

Peaaju primaarsetesse pahaloomulistesse kasvajatesse haigestumus 15–44aastaste Eesti noorte hulgas ajavahemikul 1980–2009

Madis Joonsalu^{1,2}, Margit Mägi³, Marju Kase^{4,5}, Tõnu Jõgi¹, Marika Tammaru⁵, Kristiina Ojamaa^{2,5}, Toomas Asser^{4,6}, Jana Jaal^{1,2}

Eesti Arst 2014;
93(7):410–413

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

² Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliinik

³ Tervise Arengu Instituut, Eesti vähiregister

⁴ Tartu Ülikooli närvikliinik

⁵ Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus

⁶ Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:

Madis Joonsalu
madis.joonsalu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:

peaaju primaarsed pahaloomulised kasvajakasvaja, haigestumus, noored, Eesti

Töö eesmärk oli analüüsida peaaju primaarsetesse pahaloomulistesse kasvajatesse haigestumust Eesti 15–44aastastel noortel täiskasvanutel. Eesti vähiregistris ajavahemikul 1980–2009 registreeritud kõikidest primaarsetest peaaju pahaloomuliste kasvajakasvajatete esmasjuhtudest moodustasid 15–44aastastel diagnoositud kasvajakasvajakad 22%. Kõikidest Eesti 15–44aastastel perioodil 2005–2009 diagnoositud soliidtuumoritest moodustasid peaaju pahaloomulised kasvajakasvajakad noortel meestel 8% ning naistel 3%. Ajavahemikul 1980–2009 oli meeste risk haigestuda peaaju pahaloomulistesse kasvajakasvajatesse ligikaudu 25% suurem kui naistel. Analüüsitud 30 aasta jooksul jäid meeste haigestumuskordajad vahemikku 1–6 juhuni 100 000 inimaasta kohta, näidates piiripealse statistilise olulisusega kasvutrendi ($p = 0,059$). Naiste haigestumuses märkimisväärseid muutusi toimunud ei ole ning haigestumuskordajad on varieerunud vahemikus 1–4 juhuni 100 000 inimaasta kohta. Meeste haigestumuse kasvu põhjused tuleb selgitada edasistes uuringutes.

Kesknärvisüsteemi primaarsed pahaloomulised kasvajakasvajakad jagatakse rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) järgi nende tekke koha järgi kolmeks suureks rühmaks: ajukelmete (C70), peaaju (C71) ja kesknärvisüsteemi muudeks pahaloomulisteks kasvajakasvajateks (C72, sisaldab seljaaju, kraniaalnärvide ja kesknärvisüsteemi muude osade pahaloomulisi kasvajakasvajakaid). Edaspidine jaotus tuleneb histoloogilisest rakutüübist, millest kasvaja on tekkinud (nt astrotsütoomid, oligodendroglüoomid). Tuumori morfoloogilise diferentseerumise astme hindamine käib Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) hindamissüsteemi põhjal, kus eristatakse nelja astet (WHO GI–IV) (1).

Euroopas diagnoositi 2008. aastal kesknärvisüsteemi pahaloomuline kasvaja (RHK C70–C72) 61 500 inimesel (2). Eestis diagnoositi samal aastal 111 pahaloomuliste kesknärvisüsteemi kasvajakasvajatete esmasjuhtu, millest 104 moodustasid peaajukasvajakasvajatete (C71) esmasjuhud (3).

Peaaju primaarsete pahaloomuliste kasvajakasvajatete ravi sõltub tuumori asukohast ja diferentseerumise astmest (4). Hästi- ja mõõdukalt diferentseerunud ajukasvajakasvajakad

(WHO GI–II) raviks on enamasti tuumori kirurgiline eemaldamine. Vähediferentseerunud ajukasvajakasvajatete (WHO GIII) puhul lisandub operatiivsele ravile postoperatiivne operatsioonilooži kiiritusravi, mida mittediferentseerunud (WHO GIV) tuumorite puhul täiendatakse veel samaaegse ja adjuvantse keemiaraviga (4). Ajukasvajakasvajatete peamised prognostilised tegurid on vanus, kasvaja asukoht, üldseisund, resektsiooni maht ja WHO süsteemi järgne diferentseerumisaste (1). Täpset üldist elulemust on kasvaja histoloogiliste tüüpide rohkuse tõttu raske välja tuua, kuid WHO diferentseerumisastmetest lähtudes on see WHO GII tuumorite puhul rohkem kui 5 aastat ning GIII kasvajakasvajatete puhul 2–3 aastat (1). Kõige lühem on üldine elulemus GIV tuumorite (glioblastoomide) puhul, kus see jääb standardravi korral ligikaudu 14,6 kuu juurde (1, 4).

Eesti varasemast ajaperioodi 1986–1996 käsitletud uurimusest on teada, et peaaju primaarsetesse kasvajakasvajatesse haigestumus kasvab alates 30. eluaastast ning saavutab maksimumi 50–69 aasta vanustel (5). Maailmas on viimasel kümnendil intensiivselt uuritud just noorte pahaloomulistesse

kasvajatesse haigestumust, kusjuures noorte ajukasvajatesse haigestumuses on näidatud nii vähenemis- kui ka suurenemistrendi (6, 7).

Töö eesmärk oli hinnata haigestumust kesknärvisüsteemi pahaloomulistes kasvajatesse Eesti noortel täiskasvanutel ajavahemikul 1980–2009. Kuna kesknärvisüsteemi muude pahaloomuliste kasvajate (C72) esinemissagedus 15–44aastastel on väga väike, on käesolevas analüüsis keskendatud vaid peaaegu primaarsetele kasvajatele.

METOODIKA

Analüüs hõlmas rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK 10. versioon) diagnoosikoode C70 (ajukelme pahaloomulised kasvajad) ja C71 (peaaegu pahaloomulised kasvajad). Haigestumuse analüüs baseerub Eesti vähiregistri andmetel. Haigestumust hinnati 15–44aastastel Eesti noortel ajavahemikul 1980–2009 sugude kaupa. Vaadeldud perioodi rahvaarvu ja rahvastiku koosseisu näitajad leiti Eesti Statistikaameti andmebaasist (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>). Haigestumus arvutati 100 000 inimese kohta. Haigestumuse arvutamisel standardimist ei kasutatud.

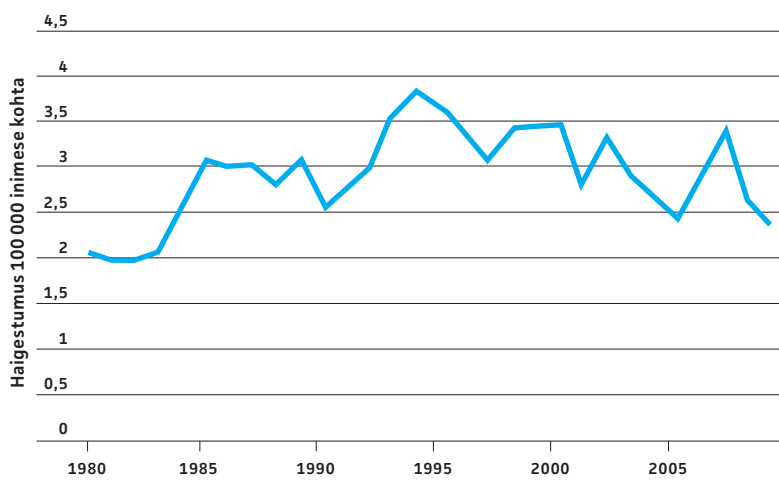
Joondiagrammide koostamiseks ja haigestumustrendi statistilise olulisuse hindamiseks lineaarse regressiooni abil leiti haigestumuse kolme aasta libisev keskmine. Analüüsid on teostatud tabelarvutusprogrammi Microsoft Excel 2010 ja statistikaprogrammi Stata 11.2 vahenditega. P-väärtust < 0,05 on peetud statistiliselt oluliseks.

TULEMUSED

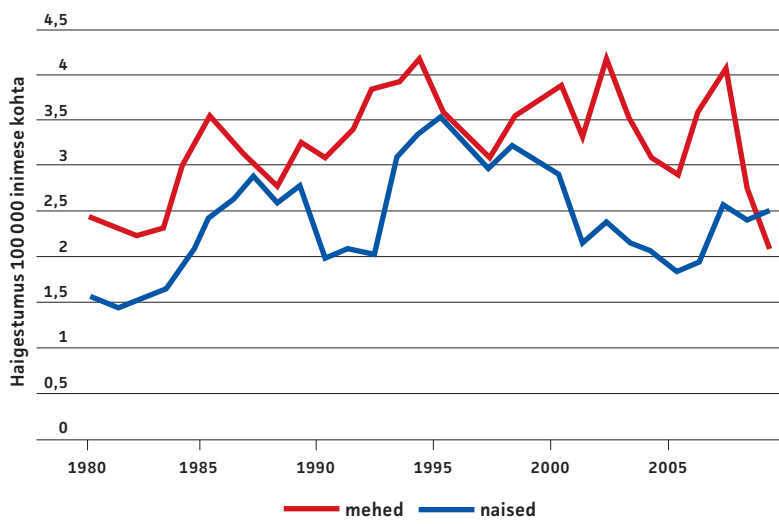
Kokku registreeriti aastatel 1980–2009 Eesti vähiregistris 15–44aastaste vanuserühmas 530 peaaegu pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtu, neist 303 meestel ja 227 naistel. Kõikidest sellel ajaperioodil diagnoositud sama paikme esmasjuhtudest moodustasid 15–44aastaste noorte aju ja ajukelme pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud kokku 22%, sealjuures meeste esmasjuhud moodustasid 20% ja naiste esmasjuhud 25%. Kõikidest Eesti 15–44aastastel perioodil 2005–2009 diagnoositud pahaloomulistest kasvajatest (soliidtuumoritest, RHK C00–C80) moodustasid peaaegu pahaloomulised kasvajad meestel 8% ning naistel 3%, olles meestel sageduselt 5. ja naistel 10. kohal (vt käesoleva Eesti Arsti erinumbri artiklit

„Vähihaigestumus 15–44aastaste Eesti noorte hulgas ajavahemikul 1980–2009“).

Ajavahemikul 1980–2009 oli 15–44 aastaste aju ja ajukelme pahaloomulistes kasvajatesse haigestumus kokku 3 juhtu 100 000 inimese kohta, meestel 3,3 ja naistel 2,5 juhtu 100 000 inimese kohta. Meeste haigestumuse risk võrreldes naistega oli 25% suurem (naiste ja meeste haigestumuste suhe 0,75). Nimetatud ajaperioodil ilmnis peaaegu kasvajatesse haigestumisel piiripealse



Joonis 1. Eesti noorte (15–44 a) primaarsetesse pahaloomulistes peaaegu kasvajatesse haigestumus aastatel 1980–2009. Joonis kajastab pahaloomulistes peaaegu kasvajatesse (RHK C70–71) haigestumust Eesti 15–44aastastel. Haigestumus on arvatud 100 000 inimese kohta. Vaadeldud perioodil ilmnis peaaegu kasvajatesse haigestumuse piiripealse statistilise olulisusega kasvutrend ($p = 0,055$).



Joonis 2. Eesti noorte (15–44 a) meeste ja naiste primaarsetesse pahaloomulistes peaaegu kasvajatesse haigestumus aastatel 1980–2009. Joonis kajastab pahaloomulistes peaaegu kasvajatesse (RHK C70–71) haigestumust Eesti 15–44aastastel meestel ja naistel. Haigestumus on arvatud 100 000 inimese kohta. Vaadeldud perioodil ilmnis peaaegu kasvajatesse haigestumuse piiripealse statistilise olulisusega kasvutrend meestel ($p = 0,059$), kuid mitte naistel ($p = 0,151$).

statistilise olulisusega kasvutrend ($p = 0,055$, vt joonis 1).

Noorte meeste peaja puhaloomuliste kasvujate haigestumuskordajad on olnud vahemikus 1 juhust kuni 6 juhuni 100 000 inimaasta kohta ning meeste haigestumuses esines vaadeldud ajaperioodil piiripealse statistilise olulisusega kasvutrend ($p = 0,059$, vt joonis 2). Naiste haigestumuses märkimisväärsed muutusi toimunud ei ole ($p = 0,151$ trendile, vt joonis 2) ning haigestumuskordajad on varieerunud vahemikus 1 juhust kuni 4 juhuni 100 000 inimaasta kohta. Seega on kogu peajakasvajatesse haigestumuse piiripealne kasvutrend tingitud meeste haigestumuse suurnemisest.

ARUTELU

Aju ja ajukelmete puhaloomulised kasvujad on noortel suhteliselt harva esinevad haigused, samas moodustab Eestis noorte esmasjuhtude arv peaaegu veerandi kõikidest sama paikme esmasjuhtudest. Samuti kuuluvad peaja puhaloomulised kasvujad 15–44aastastel Eesti meestel viie sageda mini esineva vähipaikme hulka. Arvestades eeltoodut, ajukasvajate (eriti agressiivse mate) väheseid ravivõimalusi ning suhteliselt halba prognoosi, kujutavad peajakasvajad tervishoiu siiski tõsist väljakutset.

Eesti andmete võrdlemine muu maailmaga on raskendatud, sest eri analüüsid hõlmavad erinevaid kesknärvisüsteemi puhaloomuliste kasvujate diagnooside koode (nt C70–C72, C70–C71, C71–C72) ning erinevaid histoloogilisi alaliike. Samuti on uuringutes käsitletud eri ajaperioode. Lisaks puudub noore vähihaige selge definitsioon ning vanuselised piirid võivad kõikuda lausa 12–50 eluaasta vahel (8). Eeltoodud probleemsetele kohtadele vaatamata on näiteks Euroopas 20–39aastastel noortel ajavahemikul 1995–2002 ajukasvajate haigestumuskordajaks dokumenteeritud 2,5 juhtu 100 000 inimaasta kohta, sealhulgas astrotsüütidest lähtunud puhaloomuliste kasvujate haigestumuskordajaks 2,0 juhtu 100 000 inimaasta kohta (9).

Analüüs näitas Eesti noorte puhaloomulistes peajakasvajatesse haigestumuses piiripealse statistilise olulisusega kasvutrendi. Skandinaavia noortel naistel vanuses 20–39 aastat on ajavahemikul 1974–2003 näidatud peajakasvajate (glioomide) minimaalset, kuid mitte statistiliselt olulist suurenemist. Sama vanuserühma meestel

jagati ajaperiood kaheks, millest esimeses (1974–1987) saadi statistiliselt oluline glioomidesse haigestumuse suurenemine (3,8% aastas) ning teises (1987–2003) statistiliselt oluline vähenemine (–1,1% aastas) (10). Ameerika Ühendriikides on aastatel 1975–1998 hinnatud kesknärvisüsteemi kasvujatesse haigestumust 20–39aastastel noortel, kusjuures vanuserühm jagati omakorda 5 aasta kaupa neljaks. Kolmes esimeses vanuserühmas (20–24, 25–29, 30–34 aastat) esines vaadeldud perioodil kesknärvisüsteemi puhaloomulistes kasvujatesse haigestumuse kasv, kuid viimases grupis (35–39 aastat) vähenemine (11). Hollandi 15–29aastastel noortel on kirjeldatud perioodil 1989–2009 peaja puhaloomulistest kasvujatest astrotsütoomi haigestumuse olulist vähenemist nii meestel kui ka naistel, kuid teistesse ajukasvajatesse (teised glioomid, ependümoom, medulloblastoom) haigestumusel muutusi ei leitud (6). Vastupidi on näiteks Korea 15–29aastastel noortel perioodil 1999–2010 näidatud nii astrotsütoomi, teistesse glioomidesse kui ka ependümoomi haigestumuse olulist suurenemist (7). Shanghais on 15–49aastastel ajavahemikul 1973–2005 samuti näidatud kesknärvisüsteemi puhaloomulistes kasvujatesse haigestumuse statistilist olulist kasvu, kusjuures meestel suurenesid haigestumuskordajad 2,9 juhult 3,3 juhuni 100 000 inimaasta kohta ning naistel 2,3 juhult 4,3 juhuni 100 000 inimaasta kohta (12). Eeltoodud andmed näitavad, et kesknärvisüsteemi puhaloomuliste kasvujate levik varieerub suuresti, kusjuures arenenud maades (USA, Skandinaavia maad jt) on esinemissagedus kuni 4 korda suurem kui vähem arenenud riikides (India, Filipiinid) (9, 13).

On arvatud, et ajukasvajate esinemissageduse suurenemine on tingitud pigem paranenud diagnostikast kui haigestumise reaalsest kasvust (13). Meie andmed pärinevad ajavahemikust 1980–2009 ning selle 30 aasta jooksul on ka Eestis diagnoosimisvõimalused paranenud. Seetõttu võib haigestumuse kasv Eesti noortel meestel olla samuti seotud uuringute laialdasema kasutuselevõttuga. Siiani on tõendatud ainult kahe suhteliselt harva esineva riskiteguri – ioniseeriva kiirguse ning teatud geenimutatsioonide – peajakasvajate tekitav toime (13). Väheste info tõttu peajakasvajate tekkepõhjuste kohta on püütud tuvastada

ka uusi võimalikke riskitegureid, levinum nendest on mobiiltelefonide kasutamine. Viimase seost ajukasvajate tekkega on kinnitanud uuringud, kus on näidatud glioomide märkimisväärselt suurenenud tekkeriski mobiiltelefonide intensiivsel (> 10 a) kasutamisel (14). Veelgi hilisemas metaanalüüsis on lisaks glioomide tekkeriski kasvule dokumenteeritud ka kuulmisnärv neurooomi esinemise statistiliselt olulist suurenemist, kusjuures ajukelmete kasvaja esinemissageduse ja mobiiltelefoni kasutamise vahel seost ei esinenud (15). Tehtud uuringute põhjal on mobiiltelefonide kiirgav raadiosageduslik elektromagnetväli praegu kategoriseeritud kui võimalik kartsinogeen (15). Täpseid uuringuid eestlaste mobiiltelefonide kasutamise kohta ei ole tehtud, seega ei saa hinnata võimalikku seost mobiiltelefonide suurema kasutuse ja ajukasvajate esinemissageduse kasvu vahel.

JÄRELDUSED

Ajavahemikul 1980–2009 Eestis diagnoositud kõikidest primaarsetest pahaloomuliste peaajukasvajate esmasjuhtudest moodustasid 15–44aastastel diagnoositud kasvavad 22%. Kõikidest Eesti 15–44aastastel 2005–2009 diagnoositud pahaloomulistest kasvajatest (soliidtuumoritest, RHK C00–C80) moodustasid peaajukasvajad noortel meestel 8% ning naistel 3%, olles meestel sageduselt 5. ja naistel 10. kohal. Vaadeldud perioodil oli meeste risk haigestuda peaaju pahaloomulistesse kasvajatesse ligikaudu 25% suurem kui naistel. Analüüsitud 30 aasta jooksul jäid meeste haigestumus-kordajad vahemikku 1–6 juhuni 100 000 inimaasta kohta, näidates piiripealse statistilise olulisusega suurenemistrendi ($p = 0,059$). Naiste haigestumuses märkimisväärsed muutusi toimunud ei ole ning haigestumus-kordajad on varieerunud vahemikus 1–4 juhuni 100 000 inimaasta kohta. Meeste haigestumuse kasvu põhjuseks võib olla nii paranenud diagnostika kui ka lisanud välistest teguritest tingitud reaalse haigestumuse kasv. Täpsed põhjused tuleb selgitada edasistes uuringutes.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Incidence of primary malignant brain tumours among young adults in Estonia 1980–2009

Madis Joonsalu^{1,2}, Margit Mägi³, Marju Kase^{4,5}, Tõnu Jõgi¹, Marika Tammaru⁵, Kristiina Ojamaa^{2,5}, Toomas Asser^{4,6}, Jana Jaal^{1,5}

The purpose of this study was to evaluate the incidence of primary malignant brain tumours among 15-44-year-old Estonian people during 1980-2009. According to the Estonian Cancer Registry data, 22% of newly diagnosed primary malignant brain tumours occurred in young adults. Out of all solid tumours diagnosed in 2005-2009 in 15-44-year-old adults, malignant brain tumours comprised 8% in males and 3% in females. During the study period of 30 years, men had 25% higher risk to develop brain tumour. The incidence rates of malignant brain tumours in men varied from 1 to 6 cases per 100 000 person-years, showing a trend toward a significant increase ($p = 0.059$). The incidence rates of malignant brain tumours in women varied from 1 to 4 cases per 100 000 person-years with no significant change during the study period. The risk factors associated with the slight increase in the incidence of brain tumours in men should be clarified in further studies.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97–109.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
- Tervisetatistika ja terviseuuringute andmebaas (2014). <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Haigestumus/04Pahaloomulised%20kasvavad/04Pahaloomulised%20kasvavad.asp>.
- Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.
- Liigant A, Asser T, Kulla A, Kaasik AE. Epidemiology of primary central nervous system tumors in Estonia. *Neuroepidemiology* 2000;19:300–11.
- Aben KK, van Gaal C, van Gils NA, van der Graaf WT, Zielhuis GA. Cancer in adolescents and young adults (15–29 years): a population-based study in the Netherlands 1989–2009. *Acta Oncol* 2012;51:922–33.
- Moon EK, Park HJ, Oh CM, et al. Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in Korea. *PLoS One* 2014;9:e96088.
- Editors. What should the age range be for AYA oncology? *J Adolesc Young Adult Oncol* 2011;1:3–10.
- Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:1532–42.
- Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schuz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974–2003. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1721–4.
- Bendel A, Beaty O, Bottom K, Bunin G, Wrensch M. Central Nervous System Cancer. In: Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG, editors. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000*. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
- Wu QJ, Vogtmann E, Zhang W, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973–2005. *PLoS One* 2012;7:e42607.
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:494–503.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology* 2009;16:113–22.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology* 2013;20:85–110.

¹ Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

² Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

³ National Institute for Health Development, Estonian Cancer Registry, Tallinn, Estonia

⁴ Department of Neurology and N, University of Tartu, Tartu, Estonia

⁵ East-Tallinn Central Hospital, Center of Oncology, Tallinn, Estonia

⁶ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Corresponding author: Madis Joonsalu madis.joonsalu@kliinikum.ee

Keywords: primary malignant brain tumours, incidence rates, young adults, Estonia