Lümfisüsteemist levivad leukeemia rakud sageli vereringesse ja mõned leukeemia vormid ka teistesse elunditesse, näiteks lümfisõlmedesse, põrna, maksa, kesknärvisüsteemi jne. Leukeemiad jagatakse kasvukiiruse alusel ägedateks (kiirelt arenev) ja kroonilisteks (aeglaselt arenev). Hematoloogiliste kasvajakate osatähtsus on 34% kõigist lapseea vähijuhtudest, kõige sagedamini esinevad äge lümfoidleukeemia (ÄLL) ja äge müeloidleukeemia (ÄML), vastavalt 27% ja 5% pahaloomulistest vereloome kasvajakate juhtudest (11). Lisaks esineb segatüüpi leukeemiaid, millel on nii ÄLLi kui ÄMLi omadusi. Kroonilisi leukeemiaid esineb lapseeas harvem.

Lümfisüsteemi kasvajakad arenevad immuunsüsteemi rakkudest ehk lümfotsüütidest, saades enamasti alguse kas lümfisõlmedest või teistest lümfisüsteemi organitest nagu näiteks tüümus või tonsillid. Lümfoomid moodustavad 12% kõigist laste vähijuhtudest. Enamlevinud on Hodgkini lümfoom (HL) ja mitte-Hodgkini lümfoom (MHL), mis moodustavad mõlemad ligikaudu 5% kõigist lapseea vähijuhtudest. Lümfoomide rühmas on HL ja MHL osakaalud vastavalt 42% ja 46% (11).

Pea- ja seljaaju ehk kesknärvisüsteemi (KNS) kasvajakad saavad alguse kas neuronitest ehk närvirakkudest või neid ümbritsevatest tugi- ehk gliiarakkudest, mille kasv on väljunud kontrolli alt. Lisaks esineb segarakulisi kasvajakaid ja eraldi rühma moodustavad embrüonaalsetest rakkudest alguse saanud kasvajakad (12). KNS kasvajakate puhul on kasutusel erinevaid klassifikatsioone, millest uuemad võtavad arvesse ka kasvaja molekulaarset profiili (joonis 1). See sageduselt teine laste kasvajakate rühm moodustab ligikaudu 23% kõikidest vähijuhtudest (11). Neuronitest saavad alguse näiteks medulloblastoom ja primitiivne neuroektodermaalne kasvaja. Gliiarakkudest arenevaid kasvajakaid nimetatakse glioomideks, mille alla liigituvad mitmed histoloogiliselt erinevad kasvajakad (nt astrotsütoom, oligodendroglioom, ependüümoom jne). KNS süsteemi kasvajakate puhul vajavad ravi nii hea- kui

pahaloomulised, kuna kasvajat ümbritsevad koed on sageli elulise tähtsusega organismi funktsioneerimisel.



Joonis 1. KNS kasvajate klassifikatsioon Maailma Terviseorganisatsiooni 5. väljaande põhjal (13).

2.2 Laste kasvajate etioloogia ja riskitegurid

Lapseea kasvajate etioloogia on paljuski ebaselge. Enamik laste kasvajatest ei ole põhjustatud pärilike desoksüribonukleiinhape (DNA) muutuste poolt, vaid on varases arenguetapis või enne sündi toimunud DNA muutuste tagajärg. Uuritud on nii keskkondlikke kui olemuslikke riskitegureid, seoseid üsasisesse arengu ja sünnidefektidega, seoseid haiguste ja infektsioonidega ning geneetilisi tegureid. Seni oli teada, et mõned kõrge pärilikkusega harva esinevad geneetilised sündroomid põhjustavad lapseea kasvajaid, kuid nüüdseks on näidatud tänu kogugenoomi uuringutele ka mitmete laiemalt levinud geenivariantide seost. Lapseea kasvajad on harvikaigused ja seega on vaatamata paljudele teadusuuringutele keeruline näidata seoseid ka suuremahulistes juht-kontroll uuringutes ja metanalüüsides. (9)

Demograafilistest riskiteguritest on tuvastatud, et haigestumuse risk on suurem imikueas ja poistel. Kindlat seost lapseea kasvajate ja keskkonnategurite vahel on näidatud vaid eelneva kasvaja ravis kasutatud kiiritus- ja keemiaravi puhul. Viljastamisele eelnevate, raseduseaegsete ja sünnijärgsete keskkonnategurite seostamine lapseea kasvajate tekke riskiga on keeruline, kuna vajaks riskitegurite eraldiseisvat uurimist kasvajapaikmete lõikes. ÄLL, lapseea kõige enam diagnoositud kasvaja on viimaste osas enim uuritud. Nõrk seos ilmnes isa viljastamiseelse suitsetamisega ja ema raseduseaegse kohvitarbimisega. Seevastu ei ilmnenud mingit seost ema suitsetamise või alkoholi tarbimisega. Riski aitasid vähendada (nõrk seos) ema raseduseaegne vitamiinide tarbimine ja lapse lasteaias käimine.

Lastele omastest teguritest on uuritud näiteks sünnikaalu seost kasvajate riskiga. On näidatud, et ÄMLi, KNS kasvajate, neuroblastoomi ja Wilmsi kasvaja risk suureneb koos lapse sünnikaaluga (19–22). Kui ÄMLi risk on suurem nii madala kui suure sünnikaaluga lastel (23), siis hepatoblastoomi risk on suurem just madala sünnikaaluga lastel (24). Täpsem seos lapse sünnikaalu ja kasvaja riski vahel on teadmata, ent ühe hüpoteesina on välja toodud sünnieelset eksponeeritust kasvuhormoonile. Lisaks on mitmete kasvajate puhul näidatud, et risk haigestuda lapseea kasvajatesse on kõrgem struktuursete sünnidefektidega lastel (24) ja ema kõrgema vanuse puhul (25).

Pärilikkusega seostatakse umbes 10% lapseea vähijuhtudest (9, 26). Autosomaalse dominantse pärandumistüübiga Li-Fraumeni¹ sündroomiga (LFS) isikutel areneb vähemalt pooltel üks pahaloomuline kasvaja noores eas ja kolmandikul tekib elu jooksul mitmeid esmaseid vähke. Leitud on osteosarkoomi, ajukasvajate, pehmete kudede sarkoomi ja teiste

¹ Li-Fraumeni sündroom on TP53 geeni mutatsiooniga seotud vähktõve eelsoodumuse sündroom, millega kaasneb suurenenud risk mitmete pahaloomuliste kasvajate tekkeks (88).

kasvajate tekkeks suurenenud riski (27). RB1 supressorgeeni mutatsioonid põhjustavad retinoblastoomi teket (28) ja ligikaudu pooltel juhtudel on Wilmsi kasvaja teke seotud WT1 geeni muutustega (29). Lisaks päritavatele geneetilistele teguritele on lapsea kasvajate riskiteguriks ka mittepäritavad geneetilised seisundid. Näiteks suurendab Downi sündroom märkimisväärselt leukeemia riski (30).

Onkogeneetilistele teguritele lisaks on näidatud lapsea kasvajatel võimalikke seoseid viirustega nagu Epstein Barri viirus ja herpesviiruste teatud alaliigid. (31)

2.3 Lapsea kasvajate epidemioloogia

Laste vähihaigestumus suureneb jätkuvalt. Möödunud sajandi keskpaigast alates on laste vähihaigestumine Euroopas suurenenud keskmiselt 1% võrra aastas (11). Kasvajatesse haigestumisel on demograafilised erinevused.

Keskmine vanus haigestumisel on poistel 6,6 ja tüdrukutel 6,4 aastat (32), ent enim haigestuvad nooremad kui 5aastased lapsed. Poisid haigestuvad sagedamini kui tüdrukud (juhtude arvu suhe 1,2 : 1), kuigi haigestumussuhe võib kasvaja tüübiti erineda. Näiteks maksakasvajate ja lümfoomide korral haigestuvad sagedamini poisid (vastavalt 1,8 : 1 ja 2,0 : 1), aga neeru- ja idurakuliste kasvajate puhul haigestuvad rohkem tüdrukud (vastavalt 1 : 0,9 ja 1 : 0,8). Poiste haigestumus on suurem imikueas. Sugudevaheline erisus väheneb alates 12. eluaastast, kuid poiste suurem osakaal jääb püsima. (11)

Sagedasemad laste vähivormid on leukeemiad ja KNS vähid, mis moodustavad kokku üle poole kõigist laste vähijuhtudest ja levimus on seotud vanusega. Leukeemia juhtudest ligikaudu pooled esinevad noorematel kui 5aastastel, esinemissagedus on väiksem imikueas ja 10–14aastaste vanuserühmas. KNS vähki haigestuvad peamiselt 5–14aastased lapsed. (11)

Erinevates vanuserühmades domineerivad kindlat tüüpi kasvajakasvajad (tabel 1). Imikueas moodustavad kolmandiku kogu vanuserühma vähihaigestumusest sümpaatilise närvisüsteemi kasvajakasvajad. Võrreldes teiste vanuserühmadega on imikutel rohkem maksakasvajaid, retinoblastoome ja idurakulisi kasvajakasvajaid. Imikueas praktiliselt ei esine lümfoome, kartsinoome ja luukasvajaid (11). Nooremate kui 5aastaste vanuserühmas hõlmab peaaegu pooled vähijuhtudest leukeemia, kolmandik kasvajakasvajaid esineb KNSs ja sümpaatilises närvisüsteemis ning peaaegu üldse ei esine kartsinoome ja luukasvajaid. Vanuserühmas 5–9 aastat domineerivad leukeemia ja KNS vähijuhud. Võrreldes nooremate vanuserühmadega suureneb luukasvajate ja lümfoomide esinemissagedus, moodustades vastavalt 5% ja 14% antud vanuserühma kasvajakasvajatest. Oluliselt väheneb sümpaatilise närvisüsteemi kasvajakasvajate osakaal (3%)

ning retinoblastoomi, kartsinoomi ja maksakasvajaid peaaegu ei esine. Vanuserühmas 10–14 aastat on sarnaselt noorematega enim leukeemiajuhte ja KNS kasvajaid, mis moodustavad ligikaudu pooled haigusjuhtudest. Esineb enam lümfoomi, luukasvajaid ja kartsinoomi, vastavalt 22%, 11% ja 4% kõikidest vanuserühma kasvajatest. Peaaegu ei esine neeru- ja maksakasvajaid ning retinoblastoomi. (11)

Tabel 1. Enamlevinud kasvajate esmahaigestumus Euroopas 0–14aastastel lastel vanuserühmiti, kohandatud maailma standardrahvastikule, 2020.a (33)

RHK-10 kood	Vähi paige	Haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta			
		0–14 a	0–4 a	5–9 a	10–14 a
C91–95	Leukeemia	5,20	7,20	4,60	3,20
C70–72	KNS ja peaju	2,50	3,00	2,30	2,00
C64–65	Neerud	1,10	2,00	0,75	0,15
C82–86, C96	Mitte-Hodgkini lümfoom	0,97	0,88	1,00	1,00
C81	Hodgkini lümfoom	0,77	0,16	0,43	2,00
C56	Munasarjad	0,30	0,09	0,20	0,69
C22	Maks	0,27	0,57	0,08	0,08
C73	Kilpnääre	0,25	0,03	0,10	0,71
C62	Munandid	0,24	0,35	0,08	0,28
C43	Melanoom	0,13	0,05	0,10	0,26
C18–21	Käär- ja pärasool	0,08	0,00	0,03	0,23

Laste surmapõhjusena on pahaloomulised kasvajakad maailmas esikümnes ja kõrge elatustasemega riikides teisel kohal (34). Viimastel kümnenditel on Euroopas laste vähisuremus oluliselt vähenenud, 1990ndate keskpaigaks oli Lääne-Euroopas leukeemia suremus vähenenud 60% võrreldes 1960ndate keskpaigaga ja Ida-Euroopas oli sama näitaja langus 30% alates 1970ndadest (35). Oluline paranemine on viimastel kümnenditel toimunud ka vähihaigete elulemuses. Leukeemia viie aasta elulemus on nüüdseks riigiti jõudnud kuni 90%ni ja KNS kasvajate puhul 65%ni. Ent muutus pole olnud nii positiivne kõikide paikmete puhul – elulemuse paranemine on olnud tagasihoidlikum HLi, osade KNS kasvajate, neuroblastoomi, Wilmsi kasvaja, Ewingi sarkoomi, osteosarkoomi ja rabdomüosarkoomi puhul, mille elulemuse näitajad püsivad riigiti 70–82% vahel (36). Euroopa laste vähielulemuse erinevused tulenevad peamiselt kaasaegsete diagnostika- ja ravivõimaluste kättesaadavusest ja uuemate raviprotokollide kasutuselevõtmise erisustest erinevates riikides (37).

2.4 Laste kasvajate epidemioloogia Eestis

Eestis on laste vähihaigestumine viimastel aastakümnetel pidevalt suurenenud. Aastas diagnoositakse umbes 35 uut vähijuhtu, millest ligikaudu pooled leitakse noorematel kui 5aastastel. Kõige sagedasem vähipaige on leukeemia (31%), järgnevad KNS kasvajad (19%) ja lümfoomid (14%). (6)

IARC andmetel oli 2020. aastal Eestis 0–14aastaste lastel vähihaigestumus 13,6 juhtu 100 000 kohta, sealhulgas poistel 18,6 ja tüdrukutel 8,4 juhtu 100 000 kohta (maailma standardrahvastikule kohandatud haigestumuskordaja). Euroopa võrdlusriikide seas oli Eesti lastel suurim haigestumus leukeemiasse (7,2 juhtu 100 000 kohta) ning väikseim lümfoomi (0,39 juhtu 100 000 kohta). (38)

Surmapõhjusena on vähk Eestis 0–14aastastel lastel kolmandal kohal ja surma põhjustavate haiguste seas esimesel. Keskmiselt sureb Eestis pahaloomuliste kasvajate tõttu kuus last aastas. 1970ndadest alates on viie aasta elulemus suurenenud märkimisväärselt, kasvades 24%lt 73%ni. Elulemus on paranenud nii poistel kui tüdrukutel. Eriti oluline viie aasta elulemuse muutus on olnud leukeemia puhul (8%lt 84%ni). Jõudsalt on suurenenud ka KNS kasvajate (25%lt 50%ni) ja lümfoomide elulemus (45%lt 90%ni). (6)

2.5 Järgnevad esmased kasvajakad

Samal indiviidil esineda võivate järgnevate kasvajakate puhul on oluline eristada esimese kasvaja retsidiivi ja täiesti uut ehk järgnevat esmast kasvajat. Kasutatakse peamiselt kahe erineva ühingu poolt väljapakutud definitsiooni:

1) IARCI definitsioon määratleb teise esmase kasvaja kui samal indiviidil esineva järgneva kasvaja, mis erineb morfoloogiliselt esimesest kasvajast, ja seda ka siis kui kattub diagnoosimise aeg ja paige (39) ning

2) peamiselt Ameerika Ühendriikide vähiregistris kasutusel olev SEERi (ingl *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) definitsioon on keerukam ja võtab arvesse ka diagnoosidevahelist aega (40). Erinevate uuringute andmetel põhjustab SEERi definitsioon JEKi haigestumuse mõningast ülehindamist, kuna käsitleb mõne organi, näiteks jämesoole, erinevaid osi omaette paikmetena.

JEK on hea- või pahaloomuline, histoloogiliselt erinev, peale esimese kasvaja ravi tekkinud uus kasvaja (41) moodustades kõikidest vähijuhtudest umbes 6–10% (42). Ligikaudu 6% lapseas vähki põdenutest haigestub edaspidi JEKi vähemalt ühel korral ning suurenenud risk haigestumiseks püsib kogu elu jooksul. Haigestumise risk on üldrahvastikuga võrreldes kolm kuni kuus korda suurem (4, 32, 43–45). Lisaks tekib hinnanguliselt 0,5% isikutest kaks või enam pahaloomulist JEKi ning 0,8% lapseas vähipatsientidest tekib üks pahaloomuline ja üks või enam healoomulist JEKi (4).

Risk pahaloomulise JEK tekkeks on võrreldes üldrahvastikuga naistel suurem kui meestel (*SIR* 7,1 vs 5,8) (32). Soopõhist riski JEK tekkimisel on kirjeldatud ka Saksamaa uuringus, kus naistel väljendus peale 20 jälgimisaastat 22% suurem risk. Seevastu Austraalia uuring ei kinnitanud naistel suuremat riski (*IRR* = 1,1; *incidence rate ratio*) (46).

Nooremas lapseas vähki põdenutel on JEK risk suurem võrreldes nooruki- või täiskasvanueas vähki põdenud isikutega (41, 47–49). JEK paige on seotud vanusega, millal diagnoositi esimene kasvaja – nooremas vanuserühmas diagnoositud vähiga kaasneb suurem risk KNS kasvajakateks, kilpnäärmevähiks ning luu- ja pehmete kudede sarkoomideks ning vanemas vanuserühmas esimese vähi diagnoosi saanutel on suurenenud risk rinnavähiks. Kõigi pahaloomuliste JEK kumulatiivne haigestumus on Saksamaa 35aastase registripõhise uuringu andmetel ellujäänutel 5% peale 25 aasta möödumist, 8% peale 35 aasta möödumist esimesest lapseas vähi diagnoosist (32) ning Austraalia 30aastase registripõhise uuringu põhjal 4,4% peale 30 aasta möödumist esimesest lapseas vähi diagnoosist (46).

Suurim risk JEK tekkeks on 2–5 aastat peale esimese vähi diagnoosi ($SIR = 10,6$) (50). Schloz-Kreisel jt leidsid, et keskmine aeg JEKi tekkimiseks on 10–12 aastat peale lapsea vähi diagnoosimist, Youlden jt leidsid, et mediaanaeg oli 9,9 aastat, kuid suurenenud risk jääb jätkuvalt püsima hilisemas elus (32, 46).

Ravivõimalused iga JEK puhul on piiratud tulenevalt eelneva kasvaja ravist ja suremus pahaloomulise JEKga on suur, 10–17% lapse- ja noorukieas vähki põdenud sureb edaspidi noores vanuses ning suremuskordaja on üldpopulatsiooniga võrreldes kuni 11 korda suurem. Zichova ja kaasautorid leidsid, et JEKga patsientidel on suremus kuni 38% (4, 51).

2.5.1 Järgnevate esmaste kasvajate seos lapsea vähi diagnoosiga

Lapsea vähist paranenutel diagnoositud JEKd jagunevad järgnevalt: 26% KNS kasvajakas, 24% leukeemiad, 14% lümfoomid, 9% pehmete kudede sarkoomid, 7% luukasvajad, 5% neuroblastoomid, 5% retinoblastoomid, 4% neerukasvajad. (52)

JEK leitakse kõigi lapseas põetud vähivormide korral, kuid teatud vähipaikmetega seostub suurem JEKi risk. Lapseas esimese vähina pehmete kudede sarkoomi, HL või retinoblastoomi põdenutel leitakse JEK sagedamini võrreldes teiste lapseas põetud kasvajatega (42, 53).

HL järgselt on risk JEK tekkeks suur, $SIR 8,7$ (95% $CI 7,7–9,8$) (3) ja ligikaudu 10%l diagnoositakse hilisemas elus mõni JEK (4). HL suurendab riski kilpnäärmevähi, vereloome elundkonnaga seotud kasvajate ja sarkoomide tekkeks (54). HL põdenud naistel on hilisemas elus pidevalt kasvav, üldrahvastikust oluliselt suurem rinnavähi risk. Rinnavähk diagnoositakse JEKna 37%l HLi põdenud naistel. Rinnavähi risk on suurem kiiritusravi saanud naistel võrreldes kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioonravi saanutega (32, 55).

Retinoblastoomi järgselt leitakse kolmandikul haigestunutest JEK. Enam esineb osteosarkoomi ja suurenenud risk on ka melanoomi, aju- ja ninaõõne kasvaja tekkeks. Päriliku retinoblastoomiga kaasnev JEKi risk on oluliselt suurem mittepäriliku retinoblastoomiga kaasnevast riskist, SIR vastavalt 19 (95% $CI 16–21$) ja 1,2 (95% $CI 0,7–2,0$). Päriliku vormi korral kiiritusravi saanutel suureneb pahaloomulise JEKi risk 3,1 korda. Lisaks on päriliku retinoblastoomiga isikutel leitud väga kõrge luu- ja pehmete kudede sarkoomi, silma-, nina- ja ninakõrvalkoobaste JEK risk, $SIR > 100$ (56).

KNS kasvajaid põdenud lastel on sagedasemad JEKid ajukasvajad, risk on eriti suurenenud kolju piirkonna kiiritusravi saanud isikutel. (57)

Leukeemiat esimese kasvajana põdenutel on risk hilisemas elus haigestuda ajukasvajatesse nagu meningioom ja medulloblastoom, samuti esinevad JEKna leukeemiad ja lümfoomid, kilpnäärme-, rinna-, naha- ja luuvähk (3, 58).

MHL põdenud isikutel esineb JEKna ÄLL, kartsinoome ja lümfoidset vähki (59), samuti kilpnäärme-, mao-, rinna-, kopsu- ja emakakaelavähki ning melanoomi (60, 61). MHL põdenutel on JEK risk suurenenud 1,9 korda võrreldes üldrahvastikuga (62).

2.6 Järgnevate esmaste kasvajate riskitegurid

JEKi esinemine võib olla tingitud erinevatest faktoritest: 1) indiviidiga seotud põhjused nagu geneetilised ja hormonaalsed tegurid või vanus esimese vähi diagnoosimisel; 2) elustiilist tulenevad; 3) esimese kasvaja ravist põhjustatud ning 4) erinevad keskkondlikud tegurid. Lapseea kasvajate puhul on kirjanduses enim käsitletud esimese vähi ravist tulenevat mõju. Peamiselt kasutatakse laste kasvajate ravimisel kiiritus- ja keemiaravi ning operatiivset ravi. Kahe esimese raviviisiga seostatakse suuremat risk järgneva esmase kasvaja tekkeks (52).

2.6.1 Kiiritusravi

Kiiritusravi on 19. sajandi lõpust meditsiinis kasutatav ning tehnoloogiliselt pidevalt arenev ravimeetod kasvajarakkude hävitamiseks ioniseeriva kiirguse abil. Ioniseeriv kiirgus on kartsinogeenne ja vastuvõtlikkus ebasoodsale mõjule on suurem nooremates vanuserühmades. Viimastel kümnenditel on arenenud täppiskiiritusravi, mis võimaldab ravi personaliseerida ja säästa kasvajat ümbritsevaid terveid organeid ja kudesid. Pediaatrilises onkoloogias on kiiritusravi mitmete kasvajate korral üks oluline komponent multimodaalses raviskeemis (63).

Laste esimese kasvaja kiiritusravi ja suurenenud JEKi risk on enam seotud noorema vanuserühma ja naissooga. Tugevamad seosed on varasematel kümnenditel ordineeritud raviga ja suuremate dooside hulgaga (64). Lapseea kiiritusraviga seostatakse ligikaudu 8% JEKdest (65). Kiiritusravi suurendab ravitavas piirkonnas järgneva esmase soliidkasvaja riski 5,3% ühe saadud kiiritusdoosi ühiku (Gy) kohta. Enam kui pooled JEKd leitakse kiiritusravi järgselt pea piirkonnas. Keskmise kumulatiivne kiiritusravi doos pea piirkonda on 19 Gy, mis suurendab ligikaudu 3 korda tõenäosust JEK tekkeks (66). Kiiritusravi põhjustatud JEK tekke risk suureneb hilisema elu jooksul järkjärgult (67), suurendades riski järgneva esmase KNS, pehmete kudede-, luu- ja kilpnäärmevähi tekkeks (3). Kiiritusravi lapseea vähi korral suurendab JEKi riski 4,5 korda võrreldes üldrahvastikuga (46).

2.6.2 Keemiaravi

Keemiaravi seoseid JEK tekkega on keerulisem hinnata kombineeritud raviskeemide tõttu. Tsütostaatikumide klasse eristatakse nende toimemehhanismi alusel: 1) alküülivad ained, nt lämmastiksinepi analoogid ja tsüklofosfamiid, mis takistavad rakus DNA sünteesimist; 2) antimetaboliidid, nt metotreksaat, merkaptopuriin, mis häirivad ja katkestavad olulisi biosünteesiprotsesse ensüümide inhibeerimise kaudu; 3) taimsed alkaloidid, nt taksaanid (paklitakseel) ja topoisomeraas 1 inhibiitorid, mis blokeerivad vähiraku jagunemisvõimet; 4) tsütotoksilised antibiootikumid, nt antratsükliinid (doksorubitsiin), mis mõjutavad DNA kopeerimisega seotud ensüüme; 5) muud ained, nt platinapõhised ained, proteasoomi- ja türosiinkinaasi inhibiitorid (52).

Ainult tsütostaatikumidega ravitud patsientidel on 2,8 korda suurem JEK risk võrreldes üldrahvastikuga. Suurenenud risk on järgneva esmase leukeemia ja lümfoomi ($SIR = 1,9$), rinnavähi ($SIR = 4,6$), pehmete kudede sarkoomi ($SIR = 3,4$) ning kilpnäärmevähi ($SIR = 3,8$) tekkeks. JEKi risk sõltub kasutatud tsütostaatikumi doosist – alküülivate ainete ja plaatina annuste suurendamisel suureneb ka JEK risk (68). Uute tsütostaatikumide kasutuselevõtmine ja kombineerimine kiiritusraviga on võimaldanud vähendada kiiritusdoose. Teisalt kaasneb keemiaravi kasutamisega omakorda risk JEKi, peamiselt leukeemia, tekkeks. Keemiaravist indutseeritud leukeemiad on ravile halvasti alluvad ja halvema prognoosiga võrreldes *de novo* diagnoositud leukeemiatega. Keemiaravi kasutamine on praegu laialdasem kui varasematel kümnenditel ja seega on oht, et tulevikus suureneb keemiaravist indutseeritud leukeemiaga isikute hulk (69). Keemiaravi saanutel on šanss leukeemia tekkeks oluliselt suurem ($OR = 19$; *odds ratio*), võrreldes isikutega, keda ei ole keemia- ega kiiritusraviga ravitud. Lapseea kasvaja ravist indutseeritud leukeemia tekib valdavalt kümne aasta jooksul peale ravi. Uue leukeemia tekkest on enam ohustatud isikud, keda raviti topoisomeraasi inhibiitorite ($OR = 13,1$) või alküülivate ainetega ($OR = 7,2$). Risk sõltub kasutatud raviannusest (70).

Erinevate keemiaravis kasutatavate ravimite puhul on leitud seoseid järgneva uue vähi tüübiga, näiteks tsüklofosfamiidi kasutamisel MHL ravis suureneb põievähi tekke risk edasises elus. Antratsükliinid suurendavad järgnevate esmaste pehmete kudede kasvajate ja rinnavähi tekke riski (71, 72). Doksorubitsiin raviga suureneb JEK risk ($HR = 1,1-5,8$; *hazard ratio*) ja on suurem LFSga isikutel. Ifosfamiidiga ravitudel suureneb JEKi risk sarkoomi tekkeks ($HR = 2,6$). Tsüklofosfamiid suurendab JEK luusarkoomi riski sõltuvalt raviannustest ($HR = 0,9-1,3$) (41).

Keemia- ja kiiritusravi kombinatsioonravi saanud patsientide risk JEK tekkeks on suur ($SIR = 9,8$). Risk sõltub kasutatud ravimitest, nende annustest ja keemiaraviga kombineeritud kiiritusdoosidest. Risk on suurem esimese viie aasta jooksul peale esimest vähidiagnoosi, kuid on andmeid, mis näitavad, et suurenenud risk püsib ka 20–33 aastat hiljem (46).

2.7 Kasvajate klassifikatsioon

Kasvajate klassifitseerimine on oluline nii haiguse diagnoosimisel, ravimisel kui teadustöös. Seni on kasvajaid klassifitseeritud nelja tunnuse põhjal: (I) kude, organ või organsüsteem, kust kasvaja kas pärineb või paikneb; (II) kasvaja tüüp; (III) pahaloomulisuse aste ja (IV) kasvaja levik (TNM, *tumor, nodule, metastasis*). Sellisel rühmitamisel on olnud oluline mõju nii kliinilisele onkoloogiale kui vähialasele teadustööle, aidates patoloogidel mõista lümfisõlmede uurimise vajadust kasvaja leviku määramisel ning ühtse rahvusvahelise terminoloogia ja diagnoosiprotokollide väljatöötamisel. Maailma Terviseorganisatsiooni (ingl *World Health Organisation*, WHO) ja Rahvusvahelise Vähikontrolli Ühingu (UICC, ingl *Union for International Cancer Control*) poolt välja töötatud pahaloomuliste kasvajate klassifikatsioon põhineb kasvaja histoloogial, morfoloogial, algpaikmel ja kasvaja levikul, millele alates 2000. aastast lisati ka kasvaja molekulaar-geneetilised tunnused (73).

Lastel, noortel ja täiskasvanutel esinevad kasvajad erinevad nii tekkepõhjuste kui kasvaja paikme poolest. Laste ja noorte kasvajad ei ole enamasti tingitud elustiiliteguritest, enim mõjutatud on vereloomesüsteem ja KNS (vs täiskasvanutel rind, kops, seedesüsteem) ja ka ravimisel tuleb arvesse võtta areneva organismi eripärasid (nt viljakuse säilimine). Seega vajavad erinevad vanusrühmad ka erinevaid klassifikatsioone.

Lapsea kasvajaid klassifitseeritakse vastavalt nende morfoloogiale ja anatoomilisele paikmele (74). Peamiselt rahvusvaheliseks teadustööks kasutatav laste kasvajate rühmitamise süsteem põhineb kasvajate morfoloogial ja topograafial (ingl *International Classification of Childhood Cancer*, ICCC). Klassifikatsiooni 3. versioon (ICCC-3) pärineb 2000. aastast, on kolmetasandiline ja jaotab lapsea vähid 12 rühma ja 47 alarühma, mis on spetsiaalse vastavustabeli põhjal ümberkodeeritud ICD-O kolmanda väljaande koodidest. Kliinilises onkoloogias on kasutusel paikmepõhiste ühingute poolt väljatöötatud kodeeringute süsteemid, nagu näiteks lümfoomide klassifitseerimiseks kasutatav Ann Harbour (75).

ICD-O on peamiselt kasvaja- või vähiregistrites kasutatav klassifikatsioon kasvaja kodeerimiseks, mida on pidevalt arendatud alates 1940ndatest. Algselt baseerus liigitus topograafiale, hiljem lisandus morfoloogiat ja kasvaja käitumist iseloomustav numbriline

kodeering MONTAC (ingl *Manual of Tumor Nomenclature and Coding*) Ameerika Vähiliidult. WHO ja IARC ning eriala spetsialistide koostööna arendati edukamaks ravi ja teadusuuringute tulemuste saavutamiseks ühtne süsteem ja WHO publitseeris 1976.a ICD-O esimese versiooni. Tänapäeval kasutatav ICD-O-3 väljaanne on topelt klassifikatsioon topograafia ja morfoloogia kodeerimissüsteemidega. ICD-O kood sisaldab 10 märki – neli nendest iseloomustavad topograafiat, neli morfoloogiat, üks märk kasvaja aktiivsust (pahaloomuline, healoomuline, *in situ*, ebaselge) ja üks märk kirjeldab kasvaja diferentseerumise astet. (76)

Noorukite ja noorte täiskasvanute kasvaja epidemioloogilistes uuringutes on kasutusel WHO ICD-O-3 süsteemil põhinev SEERi poolt välja töötatud klassifikatsioon (kasutusel Põhja-Ameerika registrites) (77).

Täiskasvanutel esinevad kasvaja on peamiselt kartsinoomid, mistõttu kasvaja kodeerimine topograafia alusel on piisav. Noorukitel ja lastel on oluline lisaks morfoloogiline määramine (tabel 2). Näiteks rabdomüosarkoom on lapseas üsna sage ent täiskasvanutel harvaesinev kasvaja, mille histoloogia on vastavalt vanusele väga varieeruv. Seega on nii bioloogiliselt kui morfoloogiliselt tegemist täiesti erinevate haigustega – imikutel ja väikelastel embrüonaalne rabdomüosarkoom, noorukitel ja noortel täiskasvanutel alveolaarne ja täiskasvanutel pleomorfne rabdomüosarkoom (78).

Epidemioloogiliste uuringute läbiviimisel on soovitatud kasutada vanusele kohandatud klassifitseerimisskeemi ja moodustada alagrupid vastavalt vähipaikme esinemissagedusele (79).

Tabel 2. Rabdomüosarkoomide klassifikatsioon vastavalt diagnoosimise vanusele, koostatud kirjanduse põhjal (76, 77, 80)

	Morfoloogia kood	Topograafia	Klassifikatsioon
Lapsed	8900–8905, 8910, 8912, 8920, 8991	C00-C809	ICCC-3 klass IX (a)
Noorukid, noored täiskasvanud	8900–8904, 8910, 8912, 8920–8921, 8991	C00-C809	AYA Site Recode/WHO 2008 klass 5.2
Täiskasvanud	Vastavalt kasvaja asukohale (rindkere, vaagen jne)		ICD-10 C49

3. Eesmärgid

Magistritöö põhieesmärk oli hinnata järgnevate esmaste kasvajate riski Eestis isikutel, kes olid aastatel 1970–2019 vanuses 0–14 aastat saanud esimese kasvaja diagnoosi ja sellest tervenened.

Magistritöö alaeesmärgid olid:

1. Hinnata 0–14aastaste laste haigestumust esimesse kasvajasse perioodil 1970–2019.
2. Hinnata haigestumust järgnevasse esmasesse kasvajasse esimesest kasvajast tervenenedute kohordis perioodil 1970–2019.
3. Kirjeldada esimese kasvaja ravi aastatel 1970–1993, ravi muutust ajas ja võimalikke seoseid järgneva esmase kasvaja tekke riskiga.

4. Materjal ja metoodika

„Lapseea kasvajast tervenenuite haigestumine järgnevasse esmastesse kasvajatesse Eestis“ on retrospektiivne kohortuuring. Uuringus on kasutatud Eesti Vähiregistri, Statistikaameti andmebaasi ja rahvusvahelise uuringu „*Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors: understanding the causes to target prevention*“ (CRICCS) jaoks kogutud andmeid. Magistritöö autor osales järgnevate esmaste kasvajate uuringu eetikakomitee loa taotlemisel, andmete korrastamisel ja analüüsimisel ning tulemuste tõlgendamisel. Lisaks aitas töö autor Tervise Arengu Instituudis sooritatud praktika ajal koguda raviandmeid Eesti Vähiregistri arhiivi paberdokumentidest CRICCS uuringu andmestiku koostamiseks.

Uuringuprotokoll on kooskõlastanud Tervise Arengu Instituudi Inimuuringu Eetikakomitee – otsus nr 935, 08.11.2021 ja otsus nr 1057, 24.03.2022.

4.1 Andmeallikad

Lapseea kasvajate esmashaigestumise ja järgnevate esmaste kasvajate haigestumise riski analüüsimiseks kasutati andmeallikana EVRi ja Statistikaameti andmebaase. Kõik vähijuhtude andmed pärinevad EVRist, mis on rahvastikupõhine andmebaas ja sisaldab andmeid kõikide Eestis diagnoositud vähijuhtude kohta aastast 1968. Registriandmete kogumine põhineb Euroopa Vähiregistrite Võrgustiku (ENCR, ingl *European Network of Cancer Registries*) soovitudele (81) ja kõik juhud on tagasiulatavalt kodeeritud vastavalt rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni onkoloogia (ICD-O) osale (76). Vähijuhtude teatamine toimub Rahvatervise seaduse alusel vastavalt Vabariigi Valitsuse 26.05.2011 määrusele nr 69 (Vähiregistri põhimäärus) ja on kohustuslik kõigile Eestis töötavatele arstidele ja kohtuarst-ekspertidele. Haigestumuse hindamiseks vajalikud rahvastikuandmed on võetud Eesti Statistikaameti avalikust andmebaasist.

Kiiritus- ja keemiaravi andmete allikana on kasutatud eraldiseisva uuringu käigus kogutud andmestikku. Rahvusvahelise CRICCS uuringu jaoks koguti raviandmeid aastatel 1970–1993 kasvaja diagnoosi saanud laste kohta. Andmed koguti vähiregistri arhiivi paberdokumentidest vabatekstina. Koostatud andmestik sisaldas andmeid esimese kasvaja diagnoosi ja kõikide saadud ravi modaliteetide kohta (ravimi nimetus, kiiritusdoos, ravi kuupäev jne).

4.1 Kohort

Järgnevate esmaste kasvajate haigestumuse hindamiseks kaasati uuringusse kõik isikud, kellel oli EVR andmete alusel diagnoositud esimene kasvaja vanuses 0–14 aastat perioodil 1970–2019. Uuringusse kaasati kõik lapsea pahaloomulised kasvajakasvaja, mis kuuluvad registreerimisele EVRis (RHK-10 kood C00–C97).

EVRst päriti uuritavate kohta järgnevad andmed:

- esimese kasvaja diagnoos (ICD-O-3 järgi);
- esimese kasvaja diagnoosiaeg;
- lapse vanus esimese kasvaja diagnoosimisel;
- surma ja/või Eestist lahkumise kuupäev.

Järgneva esmase kasvaja definitsioonina kasutati IARCI definitsiooni, mis määratleb järgneva esmase kasvaja kui samal indiviidil esineva uue kasvaja, mis erineb morfoloogiliselt esimesest kasvajast, ja seda ka siis kui kattub diagnoosimise aeg ja paige. Seega päriti lisaks andmed samadel uuritavatel edasise elu jooksul diagnoositud uute kasvajate kohta ilma diagnoosimise aja, isiku vanuse ja kasvaja loomuse piiranguta:

- järgneva esmase kasvaja diagnoos;
- järgneva esmase kasvaja diagnoosiaeg;
- isiku vanus järgneva esmase kasvaja diagnoosimisel.

Töös kasutatud kiiritus- ja keemiaravi andmed koguti EVRi arhiivi paberdokumentidest CRICCS uuringu jaoks. CRICCS uuringu andmestik sisaldab Eestis aastatel 1970–1993 esimese kasvaja diagnoosi saanud lastel teostatud esimese kasvaja ravi andmeid. Kuigi andmebaasid ei ole omavahel isikupõhiselt kokku viidavad (puudub isiku tuvastamist võimaldav tunnus), on tegemist sama kohordiga (EVR andmebaasi juhud samas vanuses ja samal perioodil), võimaldades vaadelda valimisse kuuluvatele isikutele teostatud ravi uuringuperioodi esimeses pooles.

4.2 Andmestik

Andmeid analüüsiti soo, vanuserühma, diagnoosiperioodi ja vähipaikmete põhised. Kasutades lapse vanust esimese kasvaja diagnoosimisel, jagati uuritavad kolme vanuserühma: 0–4, 5–9, 10–14 aastat. Uuringuperiood jagati viieks kümneaastaseks perioodiks vastavalt esimese kasvaja diagnoosimise ajale. Vähipaikmete kirjeldamiseks kasutati täiskasvanute rahvusvahelist haiguste klassifikatsiooni 10 versiooni nii esimese kui järgneva esmase kasvaja puhul. Kuigi uuringus käsitletakse nii lapsea kui täiskasvanute vähijuhte, kasutati töö selguse

ja tulemuste võrreldavuse huvides ainult ühte klassifikatsiooni. Juhtude vähesuse tõttu kasutati koondatud paikmegruppe, mis moodustati Bright jt järgi (82). Töös kasutatud RHK-10 koodid ja paikmegrupid on toodud Lisas 1.

4.3 Andmeanalüüs

Andmeanalüüsil kasutati tabelarvutusprogrammi MS Excel, muutuspunkti regressiooni tarkvara Joinpoint Regression Program (versioon 4.9.0.1) ja tarkvarapaketti STATA 17.0.

4.3.1 Haigestumuskordajad

Haigestumust esimesse kasvajasse hinnati RHK-10 paikmete lõikes lastel vanuses 0–14 aastat perioodil 1970–2019. Vanusstandarditud (maailma standardrahvastik) haigestumuskordaja (ingl *age-standardised incidence rate, ASIR*,) arvutati kui uute vähijuhtude arv rahvastikus mingil kindlal ajavahemikul miljoni inimese kohta:

$$\text{esmashaigestumus} = \frac{\text{uuritaval perioodil esmakordselt kasvaja diagnoosi saanud isikute arv}}{\text{aastakeskmine Eesti rahvastik uuritaval perioodil}} \times 1\,000\,000$$

Haigestumuse ajatrendi vaadeldud ajaperioodil analüüsiti soo ja paikmete lõikes muutuspunkti regressiooni abil ning arvutati kordajate keskmine protsentuaalne muutus aastas (ingl *average annual percentage change, AAPC*) koos 95% usalduspiiridega.

Haigestumus järgnevasse esmasesse kasvajasse arvutati soo, esimese kasvaja paikme ning esimese kasvaja diagnoosi saamise vanuse ja diagnoosperioodi lõikes. JEK haigestumuskordaja (HK) arvutati kui uute vähijuhtude arv isikutel, kes olid lapseas saanud esimese kasvaja diagnoosi 1000 inimaasta kohta:

$$\text{JEK esmashaigestumus} = \frac{\text{uuritaval perioodil järgneva esmase kasvaja diagnoosi saanud isikute arv}}{\text{uuritavate summeeritud jälgimisaeg}} \times 1000$$

Jälgimisaja ehk inimaastate arvutamise aluseks võeti aeg esimese kasvaja diagnoosi kuupäevast kuni JEK diagnoosi, isiku surma, Eestist lahkumise või uuringu lõpu kuupäevani

(31.12.2020). JEK haigestumuse riski hinnati kohordi siseselt riskide suhtena (ingl *rate ratio*, RR, Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määr), kohaldatuna vanusele, soole, esimese kasvaja diagnoosiajale ja esimese kasvaja paikmele.

4.3.2 Järgneva esmase kasvaja risk

Järgneva esmase kasvaja riski hinnati arvutades standarditud haigestumusmäär (ingl *standardised incidence ratio*, *SIR*) soo, esimese kasvaja paikme ning esimese kasvaja diagnoosi saamise vanuse ja diagnoosiperioodi lõikes. *SIR* arvutati tegelike ja eeldatavate juhtude suhtena valemiga, kus *O* tähistab tegelike haigusjuhtude arvu (ingl *observed number of cases*) kohordis ning *E* eeldatavate haigusjuhtude arvu (ingl *expected number of cases*):

$$SIR = \frac{O}{E}$$

Eeldatavate vähijuhtude arvu leidmiseks kasutati võrdlusrühmana sama vanuse, soo ja ajaperioodi kogurahvastikku. *SIR* arvutamisse kaasati vaid pahaloomulised JEK juhud ja kõiki järgnevaid esmaseid kasvajaid käsitleti koos ehk hinnati riski haigestuda ükskõik millisesse järgnevasse kasvajasse.

Jälgimisaja alguse kuupäevaks oli esimese vähi diagnoosi saamise kuupäev ja jälgimise lõpuaeg oli kas JEK diagnoosi kuupäev, isiku surma kuupäev, isiku lahkumise kuupäev või uuringuperioodi lõpu kuupäev 31.12.2020.

4.3.3 Raviandmed

CRICCS andmestik hõlmas raviandmeid aastatel 1970–1993 esimese kasvaja diagnoosi saanud isikute esimese kasvaja ravi kohta. Kuna CRICCS uuringu raviandmed ei olnud isikustatud, ei olnud võimalik kahte andmebaasi isikupõhiselt kokku viia. Seega kasutati ravi andmeid kaudse riskitegurina – ravi muutus ajas kui järgneva esmase kasvaja riski mõjutav tegur.

Erinevate ravimodaliteetide kasutamise hindamiseks arvutati vastavat ravi saanud patsientide proportsioon – ravi binaarse tunnusega jagatuna vastava perioodi juhtude arvuga. Kiiritusravi kasutamise muutuse hindamiseks arvutati vaadeldava perioodi kiiritusravi doosi mediaan ja hinnati trendi muutuspunkti regressiooni abil (*AAPC*; *crude rate*).

5. Tulemused

5.1 Esimesed ja järgnevad esmased kasvajakad

Magistritöö valim koosnes 1727 isikust vanuses 0–14 aastat, kellel diagnoositi ajavahemikus 1970–2019 pahaloomuline kasvaja (tabel 3). Esimestest kasvajatest üle poole diagnoositi poistel ja poiste ülekaal püsis läbi kõikide vanuserühmade (juhtude suhe 1,2 : 1). Uuritavate keskmine vanus esimesse kasvajasse haigestumisel oli $6,1 \pm 4,5$ (standardhälve, *SD*) aastat, ent enim oli juhte noorimas vanuserühmas. Keskmine vanus esimese kasvaja diagnoosimisel ei erinenud poiste ja tüdrukute vahel (*SD* $6,1 \pm 4,6$ ja $6,0 \pm 4,5$, vastavalt). Uusi juhte diagnoositi enim aastatel 1980–1989 ja sagedasemad paikmed olid leukeemia ning KNS peaaegu kasvajakad. Poistel diagnoositi võrreldes tüdrukutega rohkem leukeemiaid (vastavalt 52,6% vs 47,4%), KNS kasvajakaid (54,0% vs 46,0%), HL (71,7%) ja MHLi (68,8%). Tüdrukutel esines rohkem neeruvähki (52,9% vs 47,1%).

Uuritaval perioodil said esimesest kasvajast tervenenuatest teise esmase kasvaja diagnoosi 28 isikut, millest 24 juhtu olid pahaloomulised. Lisaks diagnoositi kahel isikul ka kolmas esmane kasvaja, mida analüüsi ei kaasatud. JEK diagnoosi saanud isikutest peaaegu pooltel (46,4%) oli esimene kasvaja diagnoositud vanuses 10–14. Järgnevaid esmaseid kasvajakaid diagnoositi meestel ja naistel võrdselt ($p = 0,6$). Keskmine vanus JEK haigestumisel oli meestel $35,6 \pm 13,9$ (*SD*) aastat ja naistel $35,2 \pm 15,2$ (*SD*) aastat. Sugudevahelist erinevust ei olnud ($p = 0,6$). Enamus JEK haigusjuhte diagnoositi uuringuperioodi lõpus. Sagedasemad paikmed olid mittemelanoomsed nahakasvajakad ja rinnavähk.

Tabel 3. Esmaste ja järgnevate esmaste kasvajatega isikute soo, vanuse, diagnoosiperioodi ja paikmepõhine jaotus, 1970–2019

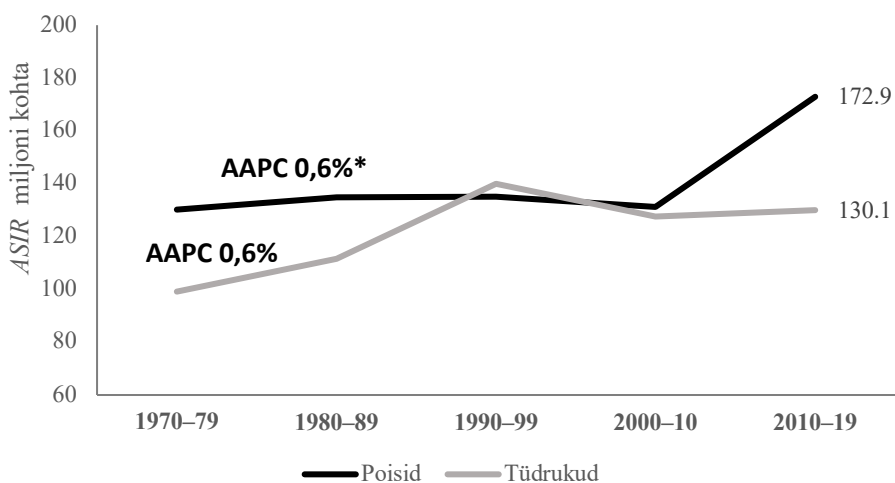
Tunnus	Esimese vähi juhud <i>n</i> (%)	JEK juhud <i>n</i> (%)
Sugu		
Mees	949 (55,0)	14 (50,0)
Naine	778 (45,0)	14 (50,0)
Vanus diagnoosimisel		
0–4	800 (46,3)	8 (28,6)
5–9	440 (25,5)	7 (25,0)
10–14	487 (28,2)	13 (46,4)
Haigestumine periooditi		
1970–79	346 (20,0)	
1980–89	408 (23,6)	
1990–99	392 (22,7)	1 (3,6)
2000–09	271 (15,7)	6 (21,4)
2010–19	310 (18,0)	21 (75,0)
Vähipaige		
Leukeemia	540 (31,3)	1 (3,6)
Mitte-Hodgkini lümfoom	144 (8,3)	
Hodgkini lümfoom	99 (5,7)	
KNS peaju	337 (19,5)	
KNS	11 (0,6)	2 (7,1)
Perifeerne närvisüsteem	64 (3,7)	
Silm	53 (3,1)	
Neer	136 (7,9)	1 (3,6)
Kuseelundid	2 (0,1)	
Seedeelundid	38 (2,2)	3(10,7)
Peensool		1
Magu		1
Pärak		1
Pehmed koed	92 (5,3)	
Luud	75 (4,3)	1 (3,6)
Naissuguelundid	23 (1,3)	
Meessuguelundid	21 (1,2)	1 (3,6)
Eesnääre		1
Pea- ja kael	29 (1,7)	1 (3,6)
Kilpnääre		1
Melanoom	11 (0,6)	1 (3,6)
Nahk (mittemelanoom)	8 (0,5)	5 (17,9)

Tunnus	Esimese vähi juhud <i>n</i> (%)	JEK juhud <i>n</i> (%)
Müeloom	1 (0,1)	
Kops	2 (0,1)	1 (3,6)
Muu pahaloomuline kasvaja	26 (1,5)	2 (7,1)
Täpsustamata vähk	15 (0,9)	
Rind		4 (14,3)
<i>in situ</i>		2 (7,1)
KNS healoomuline kasvaja		2 (7,1)

JEK – järgnev esmane kasvaja

5.2 Haigestumus esimesse kasvajasse

Uuringu koguperioodil suurenes haigestumus esimesse kasvajasse aastas keskmiselt 0,6%. Poiste ja tüdrukute esmashaigestumus oli uuritud perioodil erinev (joonis 1). Haigestumus suurenes nii poistel kui tüdrukutel, ent oli statistiliselt oluline vaid poistel (*AAPC* = 0,6; 95% *CI* 0,1–1,1). Poisid haigestusid pea kogu uuringuperioodi jooksul enam – tüdrukute haigestumus ületas poiste haigestumust vaid 1990ndatel. Haigestumus oli kõrgeim noorimas vanuserühmas (177,6 miljoni kohta).



Joonis 2. Vanusstandarditud esmashaigestumuskordaja, poisid ja tüdrukud vanuses 0–14 aastat, aastatel 1970–2019.

Paikmepõhiselt võrreldi haigestumist perioodi esimeses (1970–1994) ja teises (1995–2019) pooles ning hinnati haigestumuse ajatrendi kogu uuringuperioodi vältel. Tabelis 4 on esitatud haigestumus kogu perioodi peale kokku ja kahe peamiselt diagnoositud paikme

ajatrendid. Võrreldes uuringuperioodi esimese poolega, suurenes haigestumine enim leukeemiasse ning KNS ja peaaaju kasvajatesse, kuigi ajatrend ei olnud statistiliselt oluline. Seevastu oli muutus statistiliselt oluline KNS kasvajate rühmas ($AAPC = 2,4$; 95% CI 1,3–3,6). Väikest, ent statistiliselt olulist kasvu võrreldes varasemate perioodidega oli näha ka pea ja kaela kasvajate ($AAPC = 1,9$; 95% CI 0,8–3,0), melanoomi ($AAPC = 1,4$; 95% CI 0,5–2,2) ja kopsuvähi haigestumuses ($AAPC = 1,3$; 95% CI 0,6–1,9). Neerukasvajate, HLi ja täpsustamata kasvajate haigestumus vaadeldud perioodide lõikes langes. Muutusi ei toimunud perifeersetel närvidel ja naissuguorganite vähihaigestumuses.

Tabel 4. 0–14aastaste isikute esimeste vähijuhtude arv, vanusele kohandatud haigestumuskordajad ($ASIR$), haigestumustrend ($AAPC$), 1970–2019

Esimese kasvaja paige	Arv	$ASIR$ / milj 1970–2019	$AAPC$ (%) 1970–2019	95% CI
Kokku	1727	130,0	0,6*	0,1– 1,1
Leukeemia	540	41,4	0,4	-0,3–1,1
Mitte-Hodgkini lümfoom	144	10,3		
Hodgkini lümfoom	99	6,7		
KNS peaaaju	337	24,7	1,0	-0,1–2,1
KNS	11	0,9		
Perifeerne närvisüsteem	64	5,2		
Silm	53	4,4		
Neer	136	11,2		
Kuseelundid	2	0,2		
Seedeelundid	38	3,0		
Pehmed koed	92	7,3		
Luu	75	5,0		
Naissuguelundid	23	1,6		
Meessuguelundid	21	1,7		
Pea ja kael	29	1,9		
Melanoom	11	0,7		
Nahk (mittemelanoom)	8	0,6		
Müeloom	1	0,1		
Kops	2	0,1		
Täpsustamata	15	1,2		
Muu pahaloomuline kasvaja	26	2,1		

$ASIR$ – maailma rahvastikule vanusstandarditud haigestumuskordaja; $AAPC$ – haigestumustrend; *statistiliselt oluline tulemus

5.3 Järgnevad esmased kasvajakad

Uuritaval ajaperioodil haigestus 2% esimesest kasvajast tervenenuatest järgnevasse esmasesse kasvajasse. Uuringus leitud JEKdest 86% moodustasid järgnevad pahaloomulised kasvajakad, 14% olid healoomulised ning *in situ* kasvajakad. JEK juhtudest 43% diagnoositi isikutel, kes haigestusid esimest korda 1970ndatel. Aastatel 2010–2019 esimese kasvaja diagnoosi saanud isikutel ei diagnoositud uuringu perioodi jooksul ühtegi JEK juhtu. Enim diagnoositud JEKd olid rinna- ja mittemelanoomne nahavähk (tabel 5), moodustades 38% kõikidest järgnevatest pahaloomulistest kasvajatest. Seejuures andsid esimese kasvaja paikmetest enim JEKe KNS peaaegu kasvajakad, HL ja leukeemiad.

JEK juhte diagnoositi poistel ja tüdrukutel võrdselt (tabel 6), ent haigestumus oli suurem poistel. JEK haigestumus vähenes ajas, olles kõrgeim uuringuperioodi esimesel kümnendil ja suurenes koos vanusega. Vastavalt esimese kasvaja diagnoosi vanusele haigestusid JEKi enim need, kes olid esimese kasvaja diagnoosi saamise hetkel vanuses 10–14 aastat. Lapseeas KNS, meessuguorganite kasvaja või HL diagnoosi saanud isikutel oli haigestumus suurem võrreldes teiste esimese kasvaja paikmetega.

Lapseeas vähki põdenutel on risk haigestuda JEK võrreldes üldrahvastikuga üle kuue korra suurem. JEK risk oli uuringuperioodide lõikes vaadelduna kõrgem poistel ($RR = 1,9$; $p = 0,04$; kohandatud vanusele ja esimese kasvaja paikmele). Nii poistel kui tüdrukutel suurenes JEK risk ajas. Järgneva esmase kasvaja risk on sõltumata esimese kasvaja diagnoosi ajast püsinud ühtlaselt kõrge, olles korraks madalam vaid perioodil 1980–1989. Diagnoosiperioodide võrdlemisel oli JEK risk madalam isikutel, kes olid esimese kasvaja diagnoosi saanud viimasel (2000–2009) vs esimesel (1970–1979) perioodil ($RR = 0,2$; $p = 0,2$; kohandatud esimese kasvaja paikmele ja soole), ent tulemus ei olnud statistiliselt oluline.

Risk uuesti haigestuda oli suurim neil, kes olid esimese kasvaja diagnoosi hetkel vanuses 10–14. Võrreldes noorima vanuserühmaga oli nende risk 2,9 korda suurem (RR ; $p = 0,2$; kohandatud diagnoosiajale, soole ja esimese kasvaja paikmele).

Kõige suurem risk haigestuda uude kasvajasse oli isikutel, kes olid lapseeas saanud mõne meessuguorgani või KNS kasvaja diagnoosi. Poistel oli suurim JEK risk peale lapseeas meessuguorgani kasvaja ($SIR = 31,9$; 95% CI 4,5–226,4) ja tüdrukutel peale lapseeas KNS kasvaja diagnoosi ($SIR = 30,0$; 95% CI 4,2–212,3).

Tabel 5. Järgnevate esmaste kasvaja paikmed vastavalt esimese kasvaja paikmele, 1970–2019

Järgneva esmase kasvaja paige																	
Esmase kasvaja paige	KNS	HL KNS	Luu	Rind	Käärsool	<i>In situ</i>	Neer	Leukeemia	Kops	Melanoom	Suu	Muu nahk	Eesnääre	Pärasool	Peensool	Magu	Kilpnääre
KNS				■													
KNS peaju	■			■					■		■	■					
Pea ja kael													■				
Luu				■													
Silm			■							■							
Naissuguorganid																	■
Hodgkini lümfoom					■							■			■	■	
Leukeemia	■	■				■	■					■					
Meessuguorganid												■					
MH lümfoom						■								■			
Perifeersed närvid															■		
Pehmed koed								■									

MH lümfoom – mitte-Hodgkini lümfoom; HL KNS healoomuline kesknärvisüsteemi kasvaja

Tabel 6. Lapseea kasvajast tervenenu te haigestumus järgnevasse esmasesse kasvajas ja risk järgneva esmase kasvaja tekkeks võrreldes üldrahvastikuga soo, esmase kasvaja diagnoosiperioodi, vanuse ja paikme löikes, 1970–2019

Tunnus	JEK (n)	JEK HK 1000 inimaasta kohta	95% CI	Tegelikud/eeldatavad juhud ^a	SIR ^a	95% CI
Kokku	28	1,8	1,2–2,6	24/3,63	6,6	4,4–9,9
Sugu						
Poisid	14	1,7	1,0–2,8	13/1,84	7,1	4,1–12,1
Tüdrukud	14	1,9	1,1–3,3	11/1,79	6,1	3,4–11,1
Esimese kasvaja diagnoosiperiood						
1970–1979	12	4,2	2,4–7,4	11/1,26	8,8	4,9–15,8
1980–1989	5	1,5	0,6–3,5	3/0,87	3,4	1,1–10,6
1990–1999	6	1,2	0,6–2,7	6/0,82	7,3	3,3–16,3
2000–2009	5	1,7	0,7–4,0	4/0,41	9,7	3,6–25,8
2010–2019	0	NA		0/0,27	NA	
Vanus esimese kasvaja diagnoosimisel						
0–4a	8	1,3	0,6–2,5	7/1,39	5,0	2,4–10,5
5–9a	7	1,8	0,8–3,7	5/0,96	5,2	2,2–12,5
10–14a	13	2,5	1,4–4,2	12/1,28	9,4	5,3–16,5
Esimese kasvaja paige						
KNS	1	8,3	1,2–59,1	1/0,04	23,7	3,3–168,2
KNS peaju	6	2,2	1,0–4,9	6/0,55	10,8	4,9–24,1
Pea ja kael	1	2,3	0,3–16,6	1/0,14	7,3	1,0–51,5
Luu	1	1,5	0,2–10,6	1/0,15	6,7	1,0–47,6
Seedesüsteem	0	NA		0/0,04	NA	
Silm	2	2,5	0,6–10,1	2/0,19	10,7	2,7–42,6
Naissuguorganid	1	2,5	0,4–17,9	1/0,15	6,5	0,9–46,0
Hodgkini lümfoom	5	2,9	1,2–7,0	5/0,49	10,1	4,2–24,3
Neer	0	NA		0/0,25	NA	
Leukeemia	6	1,6	0,7–3,5	3/0,78	3,9	1,2–12,0
Kops	0	NA		0/0	NA	
Meessuguorganid	1	5,9	0,8–41,7	1/0,03	31,9	4,5–226,4
Melanoom	0	NA		0/0,06	NA	
Müeloom	0	NA		0/0	NA	
Mitte-Hodgkini lümfoom	2	1,3	0,3–5,3	1/0,38	2,6	0,4–18,7
Muu pahaloomuline	0	NA		0/0,05	NA	
Nahk (mittemelanoom)	0	NA		0/0,05	NA	
Perifeersed närvid	1	1,8	0,3–12,8	1/0,13	7,8	1,1–55,2
Pehmed koed	1	1,6	0,2–11,0	1/0,14	6,9	1,0–49,2
Täpsustamata	0	NA		0/0,01	NA	
Kuseteed	0	NA		0/0	NA	

Tumedas kirjas on esitatud statistiliselt olulised tulemused; ^a – tegeliku ja eeldatavate haigusjuhtude arvu suhe on arvatud ainult pahaloomuliste kasvajatele (JEK n=24); NA – not applicable (juhte ei esinenud)

Mediaanaeg järgmise kasvaja tekkeni oli ligikaudu 31 aastat ja kuus kuud (tabel 7). Kahel isikul ilmses JEK vähem kui viis aastat peale esimese kasvaja diagnoosi, ent üle poolte JEK juhtudest diagnoositi 30 aastat ja rohkem peale esimese kasvaja diagnoosi. Mediaan latentsusaeg esimesest kasvajast järgmiseni oli kõige lühem leukeemiatel (2,5 aastat) ja kõige pikem meessuguorganite kasvajatel (44,4 aastat). Kõige varasem uue kasvaja diagnoos oli KNS kasvaja, mis diagnoositi vähem kui üks aasta peale esimese kasvaja diagnoosi.

Tabel 7. Mediaanaeg esimese kasvaja diagnoosist järgneva esimese kasvaja diagnoosini, 1970–2019

JEK paige	Mediaanaeg esimese kasvaja diagnoosist (kuud)	Min–max
Kokku	377,5	10–565
KNS	98	10–186
HL KNS	414,5	399–430
Nahk	369,5	232–565
Luu	61	NA
Rind	443,5	90–520
Seedesüsteem	453	252–5412
Pea ja kael	231,5	150–313
<i>In situ</i>	208,5	86–331
Leukeemia	30	NA
Kops	392	NA
Meessuguorganid	533	NA
Kuseteed	525	NA

HL KNS – healoomuline kesknärvisüsteemi kasvaja

5.4 Esimese kasvaja raviviisid

Raviandmed koguti 829 juhu kohta, kelle esimene kasvaja oli diagnoositud aastatel 1970–1993. Kiiritusravi said vaadeldud valimist 39,7%. Kiiritusravis kasutati enamasti konventsionaalset kahedimensioonilist kiiritusravi ja mediaandoos oli 54 Gy. Kiiritusravi kasutati enamasti luu-, neeru-, KNS ja KNS peaaegu kasvajate ravis, ent ka leukeemiate ravis.

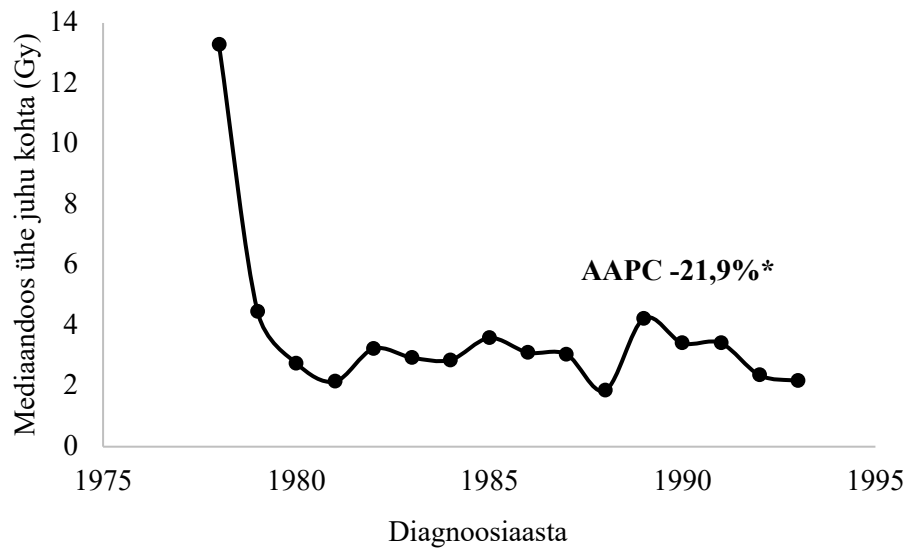
Keemiaravis on valdavalt läbi vaadeldud ajaperioodi olnud kasutusel samad ravimid. Perioodi algusest peale on kasutatud: vinkristiin, vinblastiin, tsüklofosfamiid, metotreksaat. Hiljem lisandusid doksorubiin, 5-fluorouratsiil, L-asparaginaas, karminomütsiin. Keemiaravi skeemide kasutus tuvastati esmakordselt 1978. aastal diagnoositud juhtudel, ent algselt enamasti märkega, et protokollid on järgitud osaliselt.

Tabelis 8 on kirjeldatud laste kasvajate raviks kasutatud raviliike erinevatel kümnenditel. Kolme kümnendi jooksul suurenes ainult keemiaravi saavate laste hulk ja vastaval perioodil vähenes ainult kiiritusravi saanute hulk. Vähenes isikute hulk, kes said kas ainult kiiritusravi või kiiritusravi ühe osana raviskeemist: 42%lt 41%ni ja 38%ni vastavalt 1970ndatel, 1980ndatel ja 1990ndatel.

Tabel 8. Esimese kasvaja ravis kasutatud raviliikide osakaalud perioodil 1970–1993 Eestis

Ravi	Raviliigid kümnenditel (%)		
	1970. aastad	1980. aastad	1990. aastad
Ainult keemiaravi	25	23	34
Ainult kiiritusravi	17	14	13
Keemia- ja kiiritusravi kombinatsioon	25	27	25
Ilma keemia- ja kiiritusravita	33	36	28

Kiiritusravis kasutatud doosid vähenesid kolme kümnendi jooksul oluliselt (joonis 3), aastane langustrend oli -21,9% ($AAPC = -21,89\%$; 95% $CI -31,1 -11,5$).



Joonis 3. Kiiritusravi kasutuse muutus läbi aastate, mediaandoos juhu kohta, 1970–1993.

6. Arutelu

Magistritöö eesmärk oli hinnata JEK riski isikutel, kellel diagnoositi esimene kasvaja vanuses 0–14 aastat perioodil 1970–2019 ja leida seoseid esimese kasvaja paikme ning saadud raviga. Uuring oli esimene omataoline Eestis.

Aastatel 1970–2019 diagnoositi Eestis 1727 uut kasvajat lastel vanuses 0–14 aastat. Kohorti jälgiti 15 691 inimaastat, mille jooksul sai JEK diagnoosi 28 isikut. Uuringuperioodil esimesse vähki haigestunute keskmine vanus ja soolised näitajad olid kooskõlas teiste riikide uuringute andmetega – sagedamini haigestusid kasvajatesse poisid ja keskmine vanus haigestumisel oli ligikaudu 6 aastat (11, 32).

Koguvähihaigestumus vanuses 0–14 oli uurimisperioodil väiksem Euroopa keskmisest vastavast näitajast (140 juhtu miljoni kohta) (11, 83). Vaadeldud perioodil suurenes Eestis lapseea vähihaigestumus pisut vähem võrreldes Euroopa keskmise 1%lise haigestumustrendiga, samuti oli leukeemia haigestumustrend Euroopa näitajast ($AAPC = 0,7$; $p < 0,0001$) väiksem (83) ent samas on GLOBOCAN andmetel 2020.a Eestis laste leukeemiasse haigestumus üks Euroopa suurimaid (33). Eesti laste enamlevinud esimese vähi paikmed olid sarnased näitajatega nii Euroopas kui Ameerikas. Enamlevinud olid leukeemiad, lümfoomid ning KNS kasvajakasvaja (vastavalt 31%, 14% ja 20%), mis oli sarnane vähipaikmete jaotusega nii Põhja-Ameerika riikides (leukeemiad 39%, lümfoomid 18% ja KNS kasvajakasvaja 16%) kui Hollandis (leukeemiad 34%, lümfoomid 16%, KNS 14%) (41, 84).

JEKi haigestumise risk oli Eestis sarnane teiste riikide uuringu tulemustega. Lapseeas esimesi kasvajakasvajaid põdenud isikutel oli üle kuue korra suurem risk võrreldes üldrahvastikuga. Laste riski vanusrühmiti analüüsides ilmnes üle üheksa korra oodatavast suurem risk 10–14aastasena esimesse kasvajakasvajas haigestunud lastel, mis erineb teiste riikide tulemustest. Austraalia uuringu tulemustel oli lapseea vähipatsientide risk JEKi tekkeks viis korda suurem kui üldrahvastikul ja noorimal vanuserühmal (0–4aastased) oli risk kuus korda suurem oodatavast ning 50% suurem kui vanemas vanuserühmas (10–14aastased; $IRR = 1,5$; 95% CI 1,2–1,9) (46). USA uuringu tulemusena oli lapseea vähipatsientide risk JEKi tekkeks üldrahvastikuga võrreldes üle viie korra suurem ($SIR = 5,5$; 95% CI 5,1–6,0) ja suurim risk, sarnaselt Austraalia uuringu tulemustele, oli noorimas vanuserühmas ($SIR = 6,2$; 95% CI 5,4–7,1) (50). Sloveenia uuringus oli kohordi risk võrreldes üldrahvastikuga madalam kui Eestis ($SIR = 2,9$; 95% CI 2,5–3,3), ent risk oli suurim siiski kõige nooremas vanuserühmas ($SIR = 3,9$; 95% CI 2,8–5,3) (4). Taanis tehtud uuringu (41) tulemusena oli risk üldrahvastikuga võrreldes viis korda suurem ($SIR = 5,2$; 95% CI 4,6–5,8) ja suurim risk sarnaselt Sloveenia,

pikkus, esimeste kasvajate erinev paikme jaotus kui ka vastava riigi lapseea vähielulemus, mis Eestis on läbi aegade olnud madalam nii Põhjamaade kui Euroopa keskmisest (36, 86).

Meie uurimuses oli JEKi risk seoses esimese kasvaja diagnoosiajaga püsivalt kõrge. Risk oli suurim aastatel 2000–2009 esimest kasvajat põdenutel, mil see oli ligi kümme korda suurem võrreldes üldrahvastikuga. Ka Taani (41) ja Põhja-Ameerika riikides (84), Inglismaal (85) ning Sloveenias (45) tehtud uuringutes oli risk püsivalt suurem võrreldes vastavate riikide üldrahvastikuga. JEKi tekke riski suurenemine tuleneb ühelt poolt esimesse kasvajasse haigestunute hulga suurenemisest ja teisalt raviviiside muutusest ajas. Näiteks, võrreldes 1970ndaid ja 2000ndaid, on märkimisväärselt vähenenud kiiritusravi kasutamine pediaatrilises onkoloogilises ravis (87). Vähipatsientide paranev elulemus ja esimesest vähist tervenemise suurenev hulk tähendab seda, et üha enam vähipatsiente jääb ellu ja seega on üha enam JEK riski all olevaid isikuid. Meie tulemustes nähtud riski suurenemine 2000ndatel kaasneb ilmselt samuti elulemuse suurenemisega esimese kasvaja korral ehk suurenenud kohordist. Teisalt peaksid uuemad vähiravi võimalused ja kaasajastatud ravimeetodid olema tasakaalustava mõjuga ning aitama JEK riski vähendada. Seega on riski all olevaid isikuid ajas küll järjest enam, aga teisalt tasakaalustab seda muutunud ravi, mistõttu me ei näe ajas riski kasvu ega vähenemist ja risk on ajas pigem püsiv. Siinkohal on oluline silmas pidada, et endiste idabloki riikide ja Lääne-Euroopa ning Põhja-Ameerika riikide ravistrateegiates ja raviprotokollides olid olulised erinevused. Kaasajastatud seisukohad ja muudatused raviprotokollides jõudsid meieni kümnendi võrra hiljem ja seega tuleb varasemate perioodide tulemusi enamarenenud riikidega võrreldes olla järelduste tegemisel ettevaatlik.

Kõige sagedasemad paikmed JEKi korral olid rinnavähk ja mittemelanoomne nahavähk. Neglia jt (53) ja Friedman jt uurimistöodes (3) leiti enim rinnavähki, luu- ja kilpnäärmevähki. Youlden jt leidsid enim kilpnäärmevähki ja ÄLLi (46). Tugev seos esimese vähipaikme ja suurenenud JEKi riski vahel oli käesolevas töös meessuguorganite ja KNS vähil. Lisaks oli JEKi risk kõrge isikutel, kellel esimese kasvajana oli diagnoositud HL, silma- või KNS peaju kasvaja. Kõigil kolmel oli risk JEKi arenemiseks üle kümne korra suurem kui üldrahvastikul. Samasugused tulemused HL ja peaju kasvaja osas leiti Neglia jt Friedman jt ja Stiller jt uurimistöodes (3, 53, 85). Seose tugevuse põhjuseks on esimesse kasvajasse haigestumine nooremas lapseas ning saadud kiiritusravi kahjustav mõju, mis noorematele lastele mõjub rängemalt. Meie uuringus võib põhjusena ilmselt välja tuua vastavate paikmete raviviisi, kuna juhtude vanuseline jaotus oli kõikidel nimetatud paikmetel (v.a silm) kohordis ühtlane. Vaid silma kasvaja esimese kasvajana esines peamiselt alla kahe aastastel lastel. Küll aga näitas CRICCS uuringu andmete analüüs, et vaatlusalusel ajaperioodil kasutati kiiritusravi kõigi

loetletud kõrge JEKi riskiga paikmete ravis. Esimese vähipaikme ja JEKde seos on seletatav ka märkimisväärse elulemuse paranemisega teatud esimese kasvaja paikmetel. Näiteks Eesti laste viie aasta elulemus on vaadeldud perioodil märkimisväärselt paranenud ja on nüüdseks HL ja retinoblastoomil peaaegu 100% (6).

Alates 1970ndatest hakati lääneriikides välja töötama raviprotokolle kiiritus- ja keemiaravi toksilise mõju vähendamiseks. Eestis toimus oluline laste onkoloogilise ravi ümberkorraldus alles peale 1991.a taasiseseisvumist, kui alustati pediaatrilise onkoloogilise ravi tsentraliseerimist. Tekkis koostöö Euroopa erialaorganisatsioonidega ja võeti kasutusele kaasaegsed raviprotokollid: soliidtuumorite ravimisel SIOP (pr *Société internationale d'oncologie pédiatrique*) ja hematoloogiliste kasvajate ravimisel NOPHO protokollid (ingl *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology*), samuti vereloome tüvirakkude siirdamise protseduur (6). Kiiritusravi puhul on varasemad uuringud kinnitatud doosist sõltuvat JEKi riski. Kiiritusravi saavate isikute hulk on kümnendite jooksul oluliselt muutunud: 1970ndatel said 77% ja 1990ndatel 33% haigestunutest kiiritusravi, samuti vähenes samal perioodil kiiritusravi mediaandoos 4 Gy võrra (84). Käesoleva uurimistöö tulemused kinnitasid Eestis kiiritusravi vähenemise suundumust: kiiritusravi osakaal vähiravis vähenes ja samuti vähenes ühe juhu kohta kasutatav mediaandoos 13 Gy-lt 2 Gy-le. Kuigi antud valimis ei olnud võimalik hinnata ravi muutust ajas juhupõhiselt, oli valdav osa (75%) JEK juhtudest saanud esimese kasvaja diagnoosi (ja seega ka ravi) aastatel 1970–1993, seega võime oletada, et ka neil omas JEKi tekkes olulist rolli esimese kasvaja raviks saadud kiiritusravi. Lisaks on teistes uuringutes näidatud, et teatud vähipaikmete ravimisel on kiiritusravi kasutamise vähenemine märgatavam. Suurimad langused olid ÄLLi, MHLi ja retinoblastoomi ravimisel, keskmist langust oli näha neuroblastoomi, Wilmsi tuumori, aju- ja luuvähi ravimisel ning väike langus oli HL ja pehmete kudede kasvajate ravis (87). Kuna CRICCS uuringu andmeid ei olnud võimalik juhupõhiselt meie kohordiga linkida, ei olnud võimalik täpsemalt analüüsida paikmepõhist esimese kasvaja kiiritusravi kasutust. Valdav osa vaadeldud uuringuperioodist ei olnud uuemad kiiritusravimeetodid (nt protonkiiritus) meie patsientidele kättesaadavad. Peamiselt kasutati konventsionaalset kahedimensioonilist kiiritust, seega võime oletada, et mõningast mõju JEK riski vähenemisele võis anda mediaandoosi ja kiiritusravi osakaalu vähenemine, ent JEK riski vähenemises see selles kohordis veel ei kajastu.

Turcotte jt leidsid oma uurimistöös keemiaravi monoteeraapiat saanutel JEKi riski suurenemise, millest olid enam mõjutatud alküülivate ainte või plaatina suurte doosidega ravitud isikud (68). Keemiaravi monoteeraapiat saanutel suurenes Austraalia uuringus risk viis korda, kiiritusravi monoteeraapiat saanutel neli ja pool korda ning keemia- ja kiiritusravi

kombinatsioonravi saanutel kümme korda JEKi risk võrreldes üldrahvastikuga (46). Mazic jt leidsid Sloveenias vastavalt kolm korda, neli ja pool korda ning neli korda suurenenud riskid (45). Käesolevas töös ei analüüsitud eraldi JEKi riske raviviisist sõltuvalt, seega võib Eesti osas eeldada Sloveeniaga sarnaseid tulemusi tulenevalt ajaloolisest geopoliitilisest asukohast.

Uuringu nõrkused. Peamine nõrkus oli väike juhtude arv JEKdel, mistõttu ei olnud võimalik tulemusi analüüsida järgneva esmase kasvaja paikmete lõikes. Samuti on sellest tulenevalt mõnedel tulemustel väga laiad usalduspiirid. Niigi väiksest valimist tuli riski hindamisel välja jätta neli juhtu, kuna *SIRi* hindamiseks ei olnud käsitletud ajaperioodi kohta kättesaadavad healoomuliste ja *in situ* kasvajate rahvastikupõhised haigestumusandmed. Kuna tegu on registripõhise uuringuga, ei ole teada, kas JEKi haigestunutel oli hilisemas elus lisanduvaid riskifaktoreid või kahjustavat tervisekäitumist, mis suurendasid haigestumise riski. Samuti puuduvad andmed kasvajate riski suurendavate geneetiliste sündroomide levimuse kohta antud kohordis. Lisaks ei olnud võimalik juhupõhiselt kokku viia haigestumuse- ja raviandmeid, mistõttu on tehtavad järeldused kaudsed.

Uuringu tugevused. Uuringu tugevusena võib välja tuua hea andmekvaliteedi. Tegemist on retrospektiivse kohortuuringuga vähiregistri andmete põhjal ja võib eeldada, et uuringusse on kaasatud kõik uuringuperioodi jooksul Eestis diagnoositud vähijuhud isikutel vanuses 0–14 aastat. Käesolev magistr töö oli ühtlasi esimene uuring, milles analüüsiti lapseas esimesse kasvajasse haigestunutel järgnevasse esmastesse kasvajatesse haigestumise riski ning seega omab töö väga suurt praktilist väärtust. Lisaks oli esimest korda võimalik analüüsida nii varasel perioodil teostatud laste kasvajate ravi rolli JEK tekkes, kuigi hinnang on kaudne, on siiski tegemist sama kohordiga ja varasemalt seda Eestis uuritud ei ole. Töö tulemused toetavad otseselt Vähitõrje tegevuskava (2021–2030) eesmärki töötada välja lapseas vähist tervenenuate jälgimissüsteem (nn *Survivorship Passport*), andes selleks andmeid, millele tugineda.

7. Järeldused ja ettepanekud

Magistritöös kirjeldati lapseas esimesse kasvajasse haigestunudel järgneva esimese kasvaja tekkimist. Uurimistö annab ülevaate aastatel 1970–2019 esimese kasvaja diagnoosi saanud 0–14aastaste isikutel järgneva esimese kasvaja tekke riskist võrreldes üldrahvastikuga ja seostest esimese kasvaja paikme, diagnoosiaja ning raviga. Uuringust võib teha järgmised **järeldused**:

Lapseas esimesse kasvajasse haigestumine suurendab JEKi tekke riski võrreldes üldrahvastikuga kuus korda. Enim on ohustatud 10–14aastaselt esimesse kasvajasse haigestunud ja meessoost isikud. Esimese kasvajana haigestumine meessuguorganite vähki, KNS vähki, silmavähki või Hodgkini lümfoomi suurendab JEKi risk üle kümne ja enam korra võrreldes üldrahvastikuga.

1. Lapseea vähihaigestumus kasvab 0,6% aastas ning poisid haigestuvad enam kui tüdrukud.
2. JEK haigestumus oli 1,8 juhtu 1000 inimaasta kohta. Enim diagnoositud JEKd olid rinna- ja mittemelanoomne nahavähk, moodustades 38% kõikidest järgnevatest pahaloomulistest kasvajatest.
3. Kiiritusravi osakaal ja kasutatavad doosid on raviskeemis aja jooksul vähenenud.

Ettepanekud:

1. Kasutada töös leitud tulemusi Vähitõrje tegevuskava (2021–2030) eesmärgi töötada välja lapseea vähist tervenenuete jälgimissüsteem (nn *Survivorship Passport*) täitmise sisendina.
2. Koguda ja analüüsida juhupõhiselt raviandmed kogu kohordi jaoks, mis võimaldaks täpsemalt hinnata esimese kasvaja ravi ja JEKi riski vahelisi seoseid ning annaks võimaluse teha järeldusi, kas raviprotokollid, mis on võetud kasutusse JEKi riski vähendamiseks omavad soovitud mõju.
3. Viia läbi sama uuring ka noorukite ja noorte täiskasvanute rahvastikurühmal (vanuses 15–39 aastat) tervikliku ülevaate saamiseks.

8. Kasutatud kirjandus

1. Bhakta N, Force LM, Allemani C, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol* 2019;20:e42–53.
2. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2011;305:2311–9.
3. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2010;102:1083–95.
4. Zichová A, Eckschlager T, Ganevová M, et al. Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors. *Cancer Epid* 2020;68:101779.
5. Tervise Arengu Instituut. SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi. (<https://www.tai.ee/et/statistika-ja-registrid/surma-pohjuste-register>) [10.04.2023]
6. Paapsi K, Baburin A, Mikkel S, et al. Childhood cancer incidence and survival trends in Estonia (1970-2016): A nationwide population-based study. *BMC Cancer* 2020;20:1–12.
7. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, et al. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tallinn: 2022.
8. Tervise Arengu Instituut Andmebaas. Pahaloomulised kasvajaad (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus) [22.03.2023]
9. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:11–25.
10. Chen X, Pappo A, Dyer MA. Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy. *Oncogene* 2015;34:5207.
11. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:277–85.
12. Frühwald MC, Rutkowski S. Tumors of the Central Nervous System in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:390.
13. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23:1231–51.
14. Conces MR. Peripheral neuroblastic tumors of the adrenal gland: clinicopathologic features and important molecular alterations. *Diagn Histopathol* 2020;26:200–6.
15. Yun J, Li Y, Xu CT, et al. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol* 2011;4:103.
16. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018;24:3980.
17. Jackson TM, Bittman M, Granowetter L. Pediatric Malignant Bone Tumors: A Review and Update on Current Challenges, and Emerging Drug Targets. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46:213–28.
18. Pierce JL, Frazier AL, Amatruda JF. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective. *Adv Urol* 2018;2018.

19. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth Weight as a Risk Factor for Childhood Leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol* 2003;158:724–35.
20. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth Weight and Subsequent Risk of Childhood Primary Brain Tumors: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:366–73.
21. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and risk of neuroblastoma: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2010;39:746–56.
22. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:449–69.
23. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009;124:2658–70.
24. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, et al. Cancer risk among children with very low birth weight. *Pediatrics* 2009;124:96.
25. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, et al. Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis. *Epidemiology* 2009;20:475.
26. Saletta F, Pozza LD, Byrne JA. Genetic causes of cancer predisposition in children and adolescents. *Transl Pediatr* 2015;4:67.
27. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple Primary Cancers in Families With Li-Fraumeni Syndrome. *JNCI: J of Natl Cancer Inst* 1998;90:606–11.
28. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:201–23.
29. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:449–69.
30. Marlow EC, Ducore J, Kwan ML, et al. Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children with and without Down Syndrome. *J Pediatr* 2021;234:172-180.e3.
31. Wong Y, Meehan MT, Burrows SR, et al. Estimating the global burden of Epstein–Barr virus-related cancers. *J Cancer Res and Clinical Oncology* 2021 148:1 2021;148:31–46.
32. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int* 2018.
33. International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, ages 0-14, Europe (https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D) [07.01.2022].

34. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, et al. Causes of death among children aged 5–14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:321–37.
35. Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. Childhood cancer mortality in Europe, 1955-1995. *Eur J Cancer* 2001;37:785–809.
36. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35–47.
37. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: A EUROCORE working group study. *J Clin Oncology* 2005;23:3742–51.
38. GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2020, World, Europe, both sexes, ages 0-14. (https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1) [04.04.2023].
39. Curado MP, Okamoto N, Ries L, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). *Eur J Cancer Prev* 2005;14:307–8.
40. Johnson C, Peace S, Adamo P, et al. Multiple Primary and Histology Coding Rules. (<https://seer.cancer.gov/tools/codingmanuals/>) [02.02.2023]
41. Teeppen JC, Kremer LCM, Ronckers CM, et al. Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: Role of chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2288–98.
42. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:124–32.
43. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet* 2017;390:2569–82.
44. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, et al. Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: A review. *J Clin Oncol* 2018;36:2145–52.
45. Mazic MC, Reulen RC, Jazbec J, et al. Trends in treatment of childhood cancer and subsequent primary neoplasm risk. *Radiol Oncol* 2022;0.
46. Youlten DR, Baade PD, Green AC, et al. Second primary cancers in people who had cancer as children: an Australian Childhood Cancer Registry population-based study. *Medical J of Australia* 2020;212:121–5.
47. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4351.
48. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol* 2021;71:101733.

49. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol* 2020;21:421–35.
50. Abrahão R, Ribeiro RC, Brunson A, et al. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann Cancer Epidemiol* 2020;4:7–7.
51. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, et al. Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: Changing pattern over four decades-Experience from the Nordic countries. *Int J Cancer* 2012;131:1659–66.
52. Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers (Basel)* 2021;13:2607.
53. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: J Natl Cancer Inst* 2001;93:618–29.
54. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast Cancer and Other Second Neoplasms after Childhood Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 2009;334:745–51.
55. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000;18:2435–43.
56. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:2272–9.
57. Liu EK, Oh C, Kondziolka D, et al. Risk of Second Primary Neoplasms of the Central Nervous System. *Adv Radiat Oncol* 2022;7:100969.
58. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second Neoplasms after Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med* 1991;325:1330–6.
59. Moser O, Zimmermann M, Meyer U, et al. Second malignancies after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma - A report of the Berlin-Frankfurt-Muenster study group. *Haematologica* 2021;106:1390–400.
60. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971–80.
61. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484–94.
62. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1845–58.
63. Steinmeier T, Schulze Schleithoff S, Timmermann B. Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology. *Clin Oncol* 2019;31:142–50.
64. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, et al. Breast cancer after childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141:590–7.
65. Demoor-Goldschmidt C, De Vathaire F. Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors. *Br J Radiol* 2018;92.

66. Hennewig U, Kaatsch P, Blettner M, et al. Local radiation dose and solid second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany: A nested case–control study. *Radiat Env Biophys* 2014;53:485–93.
67. Moppett J, Oakhill A, Duncan AW. Second malignancies in children: The usual suspects? *Eur J Radiol* 2001;37:95–108.
68. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2019;37 3310–9.
69. Strickland SA, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;171:103607.
70. Allodji RS, Tucker MA, Hawkins MM, et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of leukemia after childhood cancer: An international pooled analysis. *Int J Cancer* 2021;148:2079–89.
71. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-hodgkin’s lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524–31.
72. Veiga LH, Curtis RE, Morton LM, et al. Association of Breast Cancer Risk after Childhood Cancer with Radiation Dose to the Breast and Anthracycline Use: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA Pediatr* 2019;173:1171–9.
73. Carbone A. Cancer Classification at the Crossroads. *Cancers (Basel)* 2020;12.
74. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004 23:38 2004;23:6429–44.
75. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin’s Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860–1.
76. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. ICD-O International Classification of Diseases for Oncology First Revision 2013. World Health Organization 2013.
77. Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults. *Cancer* 2006;106:1425–30.
78. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in Adults and Children: An Update. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1454–65.
79. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, et al. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979–1997. *B J Cancer* 2002 87:11 2002;87:1267–74.
80. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103:1457–67.
81. Tyczynski J, Démaret E, Parkin D. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003.
82. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2019;20:531.

83. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): An epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097–105.
84. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970-2015. *JAMA* 2017;317:814–24.
85. Stiller CA, Bunch KJ, Bayne AM, et al. Subsequent cancers within 5 years from initial diagnosis of childhood cancer. Patterns and risks in the population of Great Britain. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70:e30258.
86. Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, et al. Childhood cancer survival in Finland (1953–2010): A nation-wide population-based study. *Int J Cancer* 2014;135:2129–34.
87. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical Trends in the Use of Radiation Therapy for Pediatric Cancers: 1973-2008. *International J Rad Oncol Biol Phys* 2013;85:e151–5.
88. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. In: *GeneReviews*(®) 2019. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>) [15.09.2022].

Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors in Estonia, 1970–2019

Summary

Marika Soomlais

Background

Childhood cancer is a rare disease, but childhood cancer survivors (CCS) are at increased risk for subsequent neoplasms (SN). The occurrence of SNs has direct impact on the quantity and quality of life in CCS. Incidence of SNs for CCS in Estonia has not been evaluated previously. But improved treatment options together with the increasing rate of childhood cancer proposes a burden to the healthcare system in the near future, demanding an urgent action to create proper follow-up and aftercare for the survivors.

Objectives

To estimate patterns and incidence of SNs in Estonian CCS between 1970 and 2019. The aim of our study was to: (1) estimate childhood cancer incidence rates in 1970–2019; (2) estimate the incidence rate and standardised incidence ratio (SIR) of SNs; (3) to identify potential risk factors for developing SNs related to the treatment modalities used in the treatment of the primary neoplasm.

Methods

We evaluated a cohort of 1727 CCS treated between 1970 and 2019. Data on all malignant tumours, diagnosed in children aged 0–14 during 1970–2019, were derived from the Estonian Cancer Registry (ECR). ECR is a population based cancer registry which holds data on both childhood and adult cancer cases.

Age-standardised (World standard) incidence rates (ASIR) were calculated for primary cancers by site groups and joinpoint regression was used to estimate annual average percentage change (AAPC). To estimate the risk of SN in CCS standardised incidence ratios were calculated by sex, primary cancer site groups and diagnosis period. Treatment data was described and proportions calculated were used as a proxy to evaluate the effect of treatment on the risk of SNs.

Results

During the observed period of 1970 to 2019 incidence of childhood primary cancer increased at a rate of 0,6% per year. Of 1727 survivors, 2% ($n = 28$) developed at least one SN, incidence rate 1,8 per 1000 person years. Moreover, 2 of them (0,1 % of all survivors) had two or more

SNs. From SNs 86% were malignant, 14% benign and *in situ*. The most frequent SNs were nonmelanoma skin cancer (18% of SNs) and breast cancer (14% of SNs). The greatest risk for SNs was observed for male genitourinary ($SIR = 31,9$; 95% $CI: 14,5-226,4$), CNS ($SIR = 23,7$; 95% $CI: 3,3-168,2$), CNS brain ($SIR = 10,8$; 95% $CI: 4,9-24,1$) and eye ($SIR = 10,7$; 95% $CI: 2,7-42,6$) tumors. Radiotherapy usage in childhood cancer treatment decreased significantly as well as the median dose used per case (AAPC -21,9%).

Conclusions

Within this register-based study we observed a 6-fold increase in the risk of SNs among CCS. Risk of SNs was persistently high throughout the studied time period, indicating that even if the changes already made in the treatment of childhood cancers have had a declining effect on the incidence of SNs, the increase in incidence and improved survival rates cancel the positive effect so that no real decrease can be seen in our cohort.

The findings of this study support the goals set in the National Cancer Control Plan of 2021–2030 and if implemented properly, have the potential to improve the care of CCS and reduce the risk for SNs for future CCS. The acquisition and evaluation of treatment data for the overall cohort is of utmost importance to study the late sequelae of childhood cancer. This enables to draw conclusions about whether the treatment strategies that have been introduced to lessen the risk of a second malignancy actually have the desired effect.

Tänuavaldus

Käesolev magistritöö valmis Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonnas ning Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis. Uurimistöö läbiviimist finantseeris Eesti Teadusagentuur (grandileping PRG722).

Soovin südamest avaldada tänu inimestele, kes aitasid kaasa minu magistritöö valmimisele:

- juhendajatele Keiu Paapsile ja Aleksei Baburinile suurepärase juhendamise, väärtuslike nõuannete, mõistva suhtumise ja tervikliku toetuse eest;
- kõikidele rahvatervishoiu magistriõppe õppejõududele moraalse toe, julgustuste ja pideva tagasiside eest terve magistriõpingute perioodi vältel;
- kursusekaaslastele nõuannete ja moraalse toe eest;
- perekonnale mõistva suhtumise ja toetuse eest terve magistriõpingute perioodi vältel.

Curriculum vitae

Üldandmed:

Ees- ja perekonnanimi: Marika Soomlais
Sünniaeg ja -koht: 15.03.1973
E-post: marika.soomlais@gmail.com

Hariduskäik:

2020–.... Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid)
2015–2018 Tallinna Ülikool, BSc, (haldus-ja ärikorraldus)
1991–1994 Tartu Meditsiinikool, keskeriharidus, (velsker)
1980–1991 Tõrva Keskkool, keskharidus

Keelteoskus:

eesti emakeel
inglise C1
vene B1

Töökogemus:

2022–... BGP Products Switzerland, Eesti kommertsjuht
2015–2022 BGP Products Switzerland, Baltikumi äritegevuse
laiendamise juht
2013–2014 TEVA, müügi- ja tootejuht
2004–2013 Astra Zeneca, võtmekliendihaldur
2002–2003 Laulasmaa SPA, vanemõde
1996–2002 Hummuli Ambulatoorium, velsker

Kuupäev: 08.05.2023

Lisad

Lisa 1. Valimi haigusjuhtude ümberkodeerimisel kasutatud klassifikatsioon ja paikmete koondamine RHK-10 diagnooside põhjal

Kodeering	RHK -10
Leukeemia	C91–95
Mitte- Hodgkini lümfoom	C82–85 C96
Hodgkini lümfoom	C81
KNS peaaaju	C71, C75
KNS	C70, C72
Perifeerne närvisüsteem	C47
Silm	C69
Neeru (v.a neeruvaagna) pahaloomuline kasvaja	C64
Kuseelundid	C65–68
Seedeelundid	C15–18, C22, C17.9
Maokeha	C16.2
Mao osalt kattuvate paikmete pahaloomuline kasvaja	C16.8
Ussripik	C18.1
Maksarakk-kartsinoom	C22.0
Hepatoblastoom	C22.2
Maksa muud sarkoomid	C22.4
Täpsustamata maks	C22.9
Kõhunäärmepea	C25.0
Endokriinne kõhunääre	C25.4
Täpsustamata peensool	C17.9
Pehmed koed	C48–49
Luu	C40–41
Naissuguelundid	C51–52, C58
Tupe pahaloomuline kasvaja	C52
Munasarja pahaloomuline kasvaja	C56
Platsenta e emakoogi pahaloomuline kasvaja	C58
Meessuguelundid	C61–62, C63
Eesnäärme pahaloomuline kasvaja	C61
Laskunud munand	C62.1
Täpsustamata munand	C62.9
Munandimanus	C63.0
Munandikott	C63.2
Muud täpsustatud meessuguelundid	C63.7
Täpsustamata meessuguelund	C63.9
Pea ja kael	C00–14, C32, C73
Kõvasuulagi	C05.0
Retromolaarpiirkond	C06.2

Kodeering	RHK -10
Kõrvasüljenäärme pahaloomuline kasvaja	C07
Täpsustamata suur süljenääre	C08.9
Ninaneelu ülasein	C11.0
Ninaneelu tagasein	C11.1
Täpsustamata ninaneel	C11.9
Ninaõõs	C30.0
Keskkõrv	C30.1
Häälekõri	C32.0
Kilpnäärme pahaloomuline kasvaja	C73
Kops	C34
Melanoom	C43
Nahk (mittemelanoom)	C44
Müeloom	C90
Muu pahaloomuline kasvaja	C37, C38.0–38.9, C39.8, C45.1, C46.1, C74
Täpsustamata pahaloomuline kasvaja	C76, C80

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Marika Soomlais,

1. Annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Lapseea kasvajast tervenemise haigestumine järgnevatesse esmastesse kasvujätkesse Eestis aastatel 1970–2019”, mille juhendajad on Keiu Paapsi ja Aleksei Baburin, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Marika Soomlais

08.05.2023