

# **POTTI-REKISTERI JA LASTEN SYÖVÄN HOITO TAYS- PIIRISSÄ**

Outi Myöhänen

Syventävien opintojen  
kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Lokakuu 2014

---

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

## **OUTI MYÖHÄNEN: POTTI-REKISTERI JA LASTEN SYÖVÄN HOITO TAYS-PIIRISSÄ**

Kirjallinen työ, 18 s.

Ohjaaja: Olli Lohi, LT, dosentti

Lokakuu 2014

Avainsanat: lapset, syöpä, kuolleisuus, haittavaikutukset, rekisteritutkimus

---

### Tiivistelmä

Lasten ja nuorten syöpätaudit ovat harvinaisuudestaan huolimatta merkittävä kuolleisuutta ja pysyviä haittoja aiheuttava tautiryhmä. Syöpä diagnosoidaan Suomessa vuosittain noin 200 0–19-vuotiaalla, joista noin 17 % kuolee viiden vuoden kuluessa diagnoosista. Tutkimuksessa selvitettiin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa lasten syöpätautiosastolla käytössä olevan Potti-rekisterin toimivuutta lasten syövän hoitotulosten arvioinnissa.

Aineistona oli 658 Potti-rekisteriin kirjattua vuosina 1981–2013 TAYS:ssa diagnosoitua ja hoidettua lasten ja nuorten syöpätautitapausta. Potilaat olivat diagnoosin aikaan 0–18-vuotiaita. Suurimmat diagnoosiryhmät olivat leukemia ja keskushermostokasvaimet. Tutkimuksessa tarkasteltiin kuolleisuutta eri diagnoosiryhmissä ja akuuttien haittavaikutusten ilmaantuvuutta.

Kokonaiseloonjäämisosuus tutkimusaineistossa oli 84 %. Eri diagnoosiryhmistä korkein eloonjäämisosuus oli Hodgkinin lymfoomassa (97 %). Haittavaikutuksia oli aineiston potilaille kirjattu yhteensä 214 ja yleisin haitta oli kouristuskohtaus.

Tutkimuksessa saadut kuolleisuusluvut vastaavat kotimaista ja kansainvälistä tasoa. Potti-rekisteri on toimiva työkalu oman toiminnan arviointiin ja sen luotettavuutta voidaan parantaa kirjaamalla tiedot systemaattisesti ja tarkasti.

# SISÄLLYS

1 Kirjallisuuskatsaus .....	1
1.1 Lapsuus- ja nuoruusiän syövän ilmaantuvuus .....	1
1.1.1 Ilmaantuvuus Suomessa.....	1
1.1.2 Ilmaantuvuus muualla maailmassa .....	2
1.1.3 Iän vaikutus ilmaantuvuuteen .....	2
1.1.4 Sukupuolen vaikutus ilmaantuvuuteen .....	3
1.2 Lapsuusiän syöpien luokittelu .....	3
1.3 Lasten syöpätautikuolleisuus.....	3
1.3.1 Kokonaiskuolleisuus Suomessa ja kansainvälisesti.....	3
1.3.2 Kuolleisuus diagnoosiryhmittäin .....	4
1.3.3 Iän ja sukupuolen vaikutus kuolleisuuteen .....	5
1.4 Syövän hoitoon liittyvät haittavaikutukset .....	5
2 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet.....	6
3 Aineisto ja menetelmät.....	7
4 Tulokset.....	8
5 Pohdinta .....	14
Lähteet.....	17

# 1 KIRJALLISUUSKATSAUS

## 1.1 Lapsuus- ja nuoruusiän syövän ilmaantuvuus

### 1.1.1 Ilmaantuvuus Suomessa

Lapsuusiän syövät ovat harvinaisia, ja niihin sairastuu Suomessa vuosittain noin 230 alle 20-vuotiasta (noin 150 alle 15-vuotiasta) lasta ja nuorta. Tampereen yliopistosairaalan (TAYS) sairaanhoitopiirin alueella uusia 0–19-vuotiaiden syöpätapauksia on vuosittain vajaa 50 (0–14-vuotiaita runsaat 30 tapausta vuodessa). (1)

Alle 15-vuotiaiden yleisin syöpätauti on leukemia ja 15–19-vuotiaillakin se on syövästä kolmanneksi yleisin. Leukemiaa diagnosoidaan 0–19-vuotiailla Suomessa vuosittain runsaat 50 tapausta. (1) Suurin osa lasten ja nuorten leukemioista on akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) ja pienempi osa akuuttia myelooista leukemiaa (AML). Kroonista myelooista leukemiaa tavataan lapsilla erittäin harvoin eikä kroonista lymfaattista leukemiaa lainkaan. (2)

Keskushermostokasvaimet ovat lasten kiinteistä kasvaimista yleisimpiä ja niitä diagnosoidaan Suomessa alle 20-vuotiailla vuosittain vajaa 60 tapausta (1). Suurin osa keskushermostokasvaimista on aivokasvaimia; selkäydinkasvaimia ilmaantuu vain muutama vuodessa (3). Alle 20-vuotiaiden keskushermostokasvaimista reilu kolmannes on astrozytoma, joista yleisin on pilosyyttinen astrozytoma. Pilosyyttinen astrozytoma ei ole hyvän- eikä pahanlaatuinen vaan rajatapaus näiden kahden välillä eli niin kutsuttu borderline-kasvain. (4) Yleisin pahanlaatuinen keskushermostokasvain lapsuudessa on medulloblastooma, ja muita yleisiä kasvaimia ovat ependymoomat ja kraniofaryngeoomat (5).

Lymfooma on kolmanneksi yleisin syöpätauti 0–19-vuotiailla suomalaisilla. Lymfoomia diagnosoidaan vuosittain vajaa 40 tapausta, joista Non-Hodgkin-lymfoomia (NHL) on keskimäärin 16 ja Hodgkinin lymfoomia 21 tapausta. (1) Lasten munuaissyöpiä ilmaantuu vuosittain alle 10 ja ne ovat lähes kaikki nefroblastoomia eli Wilmsin tuumoreita. Myös neuroblastoomia diagnosoidaan vuosittain hieman alle 10 tapausta. (3)

Luusyöpiä ilmaantuu 0–19-vuotiailla vuosittain alle 10 tapausta, joista noin kaksi kolmasosaa on osteosarkoomia ja loput Ewingin sarkoomia (1,3). Myös pehmytkudossarkoomia diagnosoidaan vuosittain kymmenkunta. Retinoblastoomaa ilmaantuu muutama tapaus vuodessa ja maksakasvaimia, joista suurin osa on hepatoblastoomia, tavataan vuosittain 1-2 uutta tapausta. (3)

Muita harvinaisempia syöpätauteja esiintyy yksittäistapauksina. Aikuisten yleisimpiä syöpätauteja rintasyöpää ja eturauhassyöpää ei esiinny lapsilla tai nuorilla lainkaan. (1)

### **1.1.2 Ilmaantuvuus muualla maailmassa**

Euroopassa pahanlaatuisten kasvainten keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus 0–14-vuotiailla oli vuosina 2000–2006 13,4/100 000. Euroopan maista suurin ilmaantuvuus oli Maltalla (17,8/100 000) ja pienimmät ilmaantuvuudet Islannissa (9,1/100 000) ja Portugalissa (9,2/100 000). (6) Kanadassa 0–14-vuotiaiden vuosittainen ikävakioitu ilmaantuvuus 1992–2006 oli 15,2/100 000 ja Yhdysvalloissa vastaava luku 0–19-vuotiaille vuosina 2006–2010 oli 18,7/100 000 (4,7). Yhdysvaltalaistilastossa on mukana myös hyvänlaatuiset aivokasvaimet, mikä voi selittää osan muita suuremmasta ilmaantuvuudesta.

### **1.1.3 Iän vaikutus ilmaantuvuuteen**

Iällä on vaikutusta sekä kokonaissyöpäilmaantuvuuteen että joihinkin diagnoosikohtaisiin ilmaantuvuuksiin. Pienillä lapsilla on suurempi riski sairastua syöpään, ja alle 15-vuotiaiden syövästä lähes puolet todetaankin 0–4-vuotiailla. Syöpäriski kasvaa kuitenkin leikki-iän ja varhaisnuoruuden jälkeen, ja 15–19-vuotiaiden insidenssiluvut ovat samaa tasoa kuin alle 5-vuotiaiden. Kaikista 0–19-vuotiaiden uusista syöpätapauksista noin kolmasosa tavataan 0–4-vuotiailla ja kolmasosa 15–19-vuotiailla. (1)

Monella syöpätaudilla on oma ilmaantuvuushuippunsa tiettyjen ikävuosien kohdalla ja joillain syövästä jopa tarkka ikäväli, jolloin kyseistä tautia ylipäänsä esiintyy. Esimerkiksi leukemian alaluokista AML:aa ilmaantuu tasaisesti kaikenikäisillä lapsilla, mutta ALL:lla on teollistuneissa maissa 2.-5. ikävuoden kohdalla selvä ilmaantuvuushuippu, jonka jälkeen sen ilmaantuvuus tasaisesti vähenee. Vastaavasti NHL:n ilmaantuvuus on tasaista kaikenikäisillä, mutta Hodgkinin lymfooma on erittäin harvinainen alle 5-vuotiailla ja yleistyy selvästi murrosiän jälkeen. (2) Näistä eroista johtuen leukemiaa on alle 15-vuotiaiden syövästä lähes kolmasosa, mutta 15–19-vuotiailla vain 9,3 %, ja lymfoomat puolestaan ovat nuorilla lapsilla harvinaisia, mutta 15–19-vuotiailla syövästä yleisimpiä (1).

Myös kiinteistä kasvaimista jotkin ovat yleisempiä lapsuudessa kuin murrosiässä. Tällaisia ovat esimerkiksi neuroblastooma, joka on alle 1-vuotiaiden syövästä yleisin ja erittäin harvinainen yli 10-vuotiailla. Nefroblastooma ilmaantuu yleensä alle 5-vuotiaille ja retinoblastooma diagnosoidaan tavallisimmin 0–4-vuotiaana. Lisäksi medulloblastoomia ja rhabdomyosarkoomia esiintyy eniten alle kouluikäisillä. (4)

Luusarkoomat puolestaan ovat harvinaisia alle 5-vuotiailla: osteosarkoomista suurin osa ilmaantuu yli 10-vuotiailla ja Ewingin sarkooma on yleisin 5–20-vuotiailla. Itusolukasvaimia diagnosoidaan 0–19-vuotiaista eniten 15–19-vuotiailla. (4) Iällä on selvä yhteys myös karsinoidien kasvaimien ja melanooman ilmaantuvuuteen, sillä niitä ei ilmaannu alle 5-vuotiaille, mutta 15–19-vuotiailla pelkkää kilpirauhaskarsinoomaa on 8 % kaikista syövistä ja melanoomaa 6,7 %. (1,3).

#### **1.1.4 Sukupuolen vaikutus ilmaantuvuuteen**

Syövän on jo kauan tiedetty olevan yleisempi sairaus miehillä kuin naisilla ja myös lapsilla syöpä on hieman yleisempää pojilla kuin tytöillä (8). Alle 15-vuotiailla NHL, ALL, keskushermostokasvaimet, neuroblastooma, hepatoblastooma, Ewingin sarkooma ja rabdomyosarkooma ovat yleisempiä pojilla kuin tytöillä. Näiden lisäksi 15–19-vuotiailla itusolukasvaimet ja osteosarkoomat ovat pojilla yleisempiä. (9)

## **1.2 Lapsuusiän syöpien luokittelu**

Syöpärekisterit ympäri maailman käyttävät lasten syöpädiagnoosien luokitteluun International Classification of Childhood Cancer -luokituksen kolmatta versiota (ICCC-3). Vuonna 2005 päivitetty luokittelu perustuu kansainväliseen syöpäsairauksien luokittelun kolmanteen versioon (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O-3) ja toisin kuin aikuisten syöpätaudeissa, luokitteluperusteena on enemminkin kasvaimen morfologia kuin primaarisijainti. Luokittelussa on 12 pääluokkaa, jotka jakautuvat kukin 0–6 alaluokkaan. Yhteensä alaluokkia on 47, joista heterogeenisimmat 16 on jaettu vielä 2–11 osaan. ICCC-3-luokittelussa on mukana hyvänlaatuisista kasvaimista vain intrakraniaaliset ja intraspinaaliset keskushermostokasvaimet. (10)

## **1.3 Lasten syöpätautikuolleisuus**

### **1.3.1 Kokonaisuolleisuus Suomessa ja kansainvälisesti**

Lasten syöpätautikuolleisuutta on tutkittu viime vuosina useissa rekisteritutkimuksissa Suomessa, Euroopassa ja Yhdysvalloissa. Tutkittavien tapausten diagnoosi-ikä yläraja on ollut tutkimuksesta riippuen 14–19 vuotta, ja tutkimuskohtaisia eroja on myös siinä, miten hyvänlaatuiset aivokasvaimet on otettu huomioon aineistoa rajatessa. (4,6,11,12)

Lapsuusiän syövän hoitotulokset ovat yleisesti ottaen hyviä; viiden vuoden elossaolo-osuus on Euroopassa ja Yhdysvalloissa lähes 80 % ja Suomessa jopa sen yli (4,6,11). Suomen tautikohtaiset

hoitotulokset ovat vähintään Euroopan yleistä tasoa ja monissa taudeissa jopa paremmat. TAYS:n tutkimuksen tulokset vastaavat pääosin kansallista ja kansainvälistä tasoa, joskin joissain diagnooseissa tapausten lukumäärät ovat niin pieniä, ettei luotettava vertailu ole mahdollista (12). Lasten syövän hoitotulokset ovat parantuneet merkittävästi viimeisen viidenkymmenen vuoden aikana. Merkittävin parannus ajoittuu 1960–1990 väliselle ajalle ja jonkin verran edistystä on tapahtunut senkin jälkeen. 2000-luvulla ei kuitenkaan ole pystytty enää merkittävästi parantamaan eloonjäämisosuuksia. (11) Hoitotulosten myönteisestä kehityksestä huolimatta syöpä on Suomessa edelleen kromosomipoikkeavuuksien jälkeen toiseksi merkittävin lasten kuolemia aiheuttava sairaus, johon kuoli vuonna 2012 yhdeksäntoista 0–14-vuotiasta lasta (13).

### **1.3.2 Kuolleisuus diagnosiryhmittäin**

Hematologisista syöivistä parhaiten paranee Hodgkinin lymfooma, johon sairastuneista lapsista noin 95 % on elossa viiden vuoden jälkeen. NHL:n viisivuotiselossaololuvut ovat hieman huonommat, mutta lähenevät Suomessa kuitenkin 90 %:a. Leukemioista ALL:n ennuste on hyvä (viisivuotiselossaolo-osuus 86 %), mutta AML:aan sairastuneista suomalaislapsista vain noin 70 % on elossa viiden vuoden jälkeen. (11) Euroopassa ja Yhdysvalloissa AML:n viisivuotiselossaolo-osuudet ovat vielä heikommät (63 % ja 46 %) (4,6). Aikuisten hematologisten syöpien hoitotulokset eivät myönteisestä kehityksestä huolimatta yllä lasten vastaavien tulosten tasolle. Euroopassa 15–64-vuotiaiden viisivuotiselossaolo-osuudet ovat Hodgkinin lymfoomassa noin 90 % ja AML:ssa vain noin 40 %. (14)

Keskushermostokasvaimissa kasvaimen pahanlaatuisuudella on suuri merkitys potilaan ennusteeseen. Suomessa lasten kaikkien keskushermostokasvainten viisivuotiselossaolo-osuus on noin 80 % (hyvänlaatuisten yli 90 % ja pahanlaatuisten noin 60 %) (11). Eurooppalais- ja yhdysvaltalais tutkimuksissa ei ollut mukana hyvänlaatuisia aivokasvaimia, mutta pahanlaatuisten keskushermostokasvainten osalta Euroopan eloonjäämisosuudet ovat Suomen tasoa (58 %). Yhdysvalloissa vastaavat luvut ovat korkeammat (yli 70 %). (4,6) Hoitotulosten myönteisestä kehityksestä huolimatta ero hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten kuolleisuudessa on siis edelleen suuri ja pahanlaatuiset keskushermostokasvaimet ovat lasten syöivistä huonoennusteisimpia.

Muissa kiinteissä kasvaimissa tautikohtaiset erot kuolleisuudessa ovat hyvinkin suuria. Retinoblastooman eloonjäämisosuus on kansainvälisesti yli 95 % ja nefroblastoomankin lähellä 90 %:a. (4,6) Heikkoennusteisia kiinteitä kasvaimia puolestaan ovat neuroblastooma sekä luu- ja pehmytkudossyövät, joihin sairastuneista suomalaislapsista vain noin 70 % on elossa viiden vuoden jälkeen. Näiden tautien osalta hoitotulokset eivät ole juuri parantuneet 1980-luvun jälkeen. (11)

### **1.3.3 Iän ja sukupuolen vaikutus kuolleisuuteen**

Eurooppalaistutkimuksessa voitiin suuren otoskoon ansiosta tarkastella myös sukupuolen ja iän vaikutusta kuolleisuuteen. Kokonaiskuolleisuudessa ei ollut eroa tyttöjen ja poikien välillä, mutta ALL:ssa poikien kuolleisuus oli suurempaa kuin tyttöjen ja Burkittin lymfoomassa puolestaan toisin päin. Iän vaikutusta kuolleisuuteen tutkittiin jakamalla aineisto neljään ikäluokkaan: alle 1-vuotiaat, 1–4-vuotiaat, 5–9-vuotiaat ja 10–14-vuotiaat. Leukemioissa, Non-Hodgkin-lymfoomassa ja kaikissa aivokasvaimissa alle 1-vuotiaiden elossaolo-osuudet olivat muita ikäluokkia heikommat. Kaikkiaan huonoin selviytymisprosentti oli alle 1-vuotiailla potilailla, joilla oli embryonaalinen aivokasvain. Näistä potilaista vain kolmasosa oli elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista. Parhaiten selviytyivät alle vuoden ikäiset retinoblastoomapotilaat (98,3 %). (6)

Neuroblastooman ennusteeseen ikä vaikuttaa merkittävästi (15). Alle 1-vuotiaista neuroblastoomapotilaista noin 90 % on elossa viiden vuoden jälkeen, mutta 1–14-vuotiailla vastaava luku on alle 60 % (6).

## **1.4 Syövän hoitoon liittyvät haittavaikutukset**

Syövän hoitojen kehittyminen erityisesti sytostaattien keksimisen myötä on tuonut mukanaan myös joukon uusia haittavaikutuksia. Sytostaatit ovat tehokkaita syövän hoidossa, mutta niiden terapeuttinen leveys on kapea ja niistä koituvat haitat voivat olla pahimmillaan hengenvaarallisia. Parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi sytostaatteja annostellaan usein maksimaalinen siedetty annos. Myös säde- ja leikkaushoidoilla on omat haittavaikutuksensa. (9)

Hoitojen haitat voivat olla joko akuutteja tai viivästyneitä. Akuuteista sytostaattihaitoista osa on lieviä ja osa jopa henkeä uhkaavia. Lievistä, joskin epämiellyttävistä, haitoista yleisimpiä ovat pahoinvointi, oksentelu ja hiustenlähtö. (16) Vakavista haitoista luuydinsuppressio on yleinen ongelma, sillä lähes kaikki sytostaatit aiheuttavat sitä. Luuydinsuppressio aiheuttaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa, jotka vastaavasti voivat johtaa infekioon sekä vuotoihin ja tukoksiin. (17) Infektioriskiä lisää myös lääkkeiden limakalvoja vaurioittava vaikutus (18).

Allergiset reaktiot ovat yleinen haitta sytostaattihoitojen yhteydessä ja periaatteessa mikä vain lääke voi sellaisen aiheuttaa - jotkin lääkkeet tosin yleisemmin kuin toiset. Oireina voi olla esimerkiksi ihottumaa tai pahimmillaan jopa anafylaksia. Yleisin anafylaksian aiheuttaja on esimerkiksi ALL:n hoidossa käytettävä asparaginaasi. (17)



Syövän hoitoon liittyvä runsas lääkitys voi jo itsessään rasittaa maksaa ja heikentää sen toimintaa, minkä lisäksi jotkin sytostaatit ovat maksatoksisia. Sytostaattihoidosta voi seurata maksan vajaatoimintaa sekä maksafibroosia ja -kirroosia. (17) Vakava ja usein fataali sytostaattien haittavaikutus on maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD, veno-occlusive disease). Se on yleisintä hematologissa syövissä ja luuydinsiirrepotilailla, mutta sitä esiintyy myös nefroblastooman, rabdomyosarkooman ja neuroblastooman hoidon yhteydessä. (19)

Maksan lisäksi myös muut sisäelimet voivat kärsiä sytostaattihoidoista. Osa sytostaateista on kardiotoksisia aiheuttaen sydämen vajaatoimintaa ja rytmihäiriöitä. Myös keuhkojen endoteelisolut voivat vaurioitua ja keuhkot fibrotisoitua. Monet lääkeaineista metaboloituvat munuaisten kautta, joten myös hoitoon liittyviä munuaisvaurioita esiintyy. (18) Akuutti pankreatiitti on erityisesti ALL:n ja NHL:n hoitoon käytettävän asparaginaasin aiheuttama vakava haitta (20).

Neurotoksisuus on tavallista monille sytostaateille ja siten neurologiset haitat ovat varsin yleisiä lasten syöpähoitoihin liittyen. Yleisimpiä neurologisia haittavaikutuksia ovat kouristuskohtaukset, tajunnan tason muutokset ja halvaukset. (21) Yksi kouristuskohtauksien aiheuttaja on posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES), joka liittyy akuuttiin korkeaan verenpaineeseen. Oireyhtymän patogeneesi ei ole vielä tarkkaan selvillä, eikä yhteyttä syöpäänkään ole tutkittu kuin muutamissa otoskooltaan pienissä tutkimuksissa. (22,23)

Syövän hoitotulosten parantuessa syövästä selvinneiden määrä kasvaa ja samalla lisääntyvät myös syöpähoitojen myöhäiset haittavaikutukset. Lapsilla ja nuorilla, joilla on vielä vuosikymmeniä elämää edessään, nämä haitat voivat heikentää elämänlaatua merkittävästi. Nuoret, vielä kehittyvät, kudokset ovat lisäksi terveistä kudoksista herkimpiä sytostaattien ja sädehoidon haittavaikutuksille. Syöpähoitojen seurauksena voi olla hedelmättömyyttä, kasvun ja kognitiivisen kehityksen häiriöitä, endokriinisia ongelmia sekä monien eri elimien toimintahäiriöitä. Lisäksi sädehoidon ja sytostaattien mutageeniset vaikutukset lisäävät merkittävästi toisen syövän riskiä. Osa myöhäisistä haitoista ilmenee vasta vuosia hoidon loppumisen jälkeen, mikä vaikeuttaa näiden huomioimista hoidon aikana. (24,25)

## **2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET**

TAYS:ssa on käytössä Potti-rekisterijärjestelmä, johon on kerätty systemaattisesti tietoa hoidetuista lasten syöpätautitapauksista. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Potti-rekisterin

käyttökelpoisuutta lasten syövän hoidon seurannassa ja kuvailla rekisteriin kerätyn aineiston avulla lasten syövän hoitoa TAYS:ssa. Tutkimuksen aikana Potti-rekisteri luokiteltiin vastaamaan ICC-3-luokitusta. Aineistosta tutkittiin kuolleisuutta ja haittavaikutusten esiintymistä eri syöpätaudeissa. Tutkimus toteutettiin lääketieteen perusopintoihin kuuluvana syventävänä opinnäytetyönä.

### **3 AINEISTO JA MENETELMÄT**

Potti on terveystieteellisen tutkimuksen ja potilasseurannan tietojärjestelmä, jota hallinnoi Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) tiedekeskus. Sen rakentaminen aloitettiin vuonna 2006 CLIMS-järjestelmäpohjan päälle Oracle-tietokantaan. Potti on rekisterijärjestelmä, johon voidaan liittää ongelma- tai sairauskohtaisesti erilaisia tutkimus- ja seurantarekistereitä. Järjestelmän rekistereihin voidaan koota tietoa automaattisesti PSHP:n rakenteellisen tiedon potilastietokannoista, kertasiirtoina erillistiedostoista sekä manuaalisina tallennuksina.

Alkuperäisenä tutkimusaineistona oli yhteensä 701 vuosina 1981–2013 TAYS:ssa diagnosoitua ja hoidettua Potti-rekisteriin kirjattua lasten syöpätautitapausta. Keskushermoston hyvänlaatuiset kasvaimet sisällytettiin mukaan lopulliseen aineistoon, mutta muut hyvänlaatuiset kasvaimet (n = 14) suljettiin pois. Tapaukset, joissa sama ihminen oli sairastanut useamman kuin yhden syöpätaudin, jätettiin pois analyyseistä. Tapausten yksilöimiseksi jokaisella potilaalla on Potti-rekisterissä oma tunnistenumerosa (Id). Yhdellä potilaalla voi olla useampi Id, sillä jos sama ihminen sairastuu toiseen syöpätautiin, uuden syövän tiedot merkitään rekisteriin uudelle Id:lle. Tästä johtuen poissulkiessani useamman kuin yhden syövän sairastaneet, poistui tutkimusaineistosta 26 Id:tä, mutta vain 12 potilasta. Aineistosta suljettiin pois myös tapaukset (n = 3), jotka eivät rekisteriin merkityn diagnoosin perusteella kuuluneet syöpätauteihin. Yhteensä poissuljettavia tapauksia oli 43 ja lopullisia analyysejä varten jäi 658 potilasta.

Tarkasteltavia muuttujia olivat sukupuoli, diagnoosi (ICD-10-koodi), diagnoosiaika päivän tarkkuudella, ikä diagnoosin aikaan (täysinä ikävuosina), mahdollinen kuolinaika päivän tarkkuudella, kuolinsyy ja mahdolliset kirjatut haittavaikutukset. Tarkkaa kuolinsyytä ei Pottiin kirjata, vaan kuolinsyymuuttujan vaihtoehdot ovat ”kuoli tautiin” tai ”ei kuollut tautiin”. Haittavaikutukset on Potti-rekisterissä luokiteltu kliiniseen kokemukseen perustuen 17 luokkaan. Yksi luokista on ”muut haittavaikutukset”, johon merkitään muiden luokkien määritelmiin sopimattomat vakavat haitat.

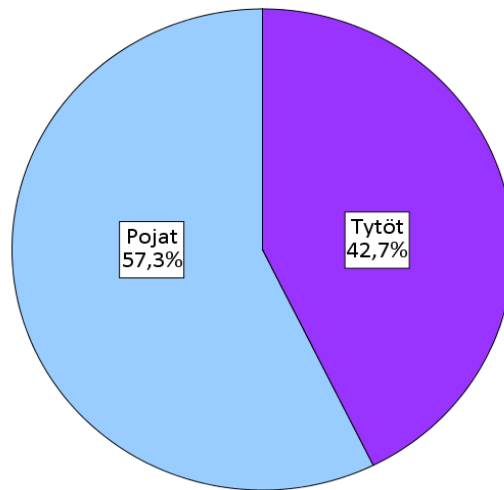
Useamman kuin yhden syövän sairastaneet tunnistettiin henkilötunnuksen perusteella ja merkittiin aineistoon, mutta potilastietoturvan takaamiseksi analyyseissa käytetyssä tutkimusaineistossa ei ollut potilaiden henkilötunnuksia, syntymäaikoja, kotipaikkakuntia tai muita tunnistetietoja. Tutkimuspäivämääräksi asetettiin 1.1.2014.

Tutkimuksen yhteydessä Potti-rekisterin diagnoosiluokittelu muutettiin ICC3-3-luokituksen mukaiseksi. Tapaukset luokiteltiin ICC3-3:n kahteentoista pääluokkaan (I-XII) ja niiden alaluokkiin rekisteriin kirjattujen ICD-10-koodien perusteella. 87 potilaan kohdalla diagnoosi oli niin epätarkka, ettei sen perusteella pystynyt tekemään jakoa alaluokkiin. Määrittämättömien syöpien osuuden pienentämiseksi epäselville tapauksille etsittiin sanalliset diagnoosit potilastiedoista. Epäselvien keskushermostokasvainten tarkempia diagnooseja ei selvitelty ja tästä syystä 47 keskushermostokasvainta jäi ilman tarkasti määriteltyä alaluokkaa. Keskushermostokasvaimia ei luokiteltu erikseen hyvän- ja pahanlaatuisiin.

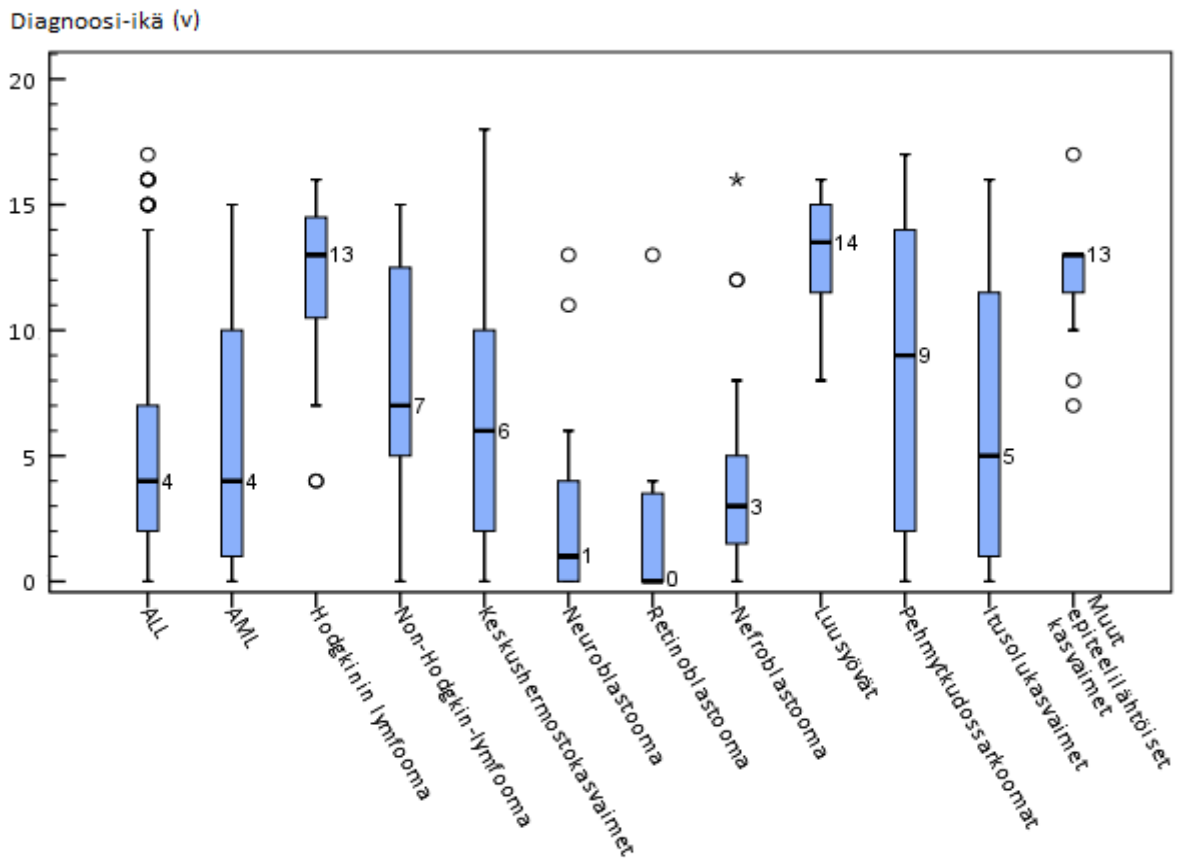
Tilastolliset analyysit tehtiin käyttäen Microsoft Office Excel 2013 ja IBM SPSS Statistics 20 ohjelmistoja. Ikäjakauman normaalisuutta tutkittiin Shaphiro-Wilkin testillä, sukupuolten välistä ikämediaanien eroa Mann-Whitney U-testillä ja eri diagnoosien ikämediaanien eroa Kruskal-Wallis testillä. Eloönjäämiskuvaajat tehtiin Kaplan-Meierin menetelmällä (26).

## 4 TULOKSET

Aineiston 658 tapauksesta 377 (57,3 %) oli poikia ja 281 (42,7 %) tyttöjä (kuva 1). Diagnoosi-ikä vaihteli välillä 0–18, ja keskimääräinen ikä diagnoosin aikaan oli neljä vuotta. Poikien keskimääräinen diagnoosi-ikä oli neljä vuotta ja tyttöjen viisi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,980$ ) Eri diagnoosien ikäjakaumissa ja -mediaaneissa puolestaan oli selviä eroja ( $p = 0,000$ ) (kuva 2). Puolet aineiston tapauksista oli diagnosoitu alle 5-vuotiaana ja 6,5 % yli 15-vuotiaana.



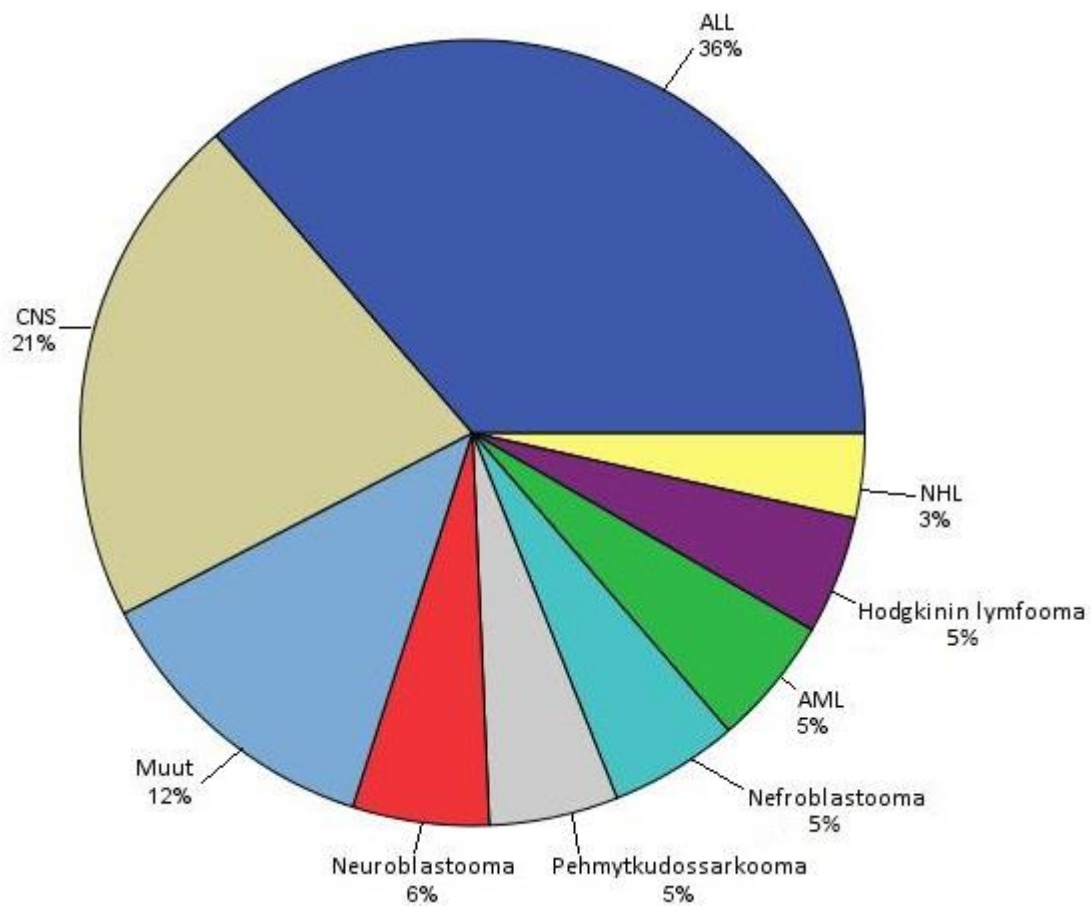
**Kuva 1.** Tyttöjen ja poikien suhteelliset osuudet.



**Kuva 2.** Diagnoosi-ikä keskeisimmissä diagnoosiryhmissä. ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, AML = akuutti myeloinen leukemia. Muut epiteelilähtöiset kasvaimet ryhmään kuuluvat kilpirauhasen ja umpilisäkkeen karsinomat, melanoomat sekä määrittämättömät karsinomat.

Ylivoimaisesti yleisin diagnoosi tutkimusaineistossa oli akuutti lymfaattinen leukemia, johon oli sairastunut 239 lasta (taulukko 1, kuva 3). Kiinteistä kasvaimista eniten oli keskushermostokasvaimia, joita oli 22 % kaikista tapauksista. Kaikki munuaiskasvaimet (n = 35) olivat nefroblastoomia ja kaikki ryhmän IV tapaukset (n = 37) neuroblastoomia tai ganglioneuroblastoomia.

Kaikkiaan 106 aineiston 658 potilaasta oli tutkimuspäivämäärään mennessä kuollut eli kokonaiseloonjäämisosuus (OS) oli 83,9 %. Eri diagnoosiryhmien elossaolo-osuudet on esitetty taulukossa 1 ja keskeisimpien diagnoosien eloonjäämiskuvaajat kuvissa 4, 5 ja 6.



**Kuva 3.** Suurimpien diagnoosiryhmien suhteelliset osuudet. ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, CNS = keskushermostokasvaimet, AML = akuutti myeloinen leukemia, NHL = Non-Hodgkin-lymfooma (pois lukien Burkittin lymfooma).

**Taulukko 1.** Potilasmäärät ICC-3-luokituksen mukaisissa diagnoosiryhmissä ja sukupuolittain. Erikseen on mainittu ne diagnoosialaluokat, joissa on yli 15 potilasta.

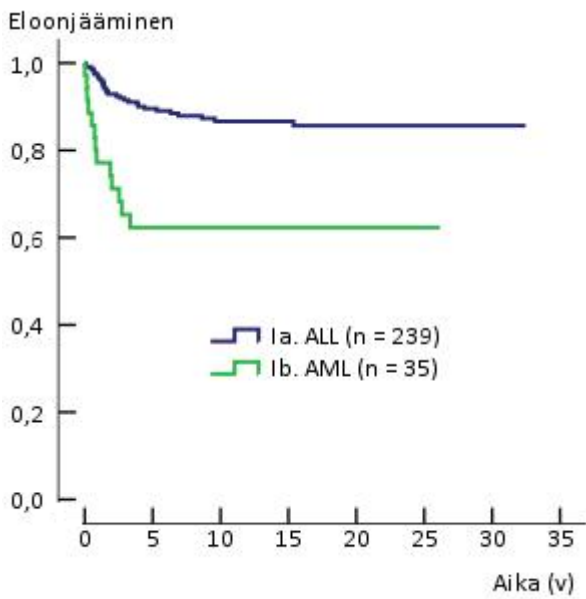
ICC-3 -luokka	Kaikki	Pojat	Tytöt	Eloonjäämisosuus (%)
I. Leukemia	278	147	131	84,2
Ia. ALL	239	129	110	87,4
Ib. AML	35	16	19	62,9
II. Lymfooma	69	48	21	89,9
IIa. Hodgkinin lymfooma	32	20	12	96,9
IIb. Non-Hodgkin-lymfooma	23	15	8	82,6
III. Keskushermostokasvaimet	140	87	53	82,9
IIIa. Ependymoomat ja suonipunoskasvaimet	24	14	10	75,0
IIIb. Astrozytomaat	33	19	14	93,9
IIIc. Muut määritetyt keskushermostokasvaimet	20	12	8	90,0
IV(a). Neuroblastooma <sup>1</sup>	37	20	17	81,1
V. Retinoblastooma	11	11	0	90,9
VI(a). Munuaiskasvaimet <sup>2</sup>	35	22	13	85,7
VII. Maksakasvaimet	6	4	2	33,3
VIII. Luusyövät	12	7	5	66,7
IX. Pehmytkudossarkoomat	35	18	17	80,0
IXa. Rabdomyosarkoomat	19	12	7	84,2
IXb, d. Muut pehmytkudossarkoomat	16	6	10	75,0
X. Itusolukasvaimet	16	9	7	93,8
XI. Muut pahanlaatuiset epiteelilähtöiset kasvaimet	15	5	10	86,7
XII. Muut pahanlaatuiset kasvaimet	4	1	3	100,0

ICC = International classification of childhood cancer, ALL = akuutti lymfoblastinen leukemia, AML = akuutti myeloinen leukemia.

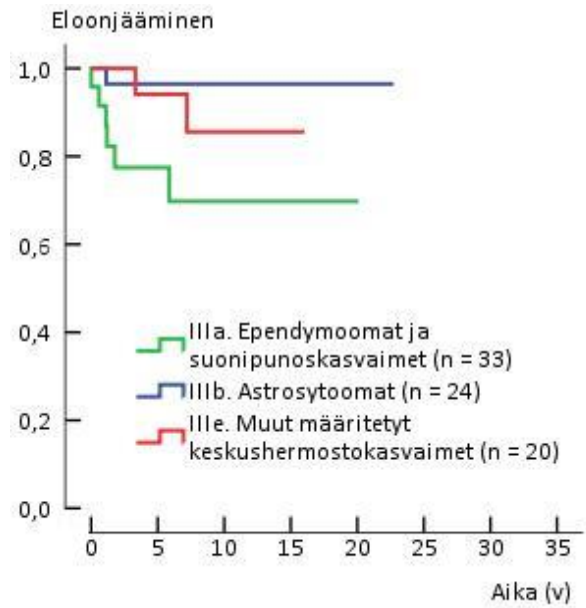
<sup>1</sup> Kaikki ryhmän IV kasvaimet ovat neuroblastoomia tai ganglioneuroblastoomia.

<sup>2</sup> Kaikki munuaiskasvaimet ovat nefroblastoomia.

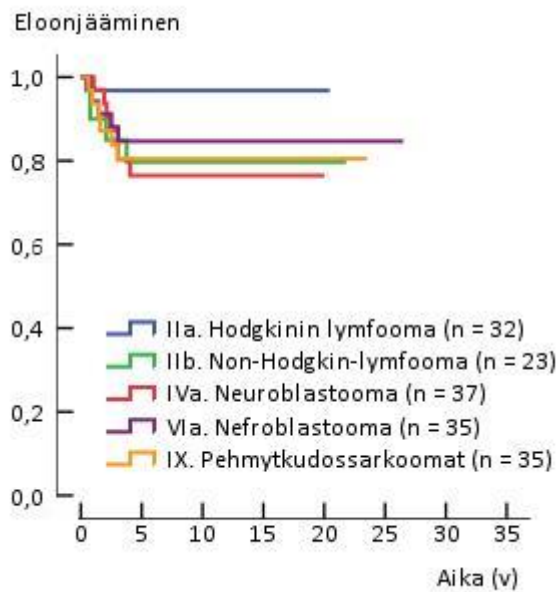
Lähes kolme neljäsosaa (72 %) kuolleista oli kuollut tautiinsa. Ei-tautikuolleisuus oli suurinta leukemiapotilailla – jopa joka toisella kuolleella kuolinsyy oli ”ei kuollut tautiin”. Seitsemästä kuolleesta lymfoomapotilaasta kolme kuoli tautiinsa. Yksittäisiä ei-tautikuolemia oli myös nefroblastooma- ja keskushermostokasvainpotilailla. Muissa diagnoosiryhmissä kaikki kuolleet olivat kuolleet tautiinsa. Tieto kuolinsyystä puuttui neljältä leukemiapotilaalta.



**Kuva 4.** Eloonjääminen leukemian suurimmissa alaluokissa.



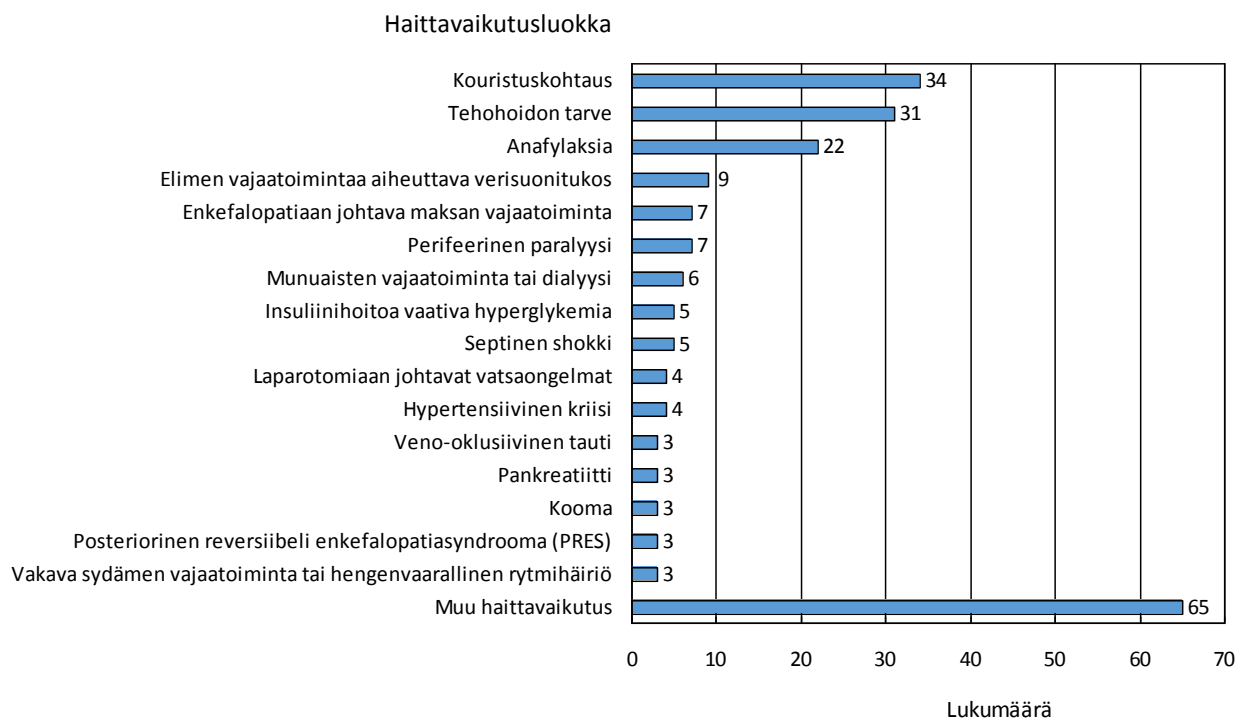
**Kuva 5.** Eloonjääminen keskushermostokasvainten suurimmissa alaluokissa.



**Kuva 6.** Eloonjääminen keskeisimmissä kiinteissä kasvaimissa (pois lukien keskushermostokasvaimet).

Hoitoihin liittyviä akuutteja ja vakavia haittavaikutuksia oli aineiston potilaille kirjattu yhteensä 214. Yleisimmät haitat olivat kouristuskohtaus (n = 34), tehohoidon tarve (n = 31) ja anafylaksia (n = 24) (kuva 5). Lisäksi määriteltyihin haittavaikutusluokkiin kuulumattomia muita haittavaikutuksia oli 65 kappaletta. Suuri osa muista haittavaikutuksista oli erilaisia infektioita.

Määrällisesti eniten haittavaikutuksia oli leukemiapotilailla (n = 134), mutta tapausten lukumäärään suhteutettuna haittavaikutuksia oli eniten nefroblastoomapotilailla. Koko aineiston 658 tapauksesta 538 oli selvinnyt kokonaan ilman haittoja ja 54 potilaalla oli ollut kaksi tai useampi haittavaikutus (taulukko 2). Suurin haittavaikutusten lukumäärä yhdellä ihmisellä oli kuusi ja näitä potilaita oli aineistossa kaksi. Yleisimpien haittavaikutusten jakautuminen diagnooseittain on esitetty taulukossa 3.



**Kuva 5.** Haittavaikutusten lukumäärät haittavaikutusluokittain.



**Taulukko 2.** Haittavaikutusten lukumäärä diagnooseittain. Erikseen on mainittu diagnoosiryhmät, joissa on yli kymmenen haittavaikutusta.

Diagnoosi	Haittavaikutusten lukumäärä	Haittavaikutuksia yhdellä ihmisellä		
		0	1	>2
Leukemia	134	204	39	35
Lymfooma	22	58	4	7
Keskushermostokasvaimet	14	129	8	3
Neuroblastooma	12	31	3	3
Nefroblastooma	19	29	1	5
Muut	13	87	11	1
<b>Yhteensä</b>	<b>214</b>	<b>538</b>	<b>66</b>	<b>54</b>

**Taulukko 3.** Yleisimmät haittavaikutukset diagnoosiryhmittäin. Prosentit ovat osuuksia diagnoosiryhmän potilasmäärästä

Haittavaikutus	Leukemia	Lymfooma	CNS	Neuroblastooma	Nefroblastooma	Muut
Kouristuskohtaus (%)	22 (7,9)	3 (4,3)	1 (0,7)	-	2 (5,7)	6 (6,1)
Tehohoidon tarve (%)	13 (4,7)	6 (8,7)	3 (2,1)	3 (8,1)	5 (14,3)	1 (1,0)
Anafylaksia (%)	20 (7,2)	1 (1,4)	1 (0,71)	-	-	-
Muu haittavaikutus (%)	37 (13,3)	6 (8,7)	8 (5,7)	4 (10,8)	5 (14,3)	5 (5,1)

CNS = keskushermostokasvaimet

## 5 POHDINTA

Kaikkiaan 83 % tutkimusaineistoni potilaista oli elossa tutkimuspäivämääränä. Luku vastaa suomalaistutkimusten tuloksia ja on jopa hieman eurooppalaista tasoa korkeammalla. Tässä tutkimuksessa ALL-potilaiden eloonjäämisosuus oli 87,4 %, joka vastaa tuoreimpia kotimaisia ja kansainvälisiä hoitotuloksia. AML:n eloonjäämisosuus oli puolestaan Suomen vastaavaa lukua heikompi, mutta kuitenkin eurooppalaisten hoitotulosten luokkaa. Myös Hodgkinin lymfooman hoitotulokset olivat tutkimusaineistossani Suomen tasoa. Non-Hodgkin-lymfooman eloonjäämisosuus on Suomessa lähes 90 %, mutta tässä tutkimuksessa vain 82,6 %. Eroa voi selittää NHL:n hoitotulosten merkittävä parantuminen tutkimuksessa tarkasteltuna ajanjaksona. (6,11)

Keskushermostokasvainten paranemisosuus oli Potti-rekisteristä kerätyssä aineistossa hieman suomalaistutkimustuloksia parempi (11). Koska tässä tutkimuksessa keskushermostokasvaimia ei jaoteltu hyvän- ja pahanlaatuisiin, ja koska kasvaimen laadulla on suuri merkitys ennusteen kannalta, ei voida tietää, johtuuko ero elonjäämisosuuksissa paremmasta hoidosta vai hyvänlaatuisten kasvainten suuremmasta osuudesta.

Neuroblastoomapotilaiden elonjäämisosuus oli aineistossani yli 80 %, kun Suomessa ja Euroopassa se on 70 %:n luokkaa (6,11). Myös pehmytkudossarkoomasta Potti-rekisterin potilaat selvisivät suomalaisennustetta paremmin. Tässä tutkimuksessa saadut nefroblastooman hoitotulokset vastaavat kotimaista tasoa. (11) Muiden syöpien osalta tapausten lukumäärät ovat niin pieniä, etteivät tulokset ole välttämättä luotettavia.

Lapsuusiän syöpien harvinaisuuden takia riittävän otoskoon ja tilastollisen voiman saaminen edellyttää tarkasteltavan aineiston keräämistä pitkältä aikaväliltä. Syövän hoitotulosten kehittyminen voi kuitenkin vääristää tuloksia, koska aiemmin diagnosoidut ja hoidetut ovat selvinneet viimeaikaisia tapauksia heikommin. Merkittävintä kuolleisuuden pieneneminen on ollut 1970–1980-luvuilla, mutta 2000-lukuun asti on tapahtunut kehitystä. Tässä tutkimuksessa tarkasteltuna 1981–2013 välisenä aikana erityisesti leukemian ja NHL:n hoitotulokset ovat parantuneet. (11)

Haittavaikutuksia aineistoni potilaille oli kirjattu yhteensä 214, ja 82 % potilaista oli selvinnyt hoidoista ilman vakavia haittoja. Haittavaikutusten ilmaantuvuus on aina yhteydessä annettuun hoitoon, joten niiden yleisyyttä arvioidaan lähinnä eri hoito-ohjelmia käsittelevissä tutkimuksissa. Yleistä haittavaikutusten ilmaantuvuustutkimusta ei tiettävästi ole tehty. Tässä tutkimuksessa ei ollut tarkoitus tutkia eri hoito-ohjelmien ja havaittujen haittojen yhteyttä, vaan kuvailla Potti-rekisterin sisältämää tietoa vakavista haittavaikutuksista. Jos tieto on luotettavaa ja systemaattisesti kirjattua, sitä voisi jatkossa käyttää esimerkiksi haittavaikutusten määrän seuraamiseen.

Haittavaikutusten kirjaamisessa voi olla monenlaisia puutteita. Valikoituminen voi aiheuttaa harhaa tuloksiin, jos jotkin haitat kirjataan systemaattisemmin kuin toiset. Haittavaikutuksia kirjatessa tulisi myös pitää kiinni eri haittavaikutusluokkien määrittelyistä ja laittaa ”muut haittavaikutukset” -luokkaan vain ne vakavat haittavaikutukset, jotka eivät mihinkään muuhun ryhmään sovi. Täytyy myös muistaa, että jokin haitta voi näyttää harvinaiselta, jos se liittyy jonkin tietyn harvinaisen syöpätaudin hoitoon. Jotta haittavaikutusten yleisyyttä voisi Potti-rekisterin avulla seurata luotettavasti, tulisi haittojen kirjaamisen olla systemaattista ja tarkkaa.

Huomionarvoista on myös se, että Potti-rekisterin avulla voidaan seurata vain vakavien akuuttien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Rekisteriin ei kirjata lievempiä haittoja eikä myöskään leikkaushoitoihin liittyviä komplikaatioita. Oma lukunsa ovat lisäksi myöhäiset haittavaikutukset, jotka tulisi myös ottaa huomioon hoidon onnistumista arvioitaessa.

Rekisteritutkimuksissa datan laatu on tärkeä tulosten luotettavuuden mittari eikä haittavaikutusten kirjaamisen mahdollinen epätarkkuus ollut ainoa havaittu Potti-rekisterin heikkous. Puuttuvia tietoja oli muissakin muuttujissa ja lisäksi jotkin kirjatut tiedot osoittautuivat selvästi virheellisiksi. Yksittäisiä tietoja puuttui diagnoosi-ikästä, diagnoosiajasta ja kuolinsyystä. Lisäksi diagnoosin ja kuoleman välinen viive oli kahdella potilaalla negatiivinen, joten jonkinlainen kirjausvirhe lienee näiden tapausten kohdalla ilmeinen.

Suurimmat puutteet Potti-rekisteriin kirjatuissa tiedoissa koskivat diagnooseja. Alun perin 87 tapauksella diagnoosiksi kirjattu ICD-10-koodi oli epäselvä ja luokittelu tarkkoihin ICC-3-alaluokkiin ei onnistunut. Epämääräisiä tapauksia selvitellessä jotkin Pottiin kirjatut diagnoosikoodit osoittautuivat lisäksi ristiriitaiseksi potilastietoihin merkityn sanallisen diagnoosin kanssa. Suomen syöpärekisteristä tehdyssä tutkimuksessa määrittämättömiä syöpiä oli 13,6 % (11).

Lasten syöpätautien ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden seuraamiseen ja tutkimiseen Potti-rekisteri on toimiva työkalu mikäli vain diagnoosit sekä diagnoosi- ja kuolinpäivämäärät on kirjattu oikein ja riittävän tarkasti. Parhaiten Potti-rekisteri soveltuu yksikön oman toiminnan evaluointiin. Rekisterin sisältämän datan laatua voisi parantaa täydentämällä puuttuvia tietoja ja käyttömahdollisuuksia voisi kehittää tuomalla rekisteriin uusia tietoja esimerkiksi potilaiden veriarvoista.

## LÄHTEET

- (1) Suomen Syöpärekisteri. Uusien syöpätapauksien määrät keskimäärin vuosina 2008-2012 primaaripaikoittain ja iän mukaan [päivitetty 24.04.2014]. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi)
- (2) Pihkala U. Lasten leukemiat ja lymfoomat. In: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M, Teppo L, editors. Syöpätaudit. 5th ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013. p. 800.
- (3) Lähteenmäki P, Minn H. Lasten solidit kasvaimet. In: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M, Teppo L, editors. Syöpätaudit. 5th ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013. p. 818.
- (4) Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a Cancer Journal for Clinicians 2014 Mar-Apr;64(2):83-103.
- (5) Jääskeläinen JE, Kouri M, Paetau A, Kivivuori S, Mäenpää H. Keskushermoston kasvaimet. In: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M, Teppo L, editors. Syöpätaudit. 5th ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013. p. 310.
- (6) Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. Lancet Oncol 2014 Jan;15(1):35-47.
- (7) Mitra D, Shaw AK, Hutchings K. Trends in incidence of childhood cancer in Canada, 1992-2006. Chronic Dis Inj Can 2012 Jun;32(3):131-139.
- (8) Ashley DJ. A male-female differential in tumour incidence. Br J Cancer 1969 Mar;23(1):21-25.
- (9) Pizzo PA, Poplack DG editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- (10) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer 2005 Apr 1;103(7):1457-1467.
- (11) Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen-Pihkala UM. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): A nation-wide population-based study. Int J Cancer 2014 Nov 1;135(9):2129-2134.
- (12) Palonkoski L, Lohi O, Arola M, Vettenranta K. Lapsuusiän syövän hoitotulokset TAYS-piirin alueella. Duodecim 2012;128(19):2015-2020.
- (13) Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkójulkaisu].ISSN=1799-5051. 2012, Liitetaulukko 1a. Kuolleet peruskuolemansyyin ja iän mukaan 2012, molemmat sukupuolet . Helsinki:Tilastokeskus [viitattu: 26.5.2014]. [http://tilastokeskus.fi/til/ksyyt/2012/ksyyt\\_2012\\_2013-12-30\\_tau\\_001\\_fi.html](http://tilastokeskus.fi/til/ksyyt/2012/ksyyt_2012_2013-12-30_tau_001_fi.html).
- (14) Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczeck B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. Lancet Oncol 2014 Aug;15(9):931-942.

- (15) Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003 Mar;3(3):203-216.
- (16) Elonen E, Bono P. Solunsalpaajahoito ja muut syöpälääkkeet. In: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L, editors. *Syöpätaudit*. 5th ed. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013. p. 175.
- (17) Lowenthal RM, Eaton K. Toxicity of chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Aug;10(4):967-990.
- (18) Hoekman K, van der Vijgh WJ, Vermorcken JB. Clinical and preclinical modulation of chemotherapy-induced toxicity in patients with cancer. *Drugs* 1999 Feb;57(2):133-155.
- (19) Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, Scalzone M, Attina G, Ruggiero A, et al. Hepatic veno-occlusive disease: a chemotherapy-related toxicity in children with malignancies. *Paediatr Drugs* 2010 Oct 1;12(5):277-284.
- (20) Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012 Oct;159(1):18-27.
- (21) Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Current Neurology & Neuroscience Reports* 2003 Mar;3(2):137-142.
- (22) Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Feb;48(2):152-159.
- (23) Won SC, Kwon SY, Han JW, Choi SY, Lyu CJ. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 Jul;31(7):505-508.
- (24) Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999;4(1):45-54.
- (25) Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007 Mar;119(3):554-568.
- (26) Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Sep;143(3):331-336.