

УДК: 616-066: 612.67

## Эпидемиологическая ситуация развития хронического лимфолейкоза у лиц старших возрастных групп в Северо-Западном федеральном округе

<sup>1</sup> Алексеев Сергей Михайлович

<sup>2</sup> Полторацкий Артем Николаевич

<sup>3</sup> Акимов Игорь Камоевич

<sup>1</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России

<sup>2</sup> НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

<sup>3</sup> ПСПБГМУ имени академика И.П. Павлова

**Резюме.** За последние годы увеличение продолжительности жизни, нарастание количества людей старшего возраста в обществе, улучшение методов диагностики онкологических заболеваний, что обусловило рост количества людей старших возрастных групп, у которых выявляются гемобластозы. В статье показано, что среди пациентов старших возрастных групп преобладают хронические формы гемобластозов, причём среди пациентов старше 60 лет преобладает хронический лимфолейкоз. Эта форма гемобластозов занимает третье место по распространённости всех форм гемобластозов в Северо-Западном Федеральном округе. В рамках данного исследования эти факторы обусловили выбор хронического лимфолейкоза как основного заболевания для дальнейшего изучения особенностей пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих этой формой гемобластоза, с целью оптимизации тактики ведения таких больных.

**Ключевые слова:** химиотерапия, пожилой и старческий возраст, онкогематология, хронический лимфолейкоз.

## EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN OLDER AGE GROUPS IN THE NORTH-WEST FEDERAL DISTRICT

<sup>1</sup> Alekseyev Sergey Mikhailovich

<sup>2</sup> Poltoratsky Artem Nikolaevich

<sup>3</sup> Akimov Igor Amoebic

<sup>1</sup> Research Institute of Oncology. N. N. Petrov Russian Ministry Of Health

<sup>2</sup> Research Institute of Oncology. N. N. Petrov Russian Ministry Of Health

<sup>3</sup> SPBSMU named after academician I. P. Pavlov

**Summary.** In recent years, the increase in life expectancy, the increase in the number of older people in society, the improvement of methods of diagnosis of cancer, which led to an increase in the number of people of older age groups who are diagnosed with hemoblastosis. The article shows that chronic forms of hemoblastosis predominate among patients of older age groups, and chronic lymphocytic leukemia prevails among patients older than 60 years. This form of hemoblastosis ranks third in the prevalence of all forms of hemoblastosis in the northwestern Federal district. In this study, these factors led to the choice of chronic lymphocytic leukemia as the main disease for further study of the characteristics of elderly and senile patients suffering from this form of hemoblastosis, in order to optimize the tactics of management of such patients.

**Key words:** chemotherapy, elderly and senile age, oncohematology, chronic lymphocytic leukemia.

**Введение.** Имеется ряд данных по взаимосвязи между старением и развитием онкологических заболеваний [1,2]. За последние годы увеличение продолжительности жизни, нарастание количества людей пожилого и старческого возраста в обществе, улучшение методов диагностики онкологических заболеваний, вкуче с рядом других факторов, обусловило

рост количества людей старших возрастных групп, у которых выявляются гемобластозы [2,3].

Среди системных форм гемобластозов самая наиболее часто встречающаяся форма у взрослых – это хронический лимфолейкоз, более 30% [4]. Его частота непосредственно связана с возрастом, так, у лиц старше 80 лет она в 7,5 раз превышает распространённость среди лиц младше указанного возраста. Так, согласно данным ряда клинико-эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространённость хронического лимфолейкоза реже и медиана возраста на момент выявления заболевания меньше, чем в зарубежных странах, что непосредственно связано с меньшей продолжительностью жизни российского населения [3,4].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении опухолей лимфатической системы, в настоящее время хронический лимфолейкоз до сих пор не излечим [5,6]. При выборе тактики лечения подразделение на группы больных с хроническим лимфолейкозом сориентировано не только на оценку соматического статуса, но в большей степени на возраст, так, у пациентов старческого возраста тип лечения сводится к паллиативной помощи [7].

Ведущим методом лечения хронического лимфолейкоза в настоящее время остается химиотерапия. В то же время, возможности применения химиотерапии у лиц пожилого и старческого возраста зачастую бывают ограничены в связи с ее токсичностью, с одной стороны, и наличием сопутствующей патологии и общим состоянием пожилых и старых пациентов, с другой стороны. Совершенствование химиотерапии идет как по пути повышения ее эффективности, так и снижения токсичности [5,8].

Изучению характера осложнений химиотерапии хронического лимфолейкоза, разработке методам его профилактики в научных

исследованиях уделяется довольно большое внимание [8]. Вместе с тем, основная масса этих исследований направлена на изучение токсичности химиопрепаратов, и не всегда затрагивает вопросы течения сопутствующей соматической патологии у онкологических больных [7,8]. Кроме того, далеко не во всех работах анализируются возрастные отличия в частоте и характере осложнений [1,9]. Нередко высказывается мнения о наличии противопоказаний к химиотерапии в связи с высоким возрастом пациентов [10].

Изложенное выше требует разработки унифицированных подходов к прогнозированию рисков химиотерпии у больных хроническим лимфолейкозом пожилого и старческого возраста, определения показаний и противопоказаний к этому методу лечения с учетом современных подходов в онкогеронтологии, разработке методов раннего выявления осложнений.

Таким образом, одной из актуальных проблем современной онкогематологии является индивидуализация выбора тактики ведения, которая будет способствовать обеспечению безопасности и улучшению результатов лечения больных хроническим лимфолейкозом старших возрастных групп.

**Цель исследования.** Изучить эпидемиологическую ситуацию развития хронического лимфолейкоза у лиц старших возрастных групп в Северо-Западном федеральном округе.

**Материал и методы.**

В проведенном исследовании мы определяли эпидемиологическую ситуацию в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), которая оценивалась посредством вычисления стандартизированных показателей заболеваемости гемобластозами.

Динамика заболеваемости гемобластозом оценивалась путем вычисления темпов прироста показателей. Для расчета показателей заболеваемости использовались данные Центра государственной статистики СЗФО о годовой численности взрослого населения (старше 18 лет) за 2010–2014 годы, которая составляла 1610 тыс., 1607 тыс., 1605 тыс. и 1621 тыс. человек соответственно.

Для статистической обработки результатов исследования использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента. Разность показателей является достоверной при  $t \geq 2$ , в этом случае  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение.**

### **Клиническая эпидемиология гемобластозов у лиц разного возраста по Северо-Западному Федеральному округу**

Заболевания, объединенные в группу гемобластозов, входят в число наиболее распространенных форм опухолей. Среди злокачественных новообразований гемобластозы занимают особое место, что связано с высокой чувствительностью системы крови к различным воздействиям окружающей среды, в связи с чем онкогематологические заболевания считаются индикаторными болезнями экологического неблагополучия.

В среднем в СЗФО в 2013 г. ежедневно регистрировали 1180 новых случаев злокачественных новообразований. В том числе: 180 случаев рака трахеи, бронхов, легкого; 140 случая рака желудка; 138 случаев новообразований кожи, включая меланому; 111 случаев рака женской молочной железы; 65 случая злокачественных опухолей ободочной кишки; 53 случая рака прямой кишки; 52 случая гемобластога; 39 случаев рака тела матки; 35 случаев рака поджелудочной железы; 32 случая рака шейки матки; 32 случая рака почки.

На основании изучения динамики показателей заболеваемости гемобластозами населения были рассчитаны прогностические показатели заболеваемости на ближайшее десятилетие (рис. 1). В основе модели находились временные факторы, показатели заболеваемости, уровень загрязнения окружающей среды, и она состояла из системы уравнений, которые описывали особенности по нозологическим формам, территориальным зонам с различной экологической нагрузкой и различным уровнем заболеваемости.

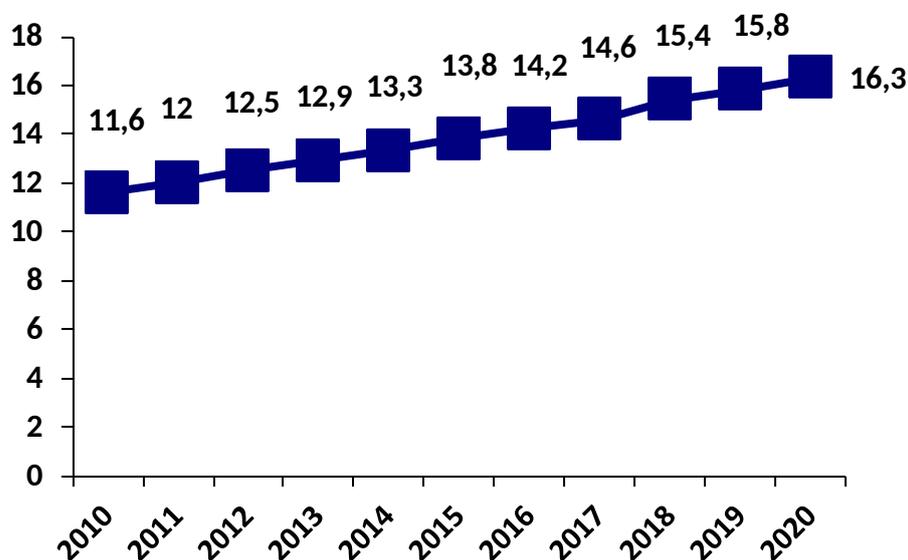


Рис. 1. Прогноз заболеваемости гемобластозами в СЗФО до 2020 года

Гемобластозы являются составной частью онкологической заболеваемости и их характеристики не могут существенно меняться в отдельности. Исходя из этого, суждения о влиянии индуцирующих факторов на уровень заболеваемости гемобластозами, должно основываться не только на динамике интенсивных показателей, но и на том, насколько эти факторы изменили характерный порядок онкологической заболеваемости в данном регионе.

Анализируя полученные данные динамики загрязнения атмосферного воздуха по городам Северо-Западного федерального округа

необходимо отметить, что степень загрязнения атмосферы зависит от количества выбросов вредных веществ и их химического состава, от высоты, на которой осуществляется выброс и от климатических условий, определяющих перенос, рассеивание и превращение выброшенных веществ.

В течение изучаемого периода (2010-2013 гг.) отмечено изменение уровня показателей, с периодами подъемов и спадов, как по заболеваемости, так и по загрязнению атмосферного воздуха в различных районах округа.

В данной работе оценка динамики загрязнений проводилась с использованием временных рядов, коэффициента корреляции.

Динамика уровня загрязнения окружающей среды в районах округа указывает на достоверный ( $p < 0,05$ ) рост таких показателей, как. оксид азота ( $r=0,84$ ), оксид углерода ( $r=0,7$ ), сероводород ( $r=0,71$ ), диоксид азота ( $r=0,95$ ), формальдегид ( $r=0,86$ ), что свидетельствует о действии на организм человека комплекса неблагоприятных факторов.

Проведенный в работе корреляционный анализ не выявил связи заболеваемости гемобластозами ни с одним из веществ, что указывает на то, что на человека оказывает действие комплекс факторов, разделить действие которых и оценить вклад каждого из них достаточно сложно, поэтому для оценки степени взаимосвязанности этих показателей был использован суммарный показатель загрязнения атмосферы веществами, способными оказывать специфическое действие на формирование заболеваний крови.

Эпидемиологическая ситуация в Северо-Западном федеральном округе оценивалась посредством вычисления стандартизированных показателей заболеваемости гемобластозами (Двойрин В. В., 1975, Журавлева К. И., 1981). Динамика заболеваемости гемобластом

оценивалась путем вычисления темпов прироста показателей (Яблочник А.Л., 1976).

Для расчета показателей заболеваемости использовались данные Центра государственной статистики СЗФО о годовой численности взрослого населения (старше 18 лет) за 2010–2014 годы, которая составляла 1610 тыс., 1607 тыс., 1605 тыс. и 1621 тыс. человек соответственно.

В среднем за 4-летний период наибольший удельный вес среди гемобластозов имели лимфомы — 417 больных (40,2 %) и ЛГМ — 237 больных (21,1 %), на третьем месте среди гемобластозов находился хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ) — 118 случаев (10,7 %), затем следуют множественная миелома (ММ) и острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ) — 69 и 61 больных (6,4 и 5,6 %). Реже всего встречались острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 42 человек (4,0 %), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — 37 (3,6 %), идиопатический миелофиброз (ИМФ) — 40 (3,8 %), истинная полицитемия (ИП) — 48 (4,6 %) (рис. 2).

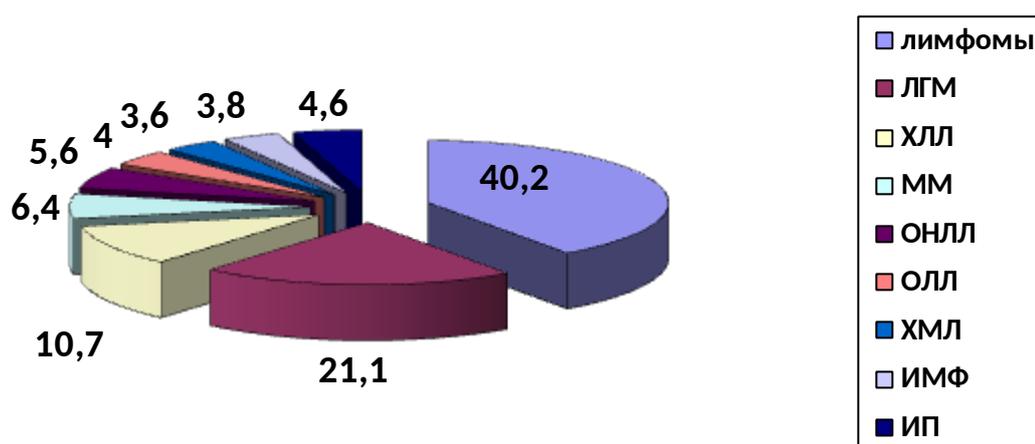


Рис. 2. Структура гемобластозов за рассматриваемый период в СЗФО (в % к итогу)

Таким образом, заболеваемость гемобластозами в СЗФО имеет ряд закономерностей: относительно низкий уровень, неравномерность распространения, запрограммированная структура, выраженная синхронная связь с общей онкологической заболеваемостью.

Наряду со снижением доли острых лейкозов с возрастом, отмечается рост хронических лейкозов. Если в молодом возрасте они встречаются редко (25 % в группе до 20 лет), то в старших возрастных группах (старше 30 лет) хронические лейкозы занимают в структуре более 50%.

При изучении возрастной структуры заболеваемости в целом в группе гемобластозов отмечено, что в возрасте до 20 лет преобладали острые лейкозы - 67%, лимфогранулематоз составил 21%, в возрасте от 20 до 40 лет лидирующее положение также занимают острые лейкозы и лимфогранулематоз, но в меньшем проценте случаев (37% и 27% соответственно), в этой подгруппе отмечено повышение доли хронического миелолейкоза до 17%; в возрасте 40-60 лет наблюдается дальнейшее снижение доли острых лейкозов до 23%, лимфогранулематоза до 5% и регистрируется повышение числа неход-жкинских лимфом до 16%, а также множественной миеломы (14%), хронического лимфолейкоза (11%) и эритремии (11%). Наиболее высокие показатели заболеваемости гемобластозами определяются в возрасте старше 60 лет (2,47 на 100 тыс населения), при этом в структуре преобладает хронический лимфолейкоз (24%), тогда как острые лейкозы составляют 16%, неходжкинские злокачественные лимфомы - 15% и множественная миелома - 15% (рис.3).

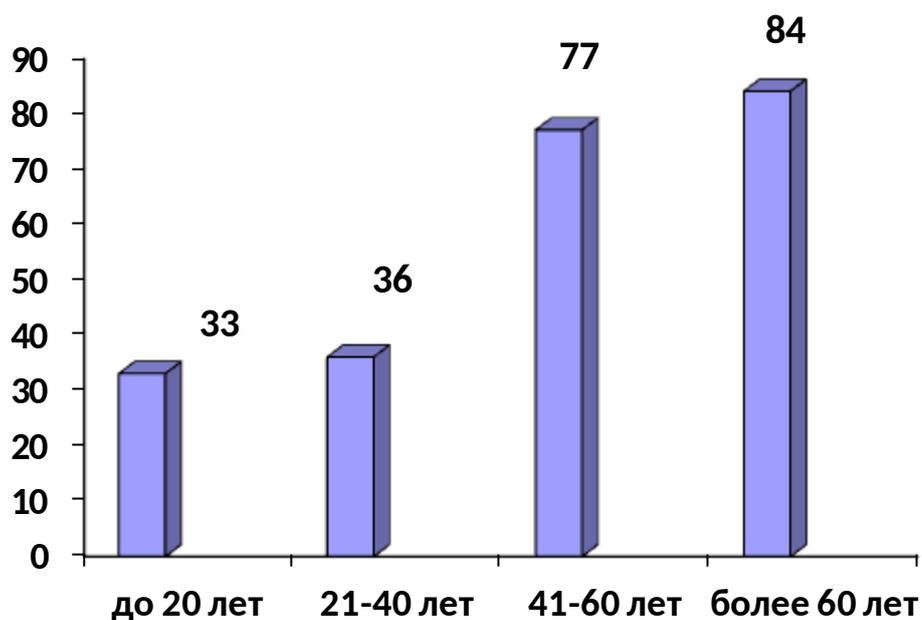


Рис. 3. Распределение частоты распространения хронических лейкозов среди различных возрастных групп ( в %)

При изучении динамики заболеваемости гемобластозами нами были выявлены следующие данные: за рассматриваемый период общая заболеваемость гемобластозами возросла — с 18,7 до 23,6 случаев на 100 000 населения. Максимальный подъем заболеваемости гемобластозами в СЗФО зарегистрирован в 2013 году и составил 26,5 случая на 100 000 человек населения.

Анализ позволил выявить устойчивую тенденцию к росту заболеваемости большинства гемобластозов. Наиболее высокие значения абсолютного прироста (+3,14) наблюдались у больных лимфомами. Отмеченная тенденция постепенного роста заболеваемости также характерна для ИП, ХЛЛ, ММ и ЛГМ, при которых абсолютный прирост составил от +0,44 до +0,93.

Таким образом, среди пациентов старших возрастных групп преобладают хронические формы гемобластозов, причём среди пациентов старше 60 лет преобладает хронический лимфолейкоз. Эта форма

гемобластозов занимает третье место по распространённости всех форм гемобластозов в Северо-Западном Федеральном округе. В рамках данного исследования эти факторы обусловили выбор хронического лимфолейкоза как основного заболевания для дальнейшего изучения особенностей пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих этой формой гемобластоза, с целью оптимизации тактики ведения таких больных.

### **Выводы**

Среди пациентов старших возрастных групп преобладают хронические формы гемобластозов, причём среди пациентов старше 60 лет преобладает хронический лимфолейкоз. Эта форма гемобластозов занимает третье место по распространённости всех форм гемобластозов в Северо-Западном Федеральном округе.

### **Список литературы**

1. Никитин Е.А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012). Клиническая онкогематология. 2013; 6: 99-109.
2. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2013; 3: 79-82.
3. Goede V. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. Haematologica. 2014; 99: 1095-1100.
4. Byrd J.C. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 32-42.

5. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):137-146.
6. Fischer M. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3209-3216.
7. Takizawa J. Chronic lymphocytic leukemia: pathophysiology and current therapy. *Rinsho Ketsueki.* 2017; 58(5):471-479.
8. Eichhorst B. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of The CLL10 Trial, an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG). *Blood.* 2013; 122: 526.
9. Seiffert M. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2012; 53: 1023-1031.
10. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol.* 2016; 91(3): 330-40.

### **References.**

1. Nikitin E.A. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo limfolejkoza (versiya 2012). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013; 6: 99-109.
2. Prashchayeu K.I., Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.YU., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivcunov A.N. Osobennosti klinicheskogo osmotra pacienta pozhilogo i starcheskogo vozrasta [The features

of clinical examination of elderly and senile patients]. Uspekhi gerontologii. 2013; 3: 79-82.

3. Goede V. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. Haematologica. 2014; 99: 1095-1100.

4. Byrd J.C. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 32-42.

5. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):137-146.

6. Fischer M. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3209-3216.

7. Takizawa J. Chronic lymphocytic leukemia: pathophysiology and current therapy. Rinsho Ketsueki. 2017; 58(5):471-479.

8. Eichhorst B. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of The CLL10 Trial, an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG). Blood. 2013; 122: 526.

9. Seiffert M. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma. 2012; 53: 1023-1031.

10. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. Am J Hematol. 2016; 91(3): 330-40.