

Эпидемиология смертности от острого лейкоза у детей Челябинской области за период с 1982 по 2002 гг.

Е. Ю. Шаталова

Детский Онкогематологический Центр (ОГЦ), Челябинская областная детская клиническая больница (ЧОДКБ)

Резюме

В современной онкологии большое значение имеют эпидемиологические методы исследования. Новаторская стратегия по внедрению международных стандартов терапии острых лейкозов у детей Челябинской области с начала 90-х годов, позволила значительно повысить эффективность лечения пациентов. В работе представлены результаты ретроспективного изучения показателей смертности у 272 детей в возрасте от 0 до 14 лет с острым лейкозом на территории Челябинской области за двадцатилетний период (с 1982 по 2002 гг.) и по десятилетиям, выделены их демографические особенности. Рассчитана выживаемость пациентов с острым лейкозом после начала протокольного лечения.

Ключевые слова: смертность, острый лейкоз, выживаемость, дети.

Онкологические заболевания занимают 2-е место в структуре детской смертности после травм и несчастных случаев, а среди детей старше 5 лет — 1 место [21]. В 2000 году в целом по Российской Федерации от злокачественных новообразований умерло 1329 детей и 833 подростка [3]. По данным Шаманской Т. В. и соавт. (2005) в структуре смертности от злокачественных новообразований детей и подростков наибольший удельный вес составляют гемобластозы — 42%.

Острые лейкозы (ОЛ) у детей занимают ведущее место в структуре онкологических заболеваний детского возраста, составляя 30-40% от всех злокачественных заболеваний, из которых на острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) приходится 80%, на острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛ) — 15-17% [1,6].

Заболеваемость острыми лейкозами у детей на территории Челябинской области (ЧО) составляет 3,7 на 100 000 детей [5], что соответствует средним российским показателям — 3,2 на 100 000 детей. Пик заболеваемости ОЛ приходится на возраст 2-5 лет [4].

По данным отечественных авторов максимальный показатель смертности от острого лейкоза (оба пола) зарегистрирован в возрастной группе 0-4 лет и равен 2,2 на 100 000 детского населения. Колебания стандартизованного показателя смертности от лейкоза у детей ЧО составили от 0,74 в 1997 г. до 1,8 в 1999 г. на 100 000 детей [17]. За последние 20 лет произошло

значительное улучшение результатов выживаемости у детей с ОЛЛ. Если в 70-80-е годы в результате применения стандартных схем лечения 5-летняя выживаемость пациентов в нашей стране не превышала 20%, то после внедрения в 90-х годах интенсивных программ химиотерапии, таких как протокол ALL-BFM-90m, ее показатели значительно возросли, и 5-и летняя безрецидивная выживаемость при ОЛЛ составила 70-75%, при ОНЛ — 40-50% [5, 7, 9, 11, 14].

Учитывая вышеизложенное, расчет показателей смертности от лейкозов у детей за несколько десятков лет является надежным инструментом для совершенствования специализированной помощи детям, основой для адекватного планирования работы онкогематологической службы, в том числе на региональном уровне [5, 13, 18].

Цель. Изучить особенности динамики показателей смертности от острых лейкозов у детей после внедрения протокольного лечения с 1992 года.

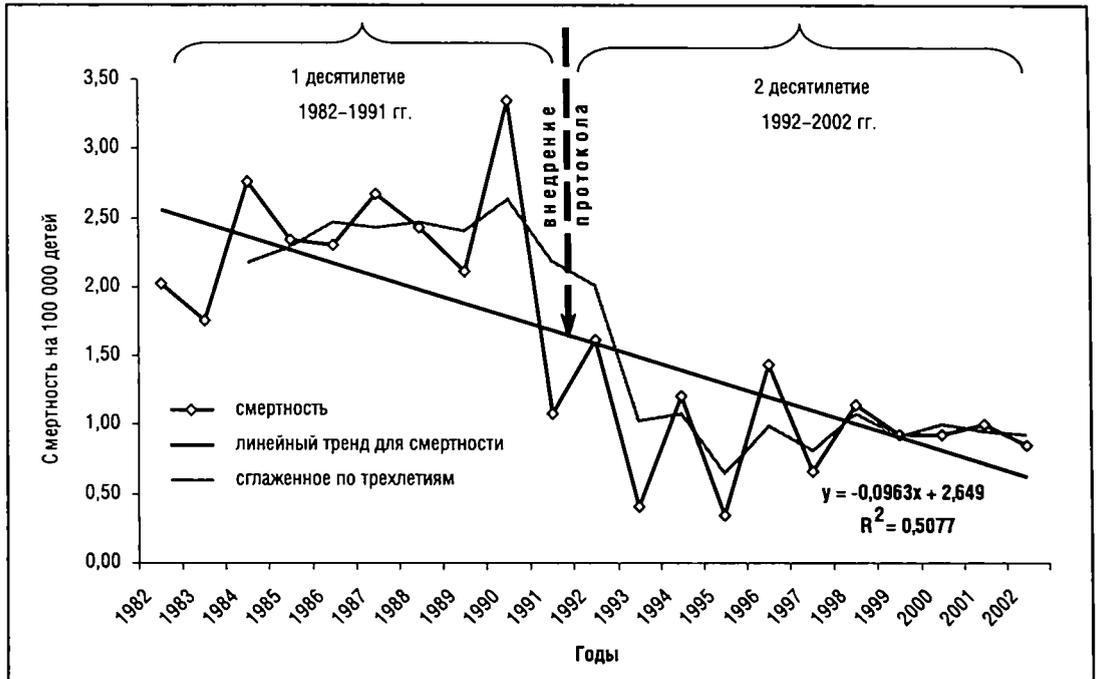
Материалы и методы исследования

Объектом исследования служила когорта детского населения Челябинской области в возрасте от 0-14 лет (1970-2001 г.р.), проживавшая на этой территории с момента постановки диагноза острый лейкоз до момента смерти (только от вышеуказанного заболевания). Пациенты получали лечение на базе ОГЦ ЧОДКБ с 1982-2002 гг.

С 1992 года для лечения детей с ОЛ на базе ОГЦ ЧОДКБ впервые внедрены общепризнанные международные протоколы группы BFM (ALL-BFM-90m, AML-BFM-93). Поэтому, все рассчитанные нами показатели смертности де-

Шаталова Елена Юрьевна — аспирант кафедры детских болезней №2 ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия РФ», Детский онкогематологический центр ЧОДКБ, врач.

Рисунок 1. Динамика средних показателей смертности от острых лейкозов у детей ЧО в возрасте от 0-14 лет за период с 1982 по 2002 гг. (по десятилетиям)



тей от ОЛ были разделены на два временных интервала: с 1982 по 1991 гг. (1 десятилетие) и с 1992 по 2002 гг. (2 десятилетие).

Источником данных служила информация, полученная путем выкопировки из стандартной учетной документации лечебно-профилактических учреждений и Областного комитета Государственной статистики г. Челябинска. Численность детского населения Челябинской области в возрастном периоде от 0-14 лет колебалась от 800 700 человек в 1982 г. до 580 700 в 2002 г.

Стратификация по возрастным периодам проводилась на основе стандартных для подобных исследований возрастных группировок па-

циентов [20]: менее 1 года; 1-4 года; 5-9 лет; 10-14 лет. Интенсивные показатели заболеваемости и смертности: «грубые» и средние, рассчитывались на 100 000 детского населения соответствующего пола и возраста [2]. «Грубые» показатели смертности (ГПС) рассчитывались по формуле:

$$См_j = (Сл_j / Нас_j) * 100\ 000,$$

где $См_j$ — смертность за изучаемый год j в определенной возрастной категории;

$Сл_j$ — количество новых случаев смерти за год j в этой возрастной группе;

$Нас_j$ — среднегодовая численность населения этой возрастной группы за год j : (число населения на 1 января данного года + число населения на 1 января следующего года определенной территории)/2.

Аналогичным образом рассчитывались и «грубые» показатели заболеваемости (ГПЗ). Стандартизованные показатели смертности по мировой популяции [20] вычислялись по формуле:

$$СтСм = [(Гр_0 * 2,4) + (Гр_1 * 9,6) + (Гр_2 * 10) + (Гр_3 * 9)] / 31,$$

где $СтСм$ — стандартизованная смертность в возрасте 0-14 лет;

$Гр_0$ — смертность в возрастной группе менее 1 года;

$Гр_1$ — смертность в возрастной группе 1-4 лет;

Рисунок 2. Среднегодовое количество случаев смерти от ОЛ у детей ЧО (оба пола) за периоды с 1982 по 1991 гг. и с 1992 по 2002 гг.

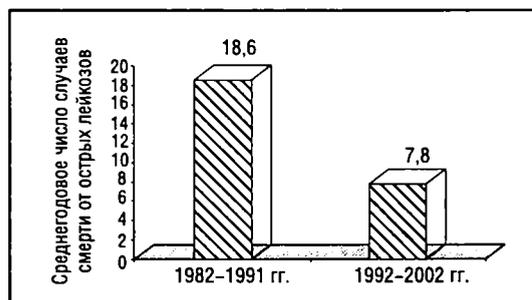
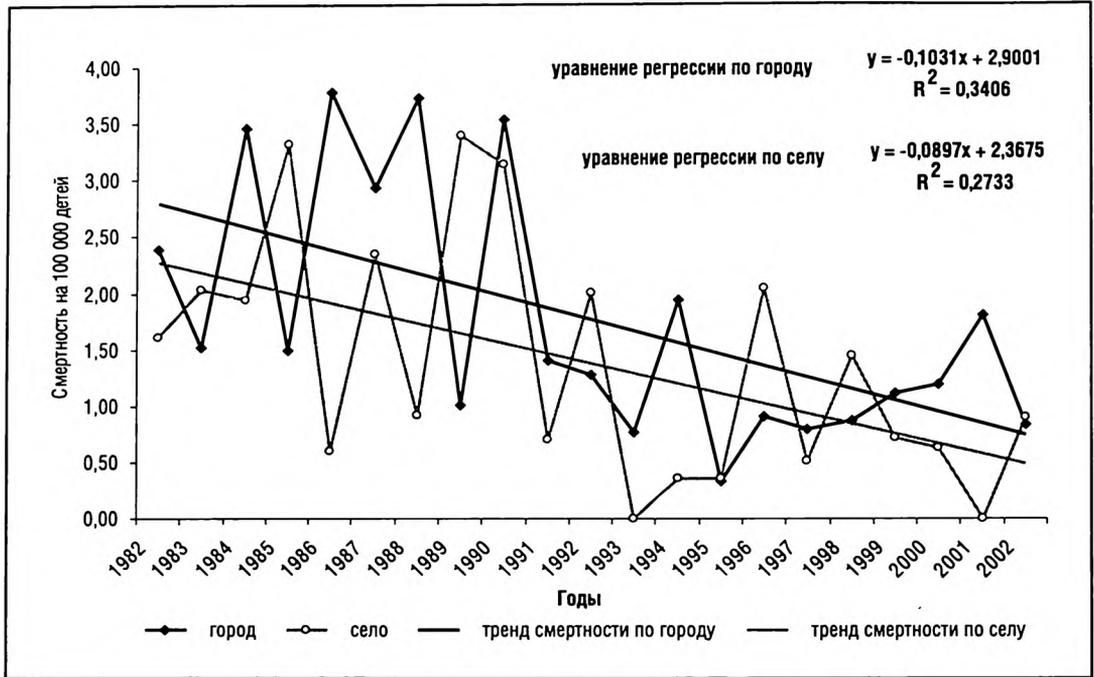


Рисунок 3. Динамика среднего уровня смертности от ОЛ у детей ЧО в зависимости от места проживания за период с 1982 по 2002 гг.

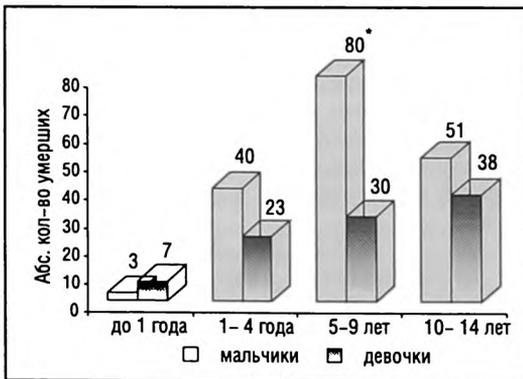


Гр₂ — смертность в возрастной группе 5-9 лет;

Гр₃ — смертность в возрастной группе 10-14 лет; при этом — 2,4; 9,6; 10; 9 и 31 — специальные демографические коэффициенты, соответствующие доле отдельных возрастных групп в составе мировой популяции детей в возрасте от 0 до 14 лет.

Тренды смертности и заболеваемости построены методом регрессионного анализа. Рас-

Рисунок 4. Половозрастная структура умерших от ОЛ у детей ЧО в возрасте 0-14 лет с 1982 по 2002 гг.



Примечание. * — статистически достоверная разница между количеством умерших детей в зависимости от пола.

чет показателей смертности, статистическая обработка проводилась стандартными средствами Microsoft Excel 2003. При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался непараметрический критерий χ^2 для четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Выживаемость детей с ОЛ оценивалась по методу Kaplan — Meier, а достоверность различий между сравниваемыми показателями — по Log-rank тесту. Прогностический индекс при ОЛ рассчитывался как число умерших, разделенное на число новых случаев заболевания (хороший прогноз заболевания при ПИ < 0,3; плохой прогноз — при ПИ > 0,5) [17].

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 1982-2002 гг. в ЧО было зарегистрировано 272 летальных исхода у детей с острым лейкозом в возрасте от 0-14 лет (средний возраст умерших — 7 лет 8 месяцев; медиана 7 лет 11 мес), из них 174 мальчика и 98 девочек, т.е. соотношение по полу (м : д) составило 1,78 : 1.

На основании полученных данных были рассчитаны СПС за двадцатилетний период (рис. 1), которые варьировали от 0,35 до 3,35

Таблица 1. Интенсивные показатели смертности детей ЧО от острых лейкозов в возрасте от 0 — 14 лет за период с 1982 по 2002 гг.

Показатели смертности	1 десятилетие (1982-1991 гг.)	2 десятилетие (1992-2002 гг.)	Весь период (1982-2002 гг.)
«Грубый» показатель 95 % ДИ	2,58 (2,25-2,93)	1,28 (0,93-1,63)	1,96 1,53-2,28
Средний показатель 95 % ДИ	2,28 (1,85-2,72)	0,96 (0,70-1,22)	1,59 (1,21-1,97)

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей и трендов смертности от ОЛ у детей ЧО после начала лечения по протоколам с 1992 года

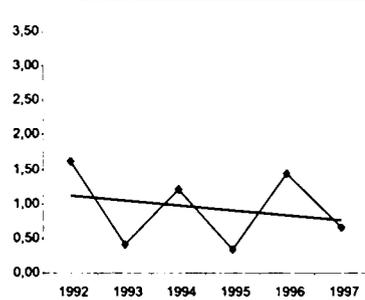
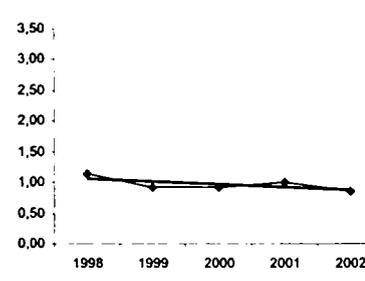
Годы	Уравнение регрессии	Козф. детерминации	График
1992-1997	$y = -0,0722x + 1,1996$	0,0614	
1998-2002	$y = -0,0484x + 1,1176$	0,5135	

Таблица 3. Показатели смертности детей ЧО от острых лейкозов в зависимости от возрастных категорий за период с 1982 г. по 2002 г.

Возрастные категории	Показатели смертности на 100 000 детей	
	«грубый»	средний
До 1 года	1,28	1,23
1-4 года	1,87	1,59
5-9 лет	2,32	1,56
10-14 лет	1,8	1,67

(в 1995 и 1990 гг. соответственно) и составили в среднем за весь изучаемый период 1,59 на 100 000 детей.

После построения тренда смертности от острых лейкозов (рис. 1) за весь анализируе-

мый период было обнаружено существенное снижение данного показателя: коэффициент линейной регрессии составил $-0,0963x$, коэффициент детерминации $R^2=0,5077$.

Далее, были рассчитаны «грубый» и средний показатели смертности по десятилетиям (табл. 1). Для сравнения полученных интенсивных показателей смертности за весь анализируемый период были вычислены стандартизованные по мировой популяции средний и «грубый» показатели (1,58 и 1,95 на 100 000 детей соответственно). Как видно из табл. 1, полученные нами данные находятся практически на одном уровне со стандартизованными.

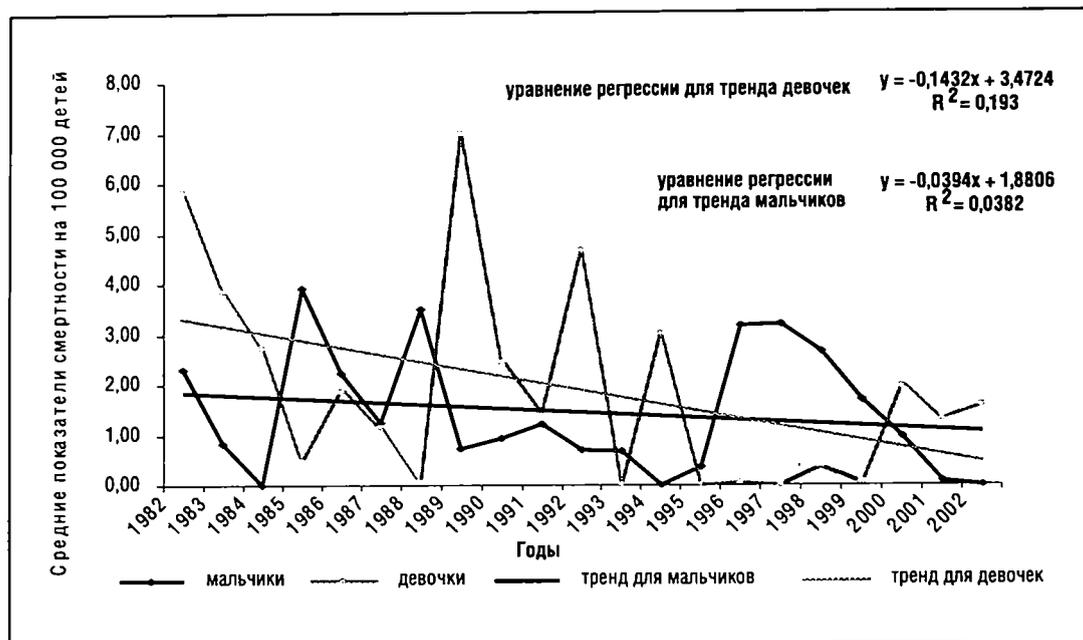
Сравнительная оценка показателей смертности за период с 1995 по 2000 гг. составила: средний показатель смертности от острых лейкозов детей Челябинской области — 0,91; средний стандартизованный показатель смертности по Российской Федерации — 1,09 на 100 000 детей.

После внедрения прогрессивных методов лечения во 2-ом десятилетии изучаемого периода, достигнуто снижение «грубого» и среднего показателей смертности в 2 раза, а среднегодовое число случаев смерти (оба пола) снизилось в 2,4 раза (рис. 2).

В результате более детального исследования результатов лечения детей с острым лейкозом во 2-ом десятилетии, было установлено, что за период с 1992 по 1997 гг., отмечены значительные размахи СПС от 0,35 до 1,61 на 100 000 детей и тенденция к снижению тренда смертности (коэффициент линейной регрессии составил $-0,0722x$, коэффициент детерминации $R^2=0,0614$), что вероятно свидетельствует о нестабильности результатов терапии острых лейкозов у детей в первые годы применения новых технологий в лечении.

В последующие пять лет (с 1998 по 2002 гг.) достигнута стабилизация процесса (колебания СПС от острых лейкозов составили от 1,14-0,86 на 100 000 детей), что подтверждается приближением графика смертности к линии тренда (табл. 2).

Рисунок 5. Динамика средних показателей смертности от ОЛ у детей ЧО в возрасте 10-14 лет с 1982 по 2002 г. в зависимости от половой принадлежности



Далее был проведен анализ показателей смертности от острых лейкозов в зависимости от места проживания на городской или сельской территории. Согласно полученным данным — 81,6% от всех умерших (222 из 272 чел.) проживали в городах. СПС детей по городу и селу составили 1,77 и 1,38 на 100 000 детей соответственно. Тренды смертности за двадцатилетний период в зависимости от места проживания представлены на рис. 3. Параллельные линии трендов свидетельствуют о единой тенденции в снижении показателей смертности, как среди городских, так и среди сельских жителей.

Проведен анализ половозрастной структуры умерших от острого лейкоза детей в период с 1982 по 2002 г. (рис. 4). Возраст умерших колебался от 3 месяцев 18 дней до 14 лет 11 месяцев.

Согласно полученным данным, среди умерших от острого лейкоза детей практически во всех возрастных группах (кроме детей до 1

года) преобладали мальчики, но значимой эта разница (80 мальчиков и 30 девочек) является только в возрастном периоде с 5-9 лет (анализ проводился как среди всей группы умерших от острого лейкоза детей ($p=0,0188$), так и на популяционном уровне ($p=0,00001$)).

На представленном рисунке видно, что максимальное число летальных случаев острого лейкоза (110 чел. — 40,4 %) за двадцатилетний период у детей Челябинской области было зарегистрировано в возрастной группе с 5-9 лет, в то время как, по мнению многих отечественных авторов [3, 4, 17] — наибольшая частота случаев смерти от острого лейкоза у детей приходится на возрастную группу с 1-4 лет. Установленная в результате нашего исследования закономерность, возможно, имеет особенности регионального характера [5].

Анализируя другие возрастные периоды, нами была установлена различная частота встречаемости летальных исходов у детей, за-

Таблица 4. Показатели прогностического индекса при остром лейкозе у детей ЧО в возрасте от 0-14 лет за период с 1982 г. по 2002 г.

1 десятилетие 1982-1991 гг.	Годы	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	-
	ПИ*	0,95	0,52	0,73	1,05	0,48	0,52	0,61	0,7	0,74	0,55	-
2 десятилетие 1992-2002 гг.	Годы	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
	ПИ*	0,48	0,33	0,41	0,26	0,39	0,1	0,39	0,81	0,33	0,35	0,33

Примечание. * — ПИ — прогностический индекс.

Рисунок 6. Сравнительная характеристика грубых показателей смертности и заболеваемости от ОЛ у детей ЧО за период с 1982 по 2002 гг.



болевших острым лейкозом: до 1 года 10 чел. — 3,7%, с 1-4 лет 63 чел. — 23,2%, с 10-14 лет 89 чел. — 32,7%. Рассчитанные интенсивные показатели смертности по возрастным категориям представлены в табл. 3.

Во всех возрастных группах был проведен сравнительный анализ трендов смертности в зависимости от пола и только у подростков была выявлена определенная особенность (рис. 5): даже на фоне применения новых, более эффективных схем лечения во 2 десятилетии изучаемого периода с 1992-2002 гг., угол наклона тренда смертности за 20 лет у мальчиков этого возраста меньше ожидаемого (коэффициент линейной регрессии $-0,0004$; $R^2=0,0382$). У девочек, отмечается более выраженное, устойчивое снижение тренда смертности от лейкозов (коэффициент линейной регрессии $-0,0014$ с $R^2=0,193$), что соответствует современным литературным данным [3].

Анализируя всю когорту умерших от лейкоза детей, нами выявлены определенные закономерности: была получена достоверная разница по полу ($p=0,00001$) с существенным перевесом в группе мальчиков — 63,9%, что соответствует данным литературы [17].

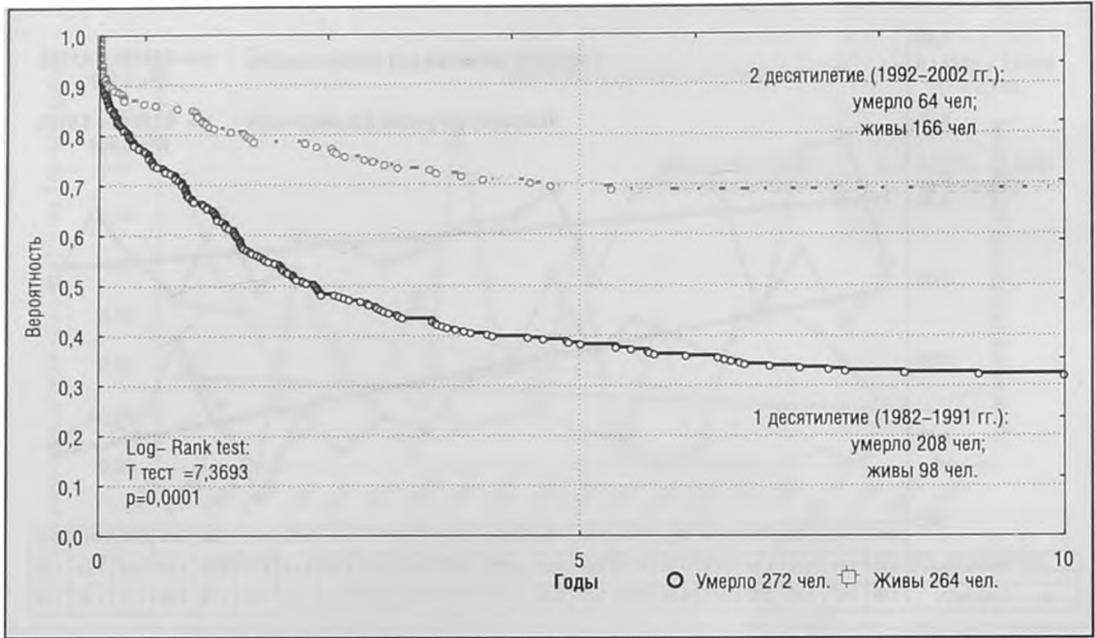
Всего за период с 1982 по 2002 гг. 513 детям в возрасте от 0-14 лет на территории ЧО был выставлен диагноз острый лейкоз. Для выявления существующих тенденций в заболеваемости и смертности детей от острых лейкозов построены линии тренда (рис. 6).

На представленном графике видно, что ГПЗ в 1 десятилетии колебался от 2,53 в 1985 г. до 4,79 в 1983 г. Во втором десятилетии размах аналогичного показателя составил от 2,93 в 1997 г. до 3,9 в 2001 г. Незначительный наклон линии тренда (коэффициент линейной регрессии $-0,0415x$; $R^2=0,167$) свидетельствует о стабильном уровне показателей заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения. Тренд смертности имеет четко выраженную тенденцию к снижению (коэффициент линейной регрессии $-0,1007x$; $R^2=0,584$).

Далее за весь анализируемый период по годам был проведен расчет прогностического индекса, который является индикатором тяжести заболевания (табл. 4). Из представленной таблицы видно, что для первого десятилетия характерен плохой прогноз заболевания при острым лейкозе у детей ($ПИ>0,5$; средний показатель равен 0,71). После начала применения новых протоколов лечения, значительно улучшился прогноз заболевания при острым лейкозе у детей ($ПИ<0,5$; средний показатель во втором десятилетии соответствует 0,4).

Изучение эпидемиологии острых лейкозов у детей невозможно без оценки выживаемости. Общая пятилетняя выживаемость детей с острым лейкозом за весь анализируемый период составила $50,8\pm 2,23\%$, бессобытийная — $35,55\pm 2,16\%$. Учитывая разные подходы к лечению детей с острым лейкозом в различные десятилетия изучаемого периода (внедрение в

Рисунок 7. Общая выживаемость детей ЧО с острым лейкозом за период с 1982 по 1991 гг. и с 1992 по 2002 гг.



терапию новых прогрессивных технологий), особый интерес представляет сравнение выживаемости в 1 и 2 десятилетии (рис. 7).

Как видно из представленных данных, если в первом десятилетии изучаемого периода общая 5-и летняя выживаемость составила всего $38,24 \pm 2,78\%$, то во 2-ом десятилетии, в условиях применения новых протоколов лечения — $69,18 \pm 3,27\%$, что не противоречит литературным данным [7, 8, 13, 14, 18, 19].

Таким образом, после применения новых технологий в лечении, полученная во 2-ом десятилетии общая выживаемость достоверно преобладала: Log-Rank test: $p=0,0001$; T тест = 7,3693.

Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования летальных исходов у 272 пациентов детского возраста Челябинской области с острым лейкозом свидетельствуют о том, что внедрение с 1992 г. в практику ОГЦ ЧОДКБ международных протоколов группы BFM (ALL-BFM-90m, AML-BFM-93) привело к значительному снижению показателей смертности: «грубый» показатель смертности за период с 1982 по 1992 гг. составил 2,58, а с 1992 по 2002 гг. — 1,28 на 100 000 детей, полученные нами показатели не противоречат данным по РФ.

Возраст и пол являются одними из основных факторов риска. Однако, несмотря на противоречивость литературных данных по демографическому вопросу [4, 16], в нашем исследо-

вании максимальное число летальных случаев зафиксировано в возрасте с 5–9 лет, а соотношение (м : д) умерших по полу пациентов (за исследуемый двадцатилетний период с 1982 по 2002 гг.) составило 1,78 : 1, что несколько выше [4, 17] данных литературы и, возможно, является региональной особенностью.

Применение целенаправленной риск-адаптированной терапии с 1992 г. в условиях ОГЦ ЧОДКБ привело к улучшению прогноза заболевания (средний ПИ уменьшился с 0,71 до 0,4) и к достижению оптимальных результатов лечения больных с ОЛ. Общая выживаемость детей с ОЛ Челябинской области возросла с 38,24 до 69,18%, в то время как для пациентов ОЛЛ показатель выживаемости увеличился до $72,60 \pm 3,57\%$, это сопоставимо с результатами лечения по РФ [6]. Таким образом, внедрение в 90-х годах XX века международных стандартов терапии ОЛ, позволило достигнуть высокого уровня эффективности лечения детских лейкозов, как на региональном уровне, так и по стране в целом [10, 12, 13, 15].

Литература

1. Алейникова О. В. Совр. техн. диагн. и леч. острых лейкозов у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
2. Белогурова М. Б., Владовская М. Д., Коршунов Н. Б., Могучая О. Г., Мерабишвили В. М., Снизук В. П. Эпидемиология опухолей центральной нервной системы у детей в Санкт-Петербурге за период 1989–1999 гг. Вопросы гематологии онкологии иммунологии в педиатрии. 2002; 1: 35–38.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru