

# Lapseea pahaloomulise kasvaja ravi hilistüsistused

Laura Johanna Mettis<sup>1</sup>

Juhendaja: Lenne-Triin Kõrgvee<sup>2</sup>

Lapseea pahaloomuliste kasvajate ravivõimaluste paranemine on märgatavalt pikendanud patsientide 5 aasta elulemust, mis tänapäeval ületab 80% piiri. Teostatud ravi põhjustab sageli terviseprobleeme, mis võivad kliiniliselt avalduda aastaid pärast lapseea kasvaja diagnoosimist ning on seetõttu defineeritud kui hilistüsistused. Hilistüsistustel on oluline mõju patsientide elukvaliteedile: võrreldes üldrahvastikuga kujuneb lapseas vähkkasvajast tervistunudel välja kaks korda suurem kumulatiivne haiguskoormus, rohkem esineb halva prognoosiga või eluohtlikke terviseprobleeme. Artikli eesmärk on anda sissejuhatav ülevaade lapseea pahaloomuliste kasvajate esinemissagedusest ja kasutatavatest ravimeetoditest üldiselt, käsitleda detailselt teisese kasvaja teket kui peamist enneaegse surma põhjustajat hilistüsistuste kontekstis ning kõige sagedamini kaugtagajärjena esinevaid terviseprobleeme – kardiovaskulaarsüsteemi ning endokriin- ja reproduktiivsüsteemi talitluse häireid.

Lapseas esineb pahaloomulisi kasvajaid harva, keskmiselt 140,6 uut juhtu miljoni inimaasta kohta lastel vanuses kuni 14 aastat ning 185,3 uut juhtu miljoni inimaasta kohta vanuses 15–19 aastat (1). Vähiregistri andmetel diagnoositi Eestis perioodil 2010–2016 kuni 19aastastel keskmiselt 43,4 pahaloomulise kasvaja esmasjuhtu aastas, 2016. aastal aga 49 esmasjuhtu (2). Aastatel 2010–2016 registreeriti Eesti lastel vanuses 0–19 aastat kokku 304 pahaloomulise kasvaja esmasjuhtu (2).

Kasvajate esinemissagedus ja domineeriv histoloogiline alatüüp varieeruvad vanuserühmiti (1, 3). Lastel vanuses kuni 14 aastat esineb enim leukeemiaid, valdavalt ägedat lümfoblastset leukeemiat, millele järgnevad kesknärvisüsteemi kasvajakasv (astrotsütoom, medulloblastoom ja ependümoom) ning lümfoomid (1, 3, 4). Lisaks diagnoositakse enamasti enne 5. eluaastat embrüonaalse päritoluga kasvajaid: nefroblastoomi, retinoblastoomi ja neuroblastoomi (4). Vanuses 15–19 eluaastat diagnoositakse enim lümfoome, kesknärvisüsteemi kasvajakasvaid, epiteliaalseid tuumoreid ja melanoomi (1, 3). Pehme kudede sarkoomidest on esikohal raddomüosarkoom, luukoe kasvajakasv osteosarkoom ja Ewingi sarkoom ning vanuse lisandudes diagnoositakse järjest sagedamini idurakkudest lähtunud kasvajaid (4) (vt joonis 1).

Lapseea pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus on üle maailma aeglaselt suurenenemas: aastatel 1980–2010 kasvas vastav näitaja vanuserühmas kuni 14 aastat üle 13% (1). Muutusi selgitab osaliselt registre kvaliteedi ja diagnostika võimaluste paranemine, siiski on kasvutrend jälgitav ka arenenud riikides, kus registrid on kvaliteetsed, kuid esinemissageduse tõusu põhjused ei ole suures osas teada. Kasvaja tekke riski lapsel suurendab ema rasedusaegne suitsetamine ja kokkupuude teatavate keskkonnast pärit kemikaalidega, lisaks on seos leitud Epstein-Barri viiruse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ja kasvaja tekke vahel. Tänapäeval on teada ka geneetilist eelsoodumust tingivad seisundid, näiteks on suurem tõenäosus pahaloomulise kasvaja tekkeks Downi sündroomi, Li Fraumeni sündroomi, neurofibromatoosi ning kaasasündinud immuunpuudulikkuse sündroomiga lastel (4).

Vaatamata lapseea pahaloomulise kasvaja esinemissageduse aeglasele suurenemisele on märgatavalt kiiremini paranenud patsientide elulemus: kui veel 40 aastat tagasi oli 5 aastat pärast kasvaja diagnoosi elus vaid 60% patsientidest, siis tänapäeval on vastav näitaja ületanud 80% piiri. Märkimisväärne elulemusnäitajate paranemine on saavutatud eelkõige ravimeetodite täiustamise ning kombineerimise tulemusena (4).

Eesti Arst 2020;  
99(4):239–247

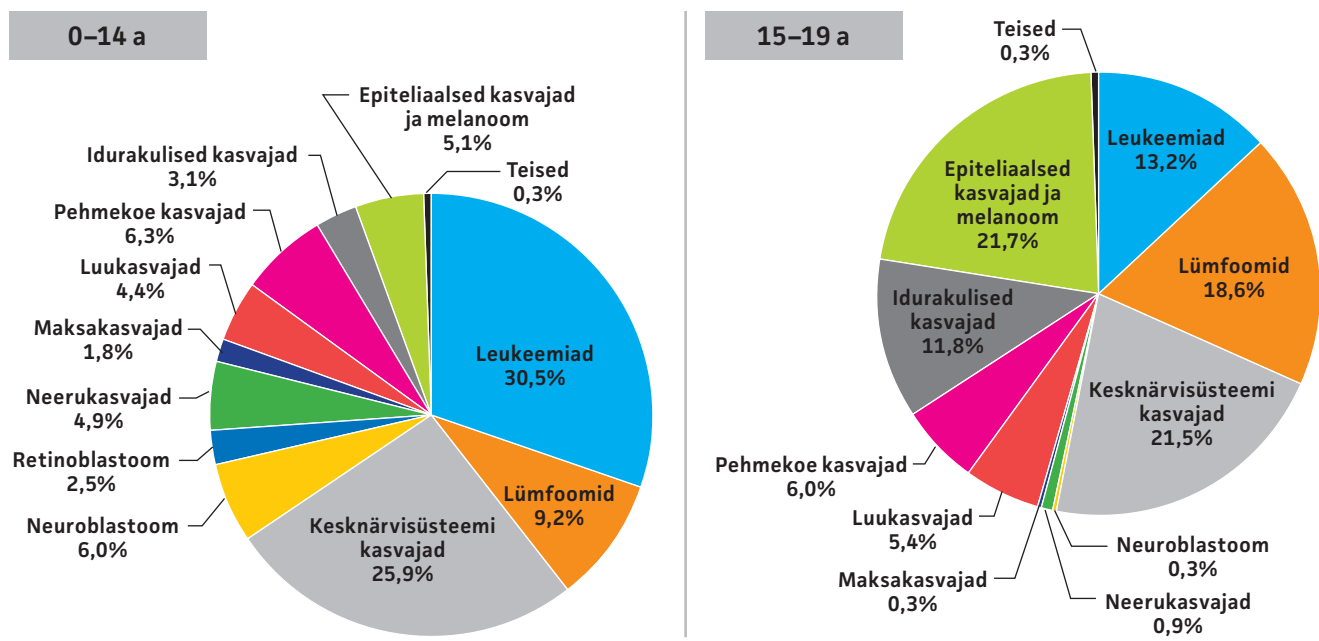
Saabunud toimetusse:  
09.04.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
13.11.2019  
Avaldatud internetis:  
26.03.2020

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli arstiteaduse  
5. kursuse üliõpilane,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi  
hematoloogia ja onkoloogia  
kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Laura Johanna Mettis  
laurajmettis@gmail.com

Võtmesõnad:  
lapsed, pahaloomuline  
kasvaja, kasvajaravi,  
tüsistused

Eesti Arstiteadus-  
üliõpilaste Seltsi ja  
ajakirja Eesti Arst  
artiklikonkursile „Minu  
esimene publikatsioon“  
esitatud töö.



Joonis 1. Lapseea kasvaja esinemissagedus vanuserühmas 0–14 aastat ja 15–19 aastat ajavahemikul 2011–2015 SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) projekti andmete põhjal (3).

## LAPSEEA PAHALOOMULISTE KASVAJATE RAVIS KASUTUSEL OLEVAD MEETODID

Lapseea pahaloomuliste kasvaja ravi sisaldab kirurgilise, kiiritusravi ja medikamentoosse ravi kombinatsioone (5, 6). Kirurgilist ravi rakendatakse eelkõige soliidtuumorite lokaalses ravis (näitena kesknärvisüsteemi, neeru-, luukasvaja). Kiiritusravi on näidustatud lokaalse ravi-meetodina näiteks kesknärvisüsteemi kasvaja, teatud luukasvaja ning lümfoomide raviskeemides. Süsteemne keemiaravi on laialdaselt kasutatav hematoloogiliste haiguste ravis, lisaks neoadjuvantse või adjuvantse ravina erinevate kasvaja paikmete ravikompleksis (vt tabel 1).

Lisaks klassikalisele tsütotoksilisele keemiaravile kasutatakse tänapäeval üha enam lapseea kasvaja ravi ensüüme, sihtmärk- ja immuunravimeid. Näiteks on ägeda lümfoblastse leukeemia ravi kasutusel L-asparaginaas, neuroblastoomi ravi gangliosiid GD-2 vastased monokloonsed antikehad ning lümfoomi ravi on kasutusel CD20-vastane ravim rituksimab. Suure riskiga või vereloome retsidiveerunud kasvaja haiguste korral võib tervistumiseks vajalik olla kõrgdoosis keemiaravi koos autoloogse või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega. Kasutatavaid ravimeetodeid ja nende kombinatsioone

rakendatakse lähtuvalt kliiniliste uuringute tulemustest mingi paikme kasvaja ravi, kasvaja ja patsiendi iseärasustest ning eeltoodud infot arvestades valitakse patsiendile maksimaalse tõhususega, võimalikult vähetoksiline ja võimaluse/vajaduse korral personaalne raviskeem (5, 6).

## LAPSEEA PAHALOOMULISE KASVAJA HILISTÜSISTUSED

Eeltoodud ravivõimaluste kombineerimise tulemusena (käsitlemata artiklis kliiniliste uuringute faasis olevaid täiesti uudseid ravivõimalusi) tervistub järjest suurem hulk pahaloomulise kasvaja diagnoosiga lapsi, paraku on neil haigusest endast ja ravist tulenevalt oluliselt suurem tõenäosus erinevate terviseprobleemide tekkeks elua jooksul üldrahvastikuga võrreldes. Pahaloomulisest kasvaja tervistumisele järgneval perioodil tekkivaid püsiva iseloomuga terviseprobleeme nimetatakse hilistüsistusteks, mis võivad kliiniliselt avalduda aastaid pärast lapseea kasvaja ravi lõppemist (8).

Kinnitust on leidnud, et lapseea pahaloomulisest kasvaja tervistunud inimesel kujuneb üldrahvastikuga võrreldes välja kaks korda suurem kumulatiivne haiguskoormus ning enam esineb halva prognoosiga või eluohtlikke haiguslikke seisundeid. Lapseea pahaloomulisest kasvaja tervistunud haiguskoormuse uuringust (9) ilmses, et 50.

eluaastaks esineb neil patsientidel keskmiselt 17 erinevat kroonilist haigust, millest veerand on raske kuluga või eluohtlikud. Lapseeas kasvajaravi saanud ning 50aastaseks elanud patsientidel esineb enim kardiovaskulaarsüsteemi häireid, endokrinopaatiaid ning luustiku ja lihaskonna probleeme, üldrahvastikuga oluliselt erinevad on teiseste kasvajaalaste haiguste esinemine, kopsufunktsiooni näitajad ning selgrooga seotud probleemid (küfoos, skolioos, lülivaheketta haigused). Kirjeldatud terviseprobleemide esinemine sõltub tuumori paikmest ja saadud ravist ning esinemissagedus on seda suurem, mida rohkem aega on möödunud kasvajaravist (9) (vt joonis 2).

Tänapäeva seisukohtade alusel on lapseea pahaloolumisest kasvajast paranenud inimesele optimaalse elukvaliteedi tagamiseks ja haiguskoormuse vähendamiseks vajalik süsteemne interdistsiplinaarne meditsiiniline jälgimine (10). Jälgimisskeemi väljatöötamisel arvestatakse erinevate hilistüsistuste kujunemise riski järgmiste tegurite alusel: kasvaja asukoht ning kasvaja põhjustatud muutused koe ja elundi tasemel, rakendatud ravimeetodid ning patsiendiga seotud tegurid. Patsiendipoolseteks riskiteguriteks on sugu, geneetiline eelsoodumus, eelnevad haigused, arengulised iseärasused, vanus diagnoosi hetkel, aeg diagnoosist ravi alguseni, kudede tundlikkus ravile ja võime füsioloogiliseks regeneratsiooniks, hormonaalne staatus, kasvaja puutumatute elundite funktsioon, aga ka patsiendi sotsiaalne ja majanduslik olukord ning eluviis (11).

Artiklis on käsitletud detailsemalt teisese kasvaja teket kui peamist surma põhjustajat hilistüsistuste kontekstis ning kõige sagedamini esinevaid terviseprobleeme – kardiovaskulaarsüsteemi ning endokriin- ja reproduktiivsüsteemi talitluse häireid.

## TEISENE KASVAJA

Teisene kasvaja on hea- või pahaloolumine kasvaja, mis on tekkinud vähemalt 2 kuud pärast esmase kasvaja ravi lõppu ning erineb sellest histoloogiliselt. Teisene kasvaja on peamine surma põhjus lapseeas kasvajaalastest patsientide hulgas, kui välja jätta primaartuumori retsidiivist tingitud suremus (11). Sekundaarse pahaloolumise kasvaja tekke tõenäosust võib suurendada pärilik eelsoodumus, näiteks neurofibromatoosi või retinoblastoomi korral. Siiski

**Tabel 1.** Lapseea pahaloolumuliste kasvajate üldised raviviisid (4–7)

Lapseea kasvaja	Üldised raviviisid
Äge lümfoblastne leukeemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombineeritud keemiaravi (induktsioonravi, konsolidatsioonifaas, hiline intensiivistamine, säilitusravi, kesknärvisüsteemi profülaktika)</li> <li>• Glükokortikosteroidid</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega; kogu keha kiiritus siirdamise eel osana konditsioneerivast ravist</li> </ul>
Äge müeloidne leukeemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega</li> <li>• Sihtmärkravi: gemtuzumabosogamitsiin</li> </ul>
B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Glükokortikosteroidid</li> <li>• Kesknärvisüsteemi kahjustuse tekke profülaktika (intratekaalselt)</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi autoloogse või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega</li> <li>• Sihtmärkravi: CD20-vastased monokloonsed antikehad</li> </ul>
T-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Glükokortikosteroidid</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi autoloogse või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega</li> </ul>
Hodgkini lümfoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Kiiritusravi (järjest harvem)</li> <li>• Immuunravi: PD-1/PD-L1 vastased monokloonsed antikehad</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi autoloogse või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega</li> </ul>
Neuroblastoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgiline ravi</li> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Kiiritusravi</li> <li>• Kõrgdoosis keemiaravi autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega</li> <li>• Sihtmärkravi: gangliosiid GD2 vastased monokloonsed antikehad</li> <li>• Immuunravi: IL-2</li> <li>• Isotoop I-131 MIBG</li> </ul>
Luukoe kasvaja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgiline ravi</li> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Kiiritusravi</li> <li>• Immuunravi</li> </ul>
Rabdomüosarkoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgiline ravi</li> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Kiiritusravi</li> </ul>
Medulloblastoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgiline ravi</li> <li>• Kiiritusravi</li> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Sihtmärkravi (tulenevalt kasvaja molekulaargeneetilise profiilist)</li> </ul>
Ependümoom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgiline ravi</li> <li>• Kiiritusravi</li> <li>• Kombineeritud keemiaravi</li> <li>• Sihtmärkravi (tulenevalt kasvaja molekulaargeneetilise profiilist)</li> </ul>

I-131 MIBG – metajoodbensüülguanidiin; PD-1/PD-L1 – *programmed cell death-1 / programmed death-ligand 1*; CD20 – B-lümfotsüüdi antigeen; GD2 – gangliosiid-2; IL-2 – interleukiin-2.

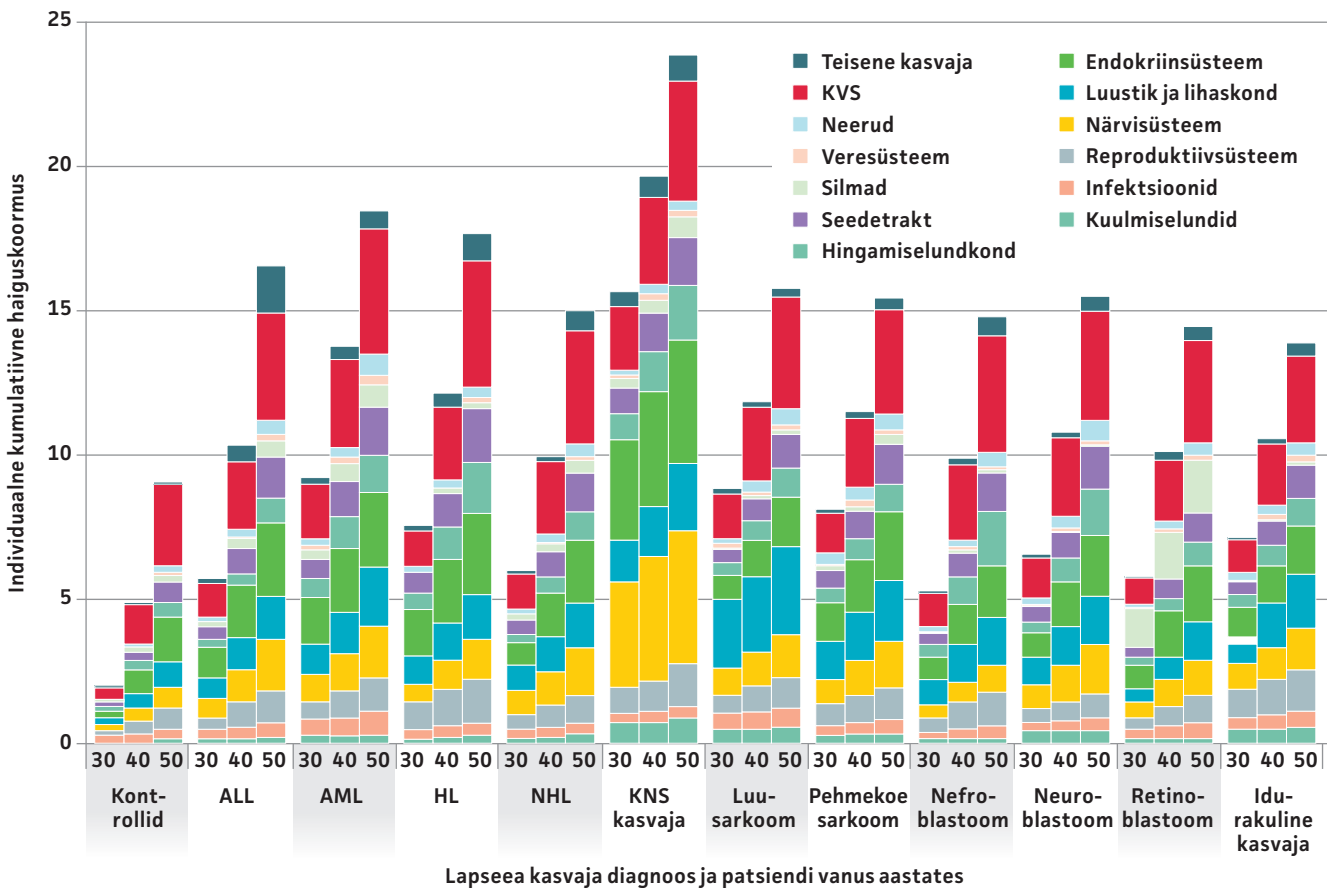
on teisese kasvaja põhjuseks enamasti esmakasvaja ravis rakendatud keemia- ja/ või kiiritusravi (8).

Keemiaravi suurendab tervistumise järel hematoloogiliste kasvajaliste haiguste tekke riski, mis sõltub kasutatud raviainest ning suureneb, lähtudes manustatud ravimi annusest (12). Hematoloogilistest kasvajatest on kirjeldatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi teket, mis on seotud alküülivate ainete ja topoisomeraas II inhibiitorite kasutamisega Hodgkini lümfoomi, ägeda lümfoblastse leukeemia ning sarkoomi ravis (11, 12). Nimetatud ravimeid kasutatakse ka vereloome tüvirakkude siirdamise käigus, mistõttu võib patsiendil transplantatsiooni järel suurema tõenäosusega esineda nii äge müeloidne leukeemia kui ka müelodüsplastiline sündroom (13). Alküülivad ained võivad põhjustada ägeda müeloidse leukeemia teket 5–8 aasta pikkuse latentsiajaga, millele eelneb sageli müelodüsplastiline sündroom.

Topoisomeraas II inhibiitorid ei põhjusta enamasti müelodüsplaasiat, kuid raviaine kasutamisel tekib äge müeloidne leukeemia kiiremini, alla 3aastase latentsiajaga (12).

Keemiaravi suurendab riski ka soliidtuumori tekkeks, seda aga enam kui 10 aasta möödudes kasvajaravi lõppemisest. Nii näiteks on kindlaks tehtud seos alküülivate ainete kasutamisega: tsüklofosfamiid suurendab sarkoomi ja rinnavähi riski ning prokarbasiin ja plaatinapreparaadid suurendavad seedetrakti pahaloomulise kasvaja tekkeriski, kuid seos on ka antratsükliinide ja soliidtuumorite, eelkõige rinnavähi tekke vahel (12).

Kiiritusravi, mida kasutatakse erinevates lapsee raviprotokollides, suurendab patsiendi riski nii hea- kui ka pahaloomuliste sekundaarsete soliidtuumorite tekkeks, seejuures avalduvad need tuumorid eelkõige kiiritusele eksponeeritud kehapiirkonnas. Kõige sagedasemad kiirituse toimega seostatud kasvajapaikmed on rind, peaaju, kilpnääre, nahk, luu ja pehmed koed (12).



**Joonis 2.** Hilistüüstustest tingitud individaalne kumulatiivne haiguskoormus sõltuvalt lapsee kasvaja diagnoosist ning patsiendi vanusest (kohandatud 9. kirjandusliku põhjal). ALL – äge lümfoblastne leukeemia; AML – äge müeloidne leukeemia; HL – Hodgkini lümfoom; NHL – mitte-Hodgkini lümfoom; KNS – kesknärvisüsteem; KVS – kardiovaskulaarsüsteem.

Teisese soliidtuumori riski hindamisel on vaja teada summaarset kiirgusdoosi: suuremate dooside puhul suureneb proportsionaalselt ka soliidtuumori tekke risk, välja arvatud kilpnäärme puhul, kus suurim risk kasvaja tekkeks on näärme piirkonnale kumulatiivne doos 10–30 Gy (grei – väliskiiritusravi rakendamisel kasutatav kiirgusühik). Oluline on märkida, et kiiritusravis on viimastel aastakümnetel toimunud suured muutused: 2mõõtmeliste kuvamismeetodite asemele on tulnud uued tehnoloogiad, näiteks moduleeritud intensiivsusega radioteraapia, mis näitab kiiritatava piirkonna ulatust, vähendades ümbritsevate tervete kudede kahjustust. Kiiritustekkelise kasvaja riski hindamisel on vaja arvestada ka aega, mis on kiiritusravist möödunud, ning patsiendi vanust ravi saades (12). Lapsed, kes on eksponeeritud kiiritusravile nooremas eas, enne 10. eluaastat, on rohkem ohustatud pahaloomulise kasvaja tekkimisest (14).

Suur risk eluea jooksul soliidtuumori tekkeks on patsientidel, kes on lapsea Hodgkini lümfoomi ravi osana saanud kiiritusravi (enamasti tänapäeval enam ei kiiritata). Eelkõige on rinnavähi tekkest ohustatud naised, kelle ravi sisaldas kiiritust rindkere piirkonnale > 10 Gy suuruse doosiga (8, 12). Ägedast lümfoblastsest leukeemiast tervistunud patsientidel on suur risk nahavähi, meningioomi ja glioomi, aga ka rinnavähi ja pehmetekko sarkoomide tekkeks (8). Nahavähk, enamasti basaarakuline kasvaja, on kõige sagedasem kiiritusega seostatud soliidtuumor, mis tekib ioniseerivale kiirgusele eksponeeritud piirkonda (12). Meningioomi ja glioomi tekke riski suurendab peaajule tehtud kiiritusravi, mis on kasutusel primaarsete kesknärvisüsteemi kasvajate ravikompleksis (12). Kilpnäärme kasvaja tekke risk on suurim näärme piirkonna kiiritamisel, kuid seost on kirjeldatud ka neuroblastoomi ravis kasutusel oleva I-131 metajoodbensüülguanidiiniga (I-131 MIBG) (12, 15).

Lapseas vereloome tüvirakkude siirdamise protseduuri läbinutel on samuti suurenenud risk soliidtuumorite tekkeks: 20 aasta möödudes esineb ligi 7%-l patsientidest pahaloomuline kasvaja. Riskiteguriks on transplantatsioonile eelnenud kogu keha kiiritusravi, lisaks seostatakse kasvaja teket ka siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks kasutusel olevate immuunsust supresseerivate preparaatidega. Kõige sagedasemad soliidtuumorite paikmed neil patsientidel on

nahk – seejuures esineb melanoomi, lame-rakulist ja basaarakulist vähki –, kilpnääre, peaaju ning seedetrakt (13).

## KARDIOVASKULAARSÜSTEEMI HÄIRED

Lapseas kasvajaravi saanud patsientidel esineb sageli kardiovaskulaarsüsteemi tüsistusi ning nendest tulenev suurem on primaarse tuumori retsidiivi ja teisese kasvaja suremuse järel sageduselt kolmandal kohal. Peamiste põhjustena võib välja tuua kasvajaravis kasutusel oleva rindkere, kõhu ja peaaju piirkonna kiiritusravi ning kemoterapeutikumid, millel on toksiline mõju piiratud regeneratsioonivõimega kardiomyotsüütidele ning veresoonkonnale. Tänapäeval on võimalik rakendatud ravist lähtudes hinnata kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste tekke riski (vt tabel 2) ning perioodilise tervises seisundi hindamise kontekstis erialaspetsialistide juures tagada patsiendile võimalikult varajane haigusseisundi diagnoosimine ja ravi eesmärgiga optimeerida kardiovaskulaarsüsteemi tüsistuste osakaalu suuremuse põhjusena (16).

Mitmed laste kasvajaravis kasutusel olevad medikamentoosse ravi skeemid sisaldavad antratsükliini (doksorubitsiin, daunorubitsiin, epirubitsiin, idarubitsiin) ja/või antrakinoone (mitoksantroon), millel esineb annusest sõltuv kardiotoksiline mõju. Lisaks on lastel leukeemia ravis tänapäeval kasutusel türosiinkinaasi inhibiitorid, mida seostatakse südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja südamepuudulikkuse tekkega. Peamised keemiaravist tingitud kardiotoksilisuse ilmingud on südame rütmihäired QT-intervalli pikenemisega, müokardiisheemia ja infarkt, hüpertensioon ning vasaku vatsakese kontraktiilsuse vähenemine, mis viib südamepuudulikkuse tekkeni (vt tabel 2). Oluline on märkida, et sageli ei ole lastel võimalik ravimite toksilisi toimeid ennustada täiskasvanutel tehtud kliiniliste uuringute põhjal (16). Lastel on täiskasvanutega võrreldes suurem risk antratsükliinidest põhjustatud kardiotoksilisuse tekkeks ravimi väiksemate annuste korral (7).

Antratsükliinide põhjustatud kardiotoksilisus jagatakse tekkimise aja järgi kolmeks: äge, mis tekib 1 nädala jooksul; varajane, mis tekib 1 nädala kuni 1 aasta jooksul; ning hiline, mis areneb enam kui 1 aasta möödudes ravist (16). Riski nimetatud tüsistuste tekkeks suurendab veelgi

kombineeritud raviskeem, mis sisaldab nii antratsükliini kui ka kiiritusravi südame piirkonnale – sel juhul tekib 30 aasta möödudes pea igal kaheksandal raske kardiovaskulaarsüsteemi häire (17).

Kiiritustekkelised kardiovaskulaarsüsteemi häired tekivad aegamisi ning on seotud struktuuriliste muutustega perikardi ja müokardi koes, klappides, erutusjuhtesüsteemis ning koronaararterites (16). Kiiritusravis kasutatud kumulatiivne doos südame piirkonnale mõjutab otseselt kardiovaskulaarse haiguskoormuse raskusastet: doos  $\geq 35$  Gy suurendab märkimisväärselt raske või eluohtliku kuluga tüsistuste tekke riski (18).

## ENDOKRIINSÜSTEEMI HÄIRED

Endokriinsüsteemi häired on üheks sagedasemaks hilistüsistuseks lapseas kasvajaravi saanud patsientidel, mõjutades ligi 50% tervistunutest (19, 20). Probleemide põhjuseks on kasvajaravis kasutatud neurokirurgiline sekkumine, kiiritusravi pea-

kaela- või vaagnapiirkonnale, kuid seos on ka patsiendile teostatud medikamentoosel ravil alküülivate preparaatide, türosiinkinaasi inhibiitorite või glükokortikosteroididega (19, 20). Kasvaja diagnoosi alusel esineb endokriinsüsteemi häireid enim Hodgkini lümfoomi, kesknärvisüsteemi kasvajatest medulloblastoomi ja madalmaliigse glioomi diagnoosiga patsientidel ning leukeemiast tervistunutel (20, 21).

Endokriinsüsteemi häiretest esineb lapseas kasvajast tervistunutel hüpotalamuse-hüpofüüsi telje funktsiooni kõrvalekaldeid, mille kliiniliseks väljenduseks on eesmise hüpofüüsi hormoonide – kasvuhormooni, kilpnäärret stimuleeriva hormooni, adrenokortikotroopse hormooni, luteiniseeriva ja folliikuleid stimuleeriva hormooni – puudulikkus, hüperprolaktineemia, tsentraalne enneaegne puberteet või antidiureetilise hormooni puudulikkus ehk magediabeet. Lisaks esineb patsientidel sageli kilpnäärme ja reproduktiivsüsteemi talitluse häireid, luutiheduse vähenemist ja metaboolseid muutusi (19).

Endokriinsüsteemi häirete varajaseks avastamiseks ning ravi alustamiseks on soovituslikuks saanud lapseas kasvajast tervistunutele teha tulenevalt raviskeemi toksilisusest (vt tabel 3) perioodiliselt tervisekontrolle. Arstlik kontroll endokrinopaatiate avastamiseks on soovituslik kasvajast tervistumise järel iga 6 kuu tagant kuni kasvuperioodi lõpuni ning edaspidi 1 kord aastas. Olulisel kohal on nii patsiendi kaebuste arvesse võtmine, füüsiline uurimine, laboratoorsete analüüside teostamine hormoonide sisalduse määramiseks kui ka radioloogilised uuringud luulise vanuse ning mineralisatsiooni hindamiseks (19).

## Kasvuhormooni puudulikkus

Kasvuhormooni puudulikkus on hüpotalamuse hüpofüüsi telje talitluse häire varajane ja tundlik kliiniline marker, sõltudes enim sellele piirkonnale tehtud kiiritusravi doosist (10). Kasvuhormooni puudulikkus on seotud lastel pikkuskasvu aeglustumisega, lisaks võib peaju kiirituse tekkeline ravimata kasvuhormoonidefitsiit põhjustada lihasmassi vähenemist koos lihasjäudluse ja kehalise koormuse taluvuse kahanemisega ning kõhupiirkonna rasvumist (19, 22). Peaju kiiritusele eksponeeritud tekkiv ülekaal ja rasvumine on omakorda seotud düslipideemia ja insuliini resistentsusega,

**Tabel 2.** Kardiovaskulaarsüsteemi häirete tekke riskitegurid ravis kasutatud meetodite alusel (11, 16)

Riskitegurid	Kardiovaskulaarsüsteemi häire
Kiiritusravi	Südame piirkonnale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Südame rütmihäired</li> <li>• Müokardiisheemia</li> <li>• Südamepuudulikkus</li> <li>• Kardiomüopaatia</li> <li>• Perikardihaigused</li> <li>• Klappirike</li> </ul>
	Rindkere piirkonnale $\geq 40$ Gy* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unearteri ja/või subklavikulaararteri kahjustus</li> </ul>
	Peaaju piirkonnale $\geq 18$ Gy* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koljusiseste arterite kahjustus: kavernoos, oklusivne vaskulopaatia, insult</li> </ul>
	Neerudele <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kõrgvererõhktõbi</li> </ul>
	Kogu keha kiiritus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düslipideemia</li> </ul>
Kirurgiline ravi	Nefrektoomia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hüpertensioon</li> </ul>
Medikamentoosne ravi	Antratsükliinid <ul style="list-style-type: none"> <li>• Südame rütmihäired</li> <li>• Müokardiisheemia</li> <li>• Südamepuudulikkus</li> <li>• Kardiomüopaatia</li> <li>• Perikardihaigused</li> <li>• Klappirike</li> </ul>
	Türosiinkinaasi inhibiitorid <ul style="list-style-type: none"> <li>• Südamepuudulikkus</li> </ul>
	Platinapreparaadid (karboplatiin, tsisplatiin), ifosfamiid <ul style="list-style-type: none"> <li>• Südamepuudulikkus</li> <li>• Hüpertensioon</li> </ul>
	Metotreksaat <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hüpertensioon</li> </ul>
Vereloome tüvirakkude siirdamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hüpertensioon</li> </ul>

Gy (grei) – väliskiiritusravi rakendamisel kasutatav kiirgusühik.

\* Tabelis on toodud väliskiiritusravis kasutatud kumulatiivsed doosid.

mis suurendab kardiovaskulaarhaiguste, aga ka müokardiinfarkti tekkeriski (10).

Suurim risk kasvuhormooni sekretsiooni häirete tekkeks on peaaju kasvaja diagnoosiga patsientidel, kelle ravis on kasutatud kirurgilist sekkumist või kiiritusravi  $\geq 18$  Gy suuruse doosiga (19). Samas on kasvuhormooni puudulikkuse teket kirjeldatud ka väiksemate kumulatiivsete kiirgusdooside korral, kui tegemist on olnud hüpofraktsioneeritud raviskeemiga (10). Kasvuhormooni defitsiidi teket on võimalik prognoosida hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonnale antud kumulatiivse kiirgusdoosi ja ravist möödunud aja järgi: keskmiselt tekib 15–20 Gy suurusele doosile eksponeeritud endokrinopaatia 5 aasta möödudes (23).

Kasvuhormooni puudulikkust on kirjeldatud vereloome tüvirakkude siirdamisele eelnenud kogu keha kiiritusele eksponeeritud ning on näidatud, et kogu keha kiirituse järel 14,4 Gy suuruse doosiga tekib pooltel patsientidest 10 aasta pärast kasvuhormooni puudulikkus (10, 23). Hilistüsistusest võib esineda kasvuhormooni puudulikkust ka retinoblastoomi ning peapiirkonna pehme koeliste kasvujate korral (19).

### Kilpnäärme talitluse häired

Kilpnäärme talitluse häired on üheks sagedasemaks hilistüsistuseks lapseas kasvajaravi saanud patsientidel (20). Ravi tagajärjel on kirjeldatud nii hüpertüreooosi, näärme healoomuliste sõlmede, aga ka pahaloomulise kasvaja teket, kuid tervistunute hulgas on suurim primaarse hüpotüreooosi levimus, mis on kuni 20% (19). Kõige olulisemaks riskiteguriks kilpnäärme talitluse häirete tekkes on kaela piirkonnale tehtud kiiritusravi, mida kasutatakse peaaju kasvujate, Hodgkini lümfoomi, ägeda lümfoblastse leukeemia ning pea ja kaelapiirkonna sarkoomide ravis (10). Primaarse hüpotüreooosi esinemist on kirjeldatud ka vereloome tüvirakkude siirdamisele eelnenud kogu keha kiiritusravi tagajärjel, türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamisel ning neuroblastoomi ravis kasutusel oleva I-MIBG toimel, kusjuures suurem risk on naistel (19).

Hüpotüreooosiga patsiendi puhul on diferentsiaaldiagnostiliselt oluline eristada primaarset ja sekundaarset vormi, sest kilpnäärme alatalitus võib tekkida ka peaaju hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonnale tehtud kiirituse tõttu (20, 24). Primaarse hüpotüreooosi korral on diagnostiliseks

**Tabel 3.** Endokriinsüsteemi häirete tekke riskitegurid ravis kasutatud meetodite alusel (19)

Riskitegurid	Endokriinsüsteemi häire	
Kasvaja asukoht / kirurgiline ravi	Hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkond <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kasvuhormooni puudulikkus</li> <li>• Tsentraalne enneaegne puberteet</li> <li>• TSH puudulikkus</li> <li>• LH/FSH puudulikkus</li> <li>• AKTH puudulikkus</li> <li>• Diabeet, rasvumine</li> </ul>	
Kirurgiline ravi	Kilpnäärme reseksioon	• Primaarne hüpotüreos
	Munandi reseksioon	• Munandi Leydigi rakkude puudulikkus
	Munasarjade reseksioon	• Oligospermia, azoospermia
Kiiritusravi	Hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonnale $\geq 18$ Gy*	• Kasvuhormooni puudulikkus
	Hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonnale $\geq 30$ Gy*	• Tsentraalne enneaegne puberteet
	Kilpnäärme piirkonnale	• TSH puudulikkus
	Kõhupiirkonnale	• LH/FSH puudulikkus
	Munandite piirkonnale	• AKTH puudulikkus
	Munasarjade piirkonnale	• Primaarne hüpotüreos
	Kogu keha kiiritus	• Kilpnäärme vähk
		• <i>Diabetes mellitus</i>
Medikamentöösne ravi	Alküülivad preparaadid	• Munandite Leydigi rakkude puudulikkus
	I-MIBG	• Oligospermia, azoospermia
	Platina-preparaadid	• Enneaegne ovariaalne puudulikkus
	Immuunmodulaatorid	• Primaarne hüpotüreos
	Türosiinkinaasi inhibiitorid	• Primaarne hüpotüreos
	Glükokortikoidid	• Primaarne hüpotüreos
		• Väike luutihedus
	• <i>Diabetes mellitus</i> , rasvumine	

TSH – türeotropiin; LH – luteiniseeriv hormoon; FSH – follikuleid stimuleeriv hormoon; AKTH – adrenokortikotroopne hormoon; MIBG – metajodbensüülguanidiin.

\*Tabelis on toodud väliskiiritusravis kasutatud kumulatiivsed doosid.

kriteeriumiks türeotropiini (TSH) suurenenud sisaldus, sekundaarse vormi puhul on TSH tase veres referentsväärtuse piirides või madalamal ning diagnostiliselt oluline on vaba türoksiini ( $ft_4$ ) vähene sisaldus (24).

## Reproduktiivsüsteemi talitluse häired

Lapseea kasvaja ravis rakendatud reproduktiivundeid või peaju hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonda hõlmav kirurgiline, kiiritus- või süsteemne keemiaravi võivad põhjustada nii meestel kui ka naistel nimetatud elundite funktsiooni häireid ja viljatust (11). Lisaks on vereloome tüvirakkude siirdamine nii mees- kui ka naispatsientidel seotud reproduktiivsüsteemi talitlushäirete suurema tekkeriskiga. Selle põhjuseks on tüvirakkude siirdamise eel kasutatavad gonadotoksilised raviained, aga ka siirdamise protseduuri teostamine kasvaja retsidiiviga patsientidel, mistõttu on kumulatiivne tsütotoksiliste ravimite kogus suur (25).

Meestel võib kirurgilise, kiiritus- või keemiaravi kasutamine põhjustada sugurakkude eellasrakkude kahjustuse tõttu spermatogeneesi häireid ja Leydigi rakkude kahjustuse tõttu testosterooni puudulikkust, mille tagajärjeks on vastavalt viljakusprobleemid ja puberteedi hilinemine (juhul kui poeglapsel ei esine 14. eluaasta lõpuks puberteedile iseloomulikke tunnuseid) või puudumine ning psühholoogilised probleemid (19, 26). Munandites paiknevad Leydigi rakud on võrreldes spermide eellasrakkudega suhteliselt resistentsemad kiiritus- ja keemiaravi toime suhtes, mistõttu võib azoospermia korral testosterooni sisaldus olla referentspiirides (27).

Viljatuse riski suurendab munandipiirkonna kiiritusravi kumulatiivne doos  $\geq 7,5$  Gy, keemiaravimitest seostatakse azoospermiaga kõige enam tsüklofosfamiidi ja prokarbasiini, kusjuures alküülivate ainete kombineerimisel on gonadotoksiline efekt suurem. Primaarse hüpoandrogenismi tekke risk on suurem munandipiirkonna kiiritusravi dooside  $\geq 20$  Gy juures (27). Tsentraalse gonaadide puudulikkuse tekkerisk on suurenenud patsientidel, kes on saanud peaju hüpotalamuse-hüpofüüsi piirkonnale kumulatiivset kiiritust doosiga  $\geq 30$  Gy (19, 20).

Meestel seostatakse ravimata jäänud reproduktiivsüsteemi talitluse häireid kõhupiirkonna rasvumise, kõrgvererõhktõve, düslipideemia, väikse luutiheduse, sarkopeenia ja hapruse kujunemisega (20).

Naistel, kes on saanud kõrgdoosis keemiaravi alküülivate preparaatidega, kiiritusravi vaagnapiirkonnale või nende kombinatsiooni, on suur risk enneaegse (primaarse) ovariaalse puudulikkuse tekkeks (10, 28). Enneaegne (primaarne) ovariaalne puudulikkus on seisund, mille korral munasarja

aktiivne talitus lakkab enne 40. eluaastat, esinevad menstruaaltsüklihäired (oligo- või amenorröa) kestusega  $\geq 4$  kuud, vereseerumist kahel korral  $\geq 1$  kuu pikkuse vahega määratud folliikuleid stimuleeriva hormooni suur sisaldus ning östradioli vähenenud sisaldus. Selle sündroomi levimus raviskeemi alusel riskirühma kuuluvatel patsientidel on ligi 12% (19). Riski hindamisel on oluline arvestada patsientide vanust: kasvajaravile eksponeeritus nooremas eas on seotud väiksema riskiga enneaegse ovariaalse puudulikkuse tekkeks, sest munasarjad on tsütotoksilise keemia- ja kiiritusravi toime suhtes resistentsemad ning potentsiaalselt on suurem ka kahjustamata munarakkude arv (25, 29). Enneaegse ovariaalse puudulikkuse riskirühma kuuluvad patsiendid, kes on enne 12. eluaastat munasarjade piirkonnale saanud kumulatiivse kiirgusdoosi  $\geq 15$  Gy või 12aastaselt või hiljem saanud ravi  $\geq 10$  Gy doosiga, lisaks on suurem risk patsientidel, keda on ravitud tsüklofosfamiidiga annuses  $\geq 8$  g/m<sup>2</sup> (20).

Enneaegne ovariaalne puudulikkus võib põhjustada tütarlastel puberteedi alguse hilinemist (tütarlapsel ei esine 13. eluaasta lõpuks puberteedile iseloomulikke tunnuseid), mille korral on folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) väärtused veres iseloomulikud menopausile (28). Lisaks viljatusele tekivad patsientidel östrogeeni defitsiidist tingitud sümptomid: luutiheduse vähenemine, kardiovaskulaarsed häired ning psühhosotsiaalse ja seksuaaltervisega seotud probleemid (28, 30).

Risk tsentraalse ovariaalse puudulikkuse (hüpogonadotroopse hüpogonadismi) tekkeks on suur lapseas hüpotalamuse-hüpofüüsi telje piirkonnale tehtud kiiritusravi järel  $\geq 30$  Gy doosiga (20). Peaju kiiritusravi järel ravimata luteiniseeriva hormooni (LH) või FSH defitsiidil on seos hüpertensiooni, düslipideemia ja madala luutiheduse arenemisega, lisaks on nimetatud esmise hüpofüüsi hormoonide puudulikkusel roll kõhupiirkonna rasvumise ning lihasjäõudluse vähenemise tekkel (22).

Hüpotalamuse-hüpofüüsi telje talitluse häiret võib nii poistel kui ka tütarlastel põhjustada ka peaju kasvajast tingitud massiefekt. Nimelt võib kasvaja diagnoosimisel neil patsientidel esineda koljusisese rõhu tõus ning hüdrotsefaalia seisund, mis on kõrvaldanud kortikaalsete keskuste kontrolli hüpotalamuse üle ning tekitanud kliiniliselt enneaegse või varase puberteedi seisundi (21). Enneaegne puberteet on puberteedile iseloomulike muutuste esine-



mine tütarlastel enne 7. eluaastat, poeglastel enne 8. eluaastat, varaseks puberteedi alguseks peetakse vanust vastavalt enne 8. või 9. eluaastat.

## KOKKUVÕTE

Muutused lapsea pahaloormuliste haiguste raviskeemides on tänapäeval märgatavalt parandanud patsientide elulemust, mistõttu suureneb pidevalt lapseas kasvajast tervistunud patsientide arv. Probleemiks on endiselt hilistüsistused, mille tekke risk on korrelatsiooniga medikamentoosse ja kiiritusravi agressiivsusega ning suureneb kasvajaravist möödunud ajast lähtudes progresseeruvalt. Kõige rohkem esineb tervistunud patsientidel kardiovaskulaarsüsteemi häireid ja endokrinopaatiid, peamiseks esmaskasvajaga otseselt mitte seotud surma põhjuseks on teised pahaloormulised kasvaja. Hilistüsistuste varajaseks avastamiseks ja raviks on oluline süsteemne interdistsiplinaarne tõendus põhine patsiendi jälgimine, lähtudes kasvaja ja selle raviga seotud riskiteguritest.

## SUMMARY

### Late complications of the treatment of childhood malignant tumours

Laura Johanna Mettis<sup>1</sup>

Supervisor: Lenne-Triin Kõrgvee<sup>2</sup>

Remarkable improvements have been made in the treatment of childhood cancer with the overall 5-year survival rate exceeding 80%. However, survivors of paediatric cancer have worse long-term health outcomes compared to general population. The cumulative incidence and cumulative burden of childhood cancer survivors are the highest for cardiovascular and endocrine systems and the main contributors to early mortality is secondary neoplasm. Childhood cancer survivors should be systematically monitored by interdisciplinary medical teams for early recognition and timely management of late effects of cancer treatment.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18:719-31.
- Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja Terviseuringute Andmebaas. <http://tai.ee>.
- Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;64:83-103.
- Saletta F, Seng MS; Lau LMS. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr* 2014;3:156-82.
- National Cancer Institute. PDQ Treatment Information for Health Professionals; viimati muudetud veebr 2019; <https://www.cancer.gov>.
- Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:2949-62.
- Bhatia S, Armenian SH, Armstrong GT, et al. Collaborative research in childhood cancer survivorship: the current landscape. *J Clin Oncol* 2015;33:3055-64.
- Bhakta N, Ness KK, Baassiri M, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet* 2017;390:2569-82.
- Tonorezos ES, Hudson MM, Edgar AB, et al. 2015. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:545-55.
- Bethesda. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (2004); viimati muudetud 28.09.2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65832/>.
- 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.
- Bomken S, Skinner R. Secondary malignant neoplasms following haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Children* 2015;2:146-73.
- Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-62.
- van Santen HM, Tytgat GAM, van de Wetering MD, et al. Differentiated thyroid carcinoma after 131I-MIBG treatment for neuroblastoma during childhood: description of the first two cases. *Thyroid* 2012;22:643-6.
- Lipshultz ES, Adams JM, Colan DS, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. *Circulation* 2013;128:1927-95.
- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1429-37.
- Bhakta N, Liu Q, Yeo F, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity among pediatric, adolescent and young adult hodgkin lymphoma survivors: an analysis from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016;17:1325-34.
- Chemaitilly W, Cohen LE. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrin* 2017;176:183-203.
- Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2016;34:3240-7.
- Clement SC, Schouten-van Meeteren AYN, Boot AM, et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide multicenter study. *J Clin Oncol* 2016;34:4362-70.
- Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015;33:492-500.
- Merchant TE, Rose SR, Bosley C, et al. Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *J Clin Oncol* 2011;29:4776-4780.
- Brabant G, Toogood AA, Shalet SM, et al. Hypothyroidism following childhood cancer therapy - an under diagnosed complication. *Int J Cancer* 2012;130:1145-50.
- Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialised adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013;168:465-72.
- Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18:e75-e90.
- Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3408-16.
- van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol* 2016;34:3440-50.
- Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2677-85.
- de Vos M, Devroey P, Fauser B CJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911-21.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Laura Johanna Mettis [laurajmettis@gmail.com](mailto:laurajmettis@gmail.com)

Keywords: children, malignant tumour, cancer treatment, complications