

УДК 616.155.392.2-002.2-08-053.8 (476.6)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2005-2012 гг.

Зуховицкая Е.В.¹, Фиясь А.Т.¹, Селило Ю.Н.²¹-УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь²-УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

В статье приведены данные по заболеваемости В-хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) взрослого населения Гродненской области за период 2005-2012 гг. Проанализирована зависимость результатов лечения по различным протоколам химиотерапии от возраста, пола, стадии заболевания. Выявлен более высокий эффект терапии первичных больных В-ХЛЛ флюдарабином в сравнении с терапией лейкераном, монотерапией ритуксимабом и с полихимиотерапией по другим протоколам в сопоставимых группах пациентов. Выявлена более высокая выживаемость при терапии флюдарабином в сравнении с результатами терапии по другим протоколам. Включение в протоколы лечения флюдарабина позволило в 1,3 раза уменьшить количество курсов терапии в сравнении с терапией ритуксимабом и в 2,1 раза – в сравнении с терапией по другим протоколам при более высокой конечной эффективности, что привело к снижению экономических затрат. Это позволяет рекомендовать флюдарабин в качестве начальной терапии у всех первичных пациентов с ХЛЛ

Ключевые слова: В-ХЛЛ, флюдарабин, ритуксимаб, лейкеран, полихимиотерапия.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является гетерогенной группой неопластических лимфопролиферативных новообразований, различающихся по молекулярно-генетическим детерминантам и, как следствие, по клиническим проявлениям. В-ХЛЛ является наиболее частым видом лейкоза в странах Европы с частотой 4,4-5 на 100 000 населения, и редко встречается в странах азиатского региона. Согласно классификации опухолей гематопоэтических и лимфоидных тканей (ВОЗ, 2008), В-ХЛЛ является лимфомой из малых лимфоцитов [1], причем первичный очаг опухоли может возникнуть в любой лимфоидной области. Поэтому выделение форм В-ХЛЛ по первичной локализации потеряло свое значение. Причины, вызывающие развитие В-ХЛЛ, разнообразны, но большое значение придается воздействию длительной антигенной стимуляции с появлением в результате патологического лимфоидного клона. Хотя заболевание более часто проявляется у лиц в пожилом возрасте, около 20% пациентов заболевают в возрасте моложе 55 лет.

В-ХЛЛ характеризуется накоплением морфологически зрелых, но функционально неполноценных лимфоцитов в костном мозге, крови, лимфоузлах и других лимфоидных органах. W.Dameshek [2] считал В-ХЛЛ болезнью накопления иммунологически некомпетентных лимфоцитов с последующей супрессией нормального гемопоэза и нарушением функции других органов с развитием симптомов интоксикации, бактериальных инфекций и геморрагического синдрома, являющихся основными причинами летальности при ХЛЛ.

При В-ХЛЛ выявляются различные генетические aberrации, наиболее частыми из которых является делеция 13q14 (примерно в 1/3 случаев), 11q22-q23, трисомия 12. Важное значение имеет делеция 17q, при которой происходит утрата тумор-супрессор гена TP53; эти пациенты практически не отвечают на терапию как флюдарабином, так и пентостатином [3]. В целом хромосомные aberrации выявляются более чем в 80% случаев В-ХЛЛ.

За период 2005-2012 гг. гематологическим кабинетом УЗ «Гродненская областная клиническая больница» взято на учет 532 первичных пациентов с В-ХЛЛ. Среднегодовая первичная заболеваемость составила 5,0 на 100 000 из расчета всего населения области или 6,3 на 100 000 населения старше 19 лет. Пациентов в возрасте до 60 лет

было 138 (26,0%), старше 60 лет – 394 (74,0%); мужчин – 280 (52,6%), женщин – 252 (47,4%). Количество мужчин в возрасте до 60 лет составило 93 (67,1%), женщин – 45 (32,9%); в возрастной группе старше 60 лет количество мужчин составило 187 (47,3%), женщин – 207 (52,7%). В целом в популяции средний возраст мужчин при установлении диагноза составил 65,0 лет, женщин – 69,7 г.; средний возраст пациентов в популяции в целом составил 67,2 г. В возрастной группе старше 60 лет средний возраст при установлении диагноза составил для мужчин – 71,8 г., для женщин – 73,4 г.; в целом средний возраст в этой группе составил 72,7 г. Из взятых на учет в возрасте до 40 лет было 7 чел. Сочетание ХЛЛ с другими злокачественными новообразованиями (ЗН) выявлено в целом в 72 (13,5%) случаях. ЗН кожи – в 28, предстательной железы – в 7, органов дыхания – в 8, органов пищеварения – в 13, молочной железы – в 2, щитовидной железы – в 1, ЗН других локализаций – в 13 случаях. Следует отметить, что в группе пациентов моложе 60 лет ЗН выявлены в 8 (5,7%) случаях; в группе старше 60 лет – в 64 (16,2%); в этой же группе выявлено 8 (2,0%) случаев первично-множественных ЗН.

Данные по заболеваемости ХЛЛ приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Заболеваемость хроническим лимфолейкозом в Гродненской области с 2005 по 2012 гг.

Год взятия на учет	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Всего
Всего взято на учет	62	81	65	70	54	56	78	66	532
Мужчины (всего)	27	43	39	37	33	31	40	30	280
моложе 60 лет	7	8	19	12	12	10	12	13	93
Женщины (всего)	35	38	26	33	21	25	38	36	252
моложе 60 лет	1	10	4	6	6	5	7	6	45
Мужчины старше 60 лет	20	35	20	25	21	21	28	17	187
Женщины старше 60 лет	34	28	22	27	15	20	31	30	207
Живут на 31.12.2013:									
в группе старше 60 лет	9	23	16	29	21	23	47	38	206 (51,4%)
мужчины (всего)	2	10	5	14	11	12	20	13	87 (30,7%)
женщины (всего)	7	13	11	15	10	11	27	25	119 (46,3%)
в группе моложе 60 лет	-	12	12	12	13	11	17	18	95 (68,0%)
мужчины (всего)	-	5	9	7	11	8	10	12	62 (66,3%)
женщины (всего)	-	7	3	5	2	3	7	6	33 (71,7%)
ХТ: флюдарабин	-	-	2	4	3	-	4	17	30 чел.
ритуксимаб	-	-	1	2	-	3	2	6	14 чел.
лейкеран	1	-	-	4	1	4	9	7	26 чел.
другие схемы ХТ	-	2	2	2	3	11	13	14	47 чел.

Суммарная заболеваемость ХЛЛ мужчин и женщин, взятых на учет в 2005–2012 гг., в зависимости от возраста и данные по соотношению заболеваемости мужчин и женщин в разных возрастных группах (расчет соответственно количеству лиц обоих полов) приведены в таблице 2. Следует учитывать, что средняя продолжительность жизни составляла по Гродненской области в 2009 г. для мужчин – 64,7 г., для женщин – 76,4 г.; в 2012 г. – 66,6 г. и 77,4 г., соответственно, и часть мужчин не доживают до определенного возраста начала заболевания.

Таблица 2 - Суммарная заболеваемость хроническим лимфолейкозом взятых на учет мужчин и женщин с 2005 по 2012 гг.

Возраст (лет)	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-8	90-99
к-во мужчин в обл.	7230	79473	71718	38589	26306	9057	494
больных, к-во (%)	4(1,4)	20(7,2)	70(25)	76(27,2)	87(31)	21(7,5)	2(0,7)
на 100000 за 8 лет	0,55	2,5	9,8	19,7	33,0	23,0	40,0
к-во женщин в обл.	72732	83632	81319	56697	57133	28644	1977
больных, к-во (%)	3(1,3)	8(3,3)	34(13,2)	61(24,3)	102(40,5)	42(16,7)	2(0,7)
на 100000 за 8 лет	0,4	0,95	4,2	10,8	17,8	14,7	10,0
заболеваемость м:ж	1,34:1	2,65:1	2,34:1	1,83:1	1,85:1	1,56:1	4:1

Во всех возрастных группах летальность составила от основного заболевания 145 (27,2%), от других заболеваний и других причин – 86 (16,1%) чел.; общая летальность за период 2005–2012 гг. составила 231 (43,4%) чел. В возрастной группе моложе 60 лет в целом умерло мужчин – 31 (33,0%), женщин – 12 (26,6%); общая летальность в этой группе составила 43 (31,0%) чел. В возрастной группе старше 60 лет в целом умерло мужчин – 99 (53,2%), женщин – 89 (42,5%); общая летальность составила 188 (47,5%) от всех взятых на учет пациентов данной группы.

Всего взято на учет: 2005–2007, мужчины – 109, женщины – 99.

2005–2008, мужчины – 146, женщины – 132.

Данные по 5-летней и 4-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов с ХЛЛ, взятых на учет в 2005–2008 гг., приведены ниже (табл. 3).

Таблица 3 - Общая выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом взятых на учет с 2005 по 2012 гг.

5-летняя ОВ	муж 33 (из 109)–30,3%	жен 41(из 99)–41,4%
5-летняя ОВ в целом	74 (из 208) – 35,6%	
4-летняя ОВ	муж 53 (из 146)–36,3%	жен 60 (из 132)–45,5%
4-летняя выживаемость в целом	113 (из 278) –40,0%	
Группа моложе 60 лет:	мужчины – 34/46	женщины – 15/21
5-летняя ОВ	муж 15 (из 34)–44,1%	жен 10 (из 15)–66,6%
5-летняя ОВ в целом	25 (из 49) – 51%	
4-летняя ОВ	муж 21 (из 46)–45,7%	жен 15 (из 21) – 71,4%
4-летняя ОВ в целом	35 (из 67) – 53,7%	
Группа старше 60 лет:	мужчины – 75/100	женщины – 84/111
5-летняя ОВ	муж 18(из 75)–24,3%	жен 31 (из 84)–37,0%
5-летняя ОВ в целом	49 (из 159) – 30,9%	
4-летняя ОВ	муж 32 (из 100)–32%	жен 45 (из 111)– 40,5%
4-летняя ОВ в целом	77 (из 211) – 36,5%	

С 2007 г. в клиническую практику был внедрен флюдарабин, с 2008 – ритуксимаб, что позволило применять новые протоколы химиотерапии (ХТ). В живых на 31.12.2012 г. состоит 301 пациент (56,6% от всех взятых на учет), из них получали ХТ по различным протоколам 109 чел.; 192 чел. по различным причинам ХТ не получали. Количество умерших в 2005–2012 гг. составило 231 чел. Из них лечились по различным протоколам 109 чел.; не получали ХТ по разным причинам 122.

Результаты с учетом варианта терапии пациентов с ХЛЛ, взятых на учет в 2005–2012 гг., приведены ниже (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от проводимой терапии

	Флюдарабин	Ритуксимаб	Лейкеран	Другие схемы ХТ
К-во пациентов всего:	44	9	71	94
мужчины	31	4	32	54
женщины	13	5	39	40
Средний возраст (лет)	55,3(36–75)	57,5(37–72)	68,8(43–86)	61,9(40–83)
мужчины	55,7(40–75)	50,5(37–59)	66,5(43–77)	59,6(40–80)
женщины	53,5(36–63)	63,0(49–72)	72,2(51–86)	65,0(52–83)
мужчины > 60 лет	7(15,9%)	–	23(32,4%)	34(36,2%)
мужчины < 60 лет	24(54,5%)	4(44,4%)	8(11,3%)	20(21,3%)
женщины > 60 лет	3(7,1%)	4(44,4%)	38(53,5%)	27(28,7%)
женщины < 60 лет	10(22,5%)	1(11,2%)	2(2,8%)	13(13,8%)
К-во курсов ХТ:	145	38	постоянно	645
на 1-го больного	3,3	4,2	6,9	
Стадия А	1	–	38	4
Стадия В	37	5	30	74
Стадия С	6	4	3	16
Стадия «В+С»	43	9	33	90
5-летняя ОВ «В+С»	20(46,5%)	1(11,1%)	7(21,2%)	20(22,2%)
мужчины > 60 лет	3	–	2	4
мужчины < 60 лет	11	1	–	3
женщины > 60 лет	1	–	5	10
женщины < 60 лет	5	–	–	3
4-летняя ОВ «В+С»	24(55,8%)	1(11,1%)	9(27,3%)	28(31,1%)
мужчины > 60 лет	3	–	2	6
мужчины < 60 лет	13	–	2	8
женщины > 60 лет	2	1	5	11
женщины < 60 лет	6	–	–	3

Данные по группе умерших пациентов, по различным причинам не получавших цитостатическую терапию, приведены ниже (таблица 5)

Таблица 5 - Сведения об умерших пациентах, не получивших цитостатическую терапию

Количество пациентов	мужчины – 68	женщины – 54
Средний возраст	мужчины – 72,5 г.	женщины – 75,3
средний возраст в обеих группах	73,7 г.	
средний возраст в группе < 60 лет	мужчины – 53,7 г.	женщины – 49 лет (1 больная)
средний возраст в группе > 60 лет	мужчины – 75,7 г.	женщины – 75,8 г.
Общая выживаемость (ОВ)	мужчины – 16,4 мес.	женщины – 20,6 мес.
ОВ в обеих группах	18,2 мес.	
ОВ в группе < 60 лет	мужчины – 26,3	женщины – 75,0 мес. (1 больная)
ОВ в группе > 60 лет	мужчины – 14,5 мес.	женщины – 19,6 мес.

Следует отметить, что в группе умерших пациентов, получавших цитостатическую терапию, ОВ при терапии флюдарабином составила 36,7 мес., ритуксимабом – 23,0 мес., лейкераном – 24,8 мес., по другим протоколам ПХТ – 31,6 мес.

Результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Заболеваемость ХЛЛ невысока в возрасте 30–49 лет: данные пациенты составляют всего 6,5% от общего количества больных. Среди пациентов с ХЛЛ не выявлено лиц моложе 30 лет.

2. В возрасте 30–59 лет заболеваемость ХЛЛ составляет 26,1%, что согласуется с литературными данными. Высокая заболеваемость выявлена в возрастной группе 60–89 лет – 389 случаев (73,1%) от всех первичных пациентов с ХЛЛ.

3. Выявлено преобладание заболеваемости среди мужчин в сравнении с женщинами во всех возрастных группах.

4. Выявлена высокая частота сочетания ХЛЛ со злокачественными новообразованиями других локализаций – 13,5% случаев (в группе старше 60 лет – в 16,2% случаев), что говорит о дефекте иммунологического надзора при ХЛЛ.

5. При сравнении эффективности различных схем ПХТ выявлена более низкая эффективность терапии лейкераном и ПХТ по сравнению с результатами терапии флюдарабином и ПХТ по другим протоколам. Сделать выводы по эффективности терапии только ритуксимабом невозможно из-за малого количества пациентов в данной группе.

6. Выявлена более высокая выживаемость при терапии флюдарабином в сравнении с результатами терапии

по другим протоколам (лейкеран, СНОР, СНОР-Bleo).

7. Включение в протоколы лечения флюдарабина позволило в 1,3 раза уменьшить количество курсов терапии в сравнении с терапией ритуксимабом и в 2,1 раза – в сравнении с терапией по другим протоколам ХТ при более высокой конечной эффективности, что привело к снижению экономических затрат. Это позволяет рекомендовать проведение ХТ на основе флюдарабина в качестве начальной терапии у всех первичных пациентов с ХЛЛ.

8. Для прогностических целей и выбора схемы ПХТ в связи с гетерогенностью заболевания и разным ответом на ПХТ с целью выявления хромосомных aberrаций необходимо в план обследования первичных пациентов с ХЛЛ внедрять методики молекулярно-генетического мониторинга.

References

1. Swerdlow, S.H., Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). / S.H. Swerdlow, [et al] // International Agency for Research of Cancer – Lyon: France, 2008.- P. 285.
2. Dameshek, W. Chronic lymphocytic leukemia – an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes / W. Dameshek // Blood, 1967. – V.29. – P. 566-584.
3. Dohner H., Fischer K., Bentz M., et al. p53 gene deletion predict for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemia/ H. Dohner [et al] // Blood. - 1995. – V.85. – P. 1580-1589.

MORBIDITY AND THE RESULTS OF THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AMONG ADULT POPULATION OF GRODNO REGION IN 2005-2012

Zukhovitskaya E.V.¹, Fiyas A.T.¹, Selilo Yu.N.²

¹Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

²Health Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

The article gives data on B-cell chronic lymphatic leukemia (B-CLL) morbidity among adult population of Grodno Region in 2005-2012. The dependence of the results of therapy according to various chemotherapy protocols on age, sex and the disease stage has been analyzed. Higher effect of therapy with Fludarabine in primary B-CLL patients has been revealed in comparison with Leukeran therapy, Rituximab monotherapy and polychemotherapy according to other protocols in the compared patient groups. A higher survival rate has been detected in Fludarabine therapy compared to the results of therapy according to other protocols. Inclusion of Fludarabine into the treatment protocols allowed to reduce the number of therapy courses in 1.3 times in comparison with Rituximab therapy, and in 2.1 times – in comparison with treatment according to other protocols under higher final efficacy, which led to the reduction of economic costs. This allows to recommend Fludarabine as a primary therapy in all primary CLL patients.

Key words: B-CLL, Fludarabine, Rituximab, Leukeran, polychemotherapy.

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@yandex.ru

Поступила 16.10.2013