

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Эпидемиология хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан

*Н.Р. Рябчикова, Г.Ш. Сафуанова, В.И. Никуличева*

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

### Epidemiology of Chronic Myeloid Leukemia in the Republic of Bashkortostan

*NR Ryabchikova, GSh Safuanova, VI Nikulicheva*

Bashkir State Medical University, 3 Lenina str., Ufa, Russian Federation, 450008

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Планирование комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий для пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) предполагает необходимость не только ведения регистра больных, но и выполнения эпидемиологических исследований в каждом регионе.

**Цель.** Изучить и проанализировать эпидемиологические показатели ХМЛ за последнее 15 лет в Республике Башкортостан, что позволит оценить и рационально планировать специализированную помощь этому контингенту больных.

**Материалы и методы.** Изучена заболеваемость, распространенность и смертность больных ХМЛ всех возрастных групп за 2000–2016 гг. на всей территории Республики Башкортостан.

**Результаты.** Анализ эпидемиологических данных за период 2000–2016 гг. показал, что в Республике Башкортостан заболеваемость имеет тенденцию к росту. Распространенность значимо (в 4 раза) увеличилась за последние 8 лет, что четко связано с улучшением возможностей по выявлению Ph-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*, с созданием и ведением с 2008 г. регистра пациентов с ХМЛ, внедрением терапии ингибиторами тирозинкиназы и, как следствие, с увеличением продолжительности жизни пациентов. Показатели смертности имеют тенденцию к снижению за исследуемый период времени.

**Заключение.** Основные эпидемиологические показатели по ХМЛ в Республике Башкортостан сопоставимы с данными международных и российских исследователей. Полученные результаты могут быть использованы для сравнительных исследований и совершенствования специализированной помощи больным ХМЛ.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, смертность.

**Получено:** 9 апреля 2018 г.

**Принято в печать:** 3 августа 2018 г.

#### ABSTRACT

**Background.** The planning of therapeutic, diagnostic, and preventive medical care for chronic myeloid leukemia (CML) patients implies the need of not only maintaining patient registries, but also conducting epidemiologic studies in each geographical area.

**Aim.** To study and analyze CML epidemiological indicators over the last 15 years in the Republic of Bashkortostan for the purposes of evaluation and rational planning of specialized medical care for CML patient population.

**Materials & Methods.** The incidence, prevalence, and mortality of CML patients of all age groups in the period of 2000–2016 was analyzed in the Republic of Bashkortostan.

**Results.** The analysis of epidemiological indicators over the period of 2000–2016 showed that the incidence of the disease in the Republic of Bashkortostan was increasing. Within the last 8 years the prevalence rate even quadrupled which is clearly connected with improved detectability of Ph-chromosome and/or *BCR-ABL* gene, creation and maintenance of CML patient registry since 2008, introduction of treatment using tyrosine kinase inhibitors resulting also in increase in life expectancy. Mortality rates are reported to have a tendency of decrease over the period under study.

**Conclusion.** Key epidemiological indicators of CML in the Republic of Bashkortostan are comparable with the data of international and Russian researchers. The results obtained can be used for comparative studies and improvement of specialized medical care for CML patients.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, epidemiology, incidence, prevalence, mortality.

**Received:** April 9, 2018

**Accepted:** August 3, 2018

*Для переписки:* Гузьял Шагбановна Сафуанова, д-р мед. наук, профессор, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; тел.: +7(927)639-03-73; e-mail: safuanova@bk.ru

*Для цитирования:* Рябчикова Н.Р., Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И. Эпидемиология хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):349–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-349-353

*For correspondence:* Prof. Guzyal' Shagbanovna Safuanova, MD, PhD, 3 Lenina str., Ufa, Russian Federation, 450008; Tel.: +7(927)639-03-73; e-mail: safuanova@bk.ru

*For citation:* Ryabchikova NR, Safuanova GSh, Nikulicheva VI. Эпидемиология хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан. Clinical oncohematology. 2018;11(4):349–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-349-353

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это клональное опухолевое заболевание, вызванное злокачественным перерождением плюрипотентной стволовой клетки, пролиферация и дифференцировка которой приводят к расширению ростков кроветворения, представленных преимущественно зрелыми и промежуточными формами [1].

В начале XXI в. эпидемиологических данных о заболеваемости, распространенности, группах и факторах риска развития ХМЛ в России было явно недостаточно и они были разрозненными [2, 3]. В экономически развитых странах опыт сбора эпидемиологических данных в рамках различных регистров гораздо шире [4, 5]. Исследователи часто ссылались на показатели «Опухолевого статистического обзора 1975–2001 гг.» Национального института рака США (Surveillance End Results Cancer Statistic Review [SEER CSR] 1975–2001, National Cancer Institute). Однако внедрение современной дорогостоящей таргетной терапии при этом заболевании превращает эпидемиологические исследования в нашей стране из чисто медицинской в медико-социальную проблему. Планирование комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у пациентов с ХМЛ предполагает не только ведение регистра больных, но и выполнение эпидемиологических, генетических исследований в каждом регионе [6, 7]. По данным мировой литературы, регистрируемая заболеваемость ХМЛ составляет 1,0–1,5 случая на 100 000 населения и занимает 5-е место среди опухолей системы крови [4, 8]. Заболевание встречается у людей любого возраста и пола, но редко у детей младше 10 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–50-лет, около 30 % составляют больные старше 60 лет [9]. Ценность эпидемиологических исследований возрастает, когда предоставляется возможность их сравнения. Стабильно высокие и сопоставимые с SEER CSR эпидемиологические показатели получены в Нижегородской области за 1980–2003 и 2000–2010 гг. [2, 10]. Региональные колебания заболеваемости ХМЛ в 6 регионах России, по данным популяционного исследования 2009–2012 гг., составили от 0,44 до 0,69 на 100 000 населения [8]. Данные крупнейшего Российского регистра, охватывающего 91 % населения, были представлены в 2015 г. Медиана возраста составила 49,5 года — это наиболее социально активная часть населения [9].

В Республике Башкортостан (РБ) неоднократно (1962–1971, 1990–1995 и 1999–2008 гг.) проводились

исследования заболеваемости, распространенности и смертности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Результаты свидетельствовали о росте этих показателей за анализируемые периоды. Сравнительный анализ изученных за 47-летний период данных подтвердил рост заболеваемости опухолями системы крови за счет повышения числа вновь заболевших пациентов с хроническими лейкозами и лимфомами. Выявлено значительное увеличение показателя распространенности и отсутствие динамики смертности у больных с гематологическими опухолями в целом за исследованный период [6]. Изучение эпидемиологической ситуации, в частности ХМЛ, за последние 15 лет в РБ позволит оценить и рационально планировать специализированную помощь этому контингенту больных.

**Цель исследования** — изучить региональные особенности эпидемиологии ХМЛ в РБ за период 2000–2016 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы изучили заболеваемость, распространенность и смертность у больных ХМЛ всех возрастных групп в 2000–2016 гг. на всей территории РБ.

В работе применялись результаты ретроспективных исследований по изучению эпидемиологических показателей ХМЛ. Сбор эпидемиологических данных осуществлялся путем копирования сведений из Республиканского и Федерального регистров онкогематологических больных и медицинских документов. Показатели первичной заболеваемости, распространенности и смертности рассчитывали на 100 000 населения в год.

При расчете показателя распространенности учитывались все случаи заболевания, зарегистрированные в данном году, независимо от времени их возникновения и первичной диагностики.

Сведения о количественном составе населения получены в Государственном комитете РБ по статистике.

Математические расчеты проводились с использованием стандартной программы Microsoft Office Excel и статистической программы Statistica 6.0 for Windows, SAS v.9.3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В связи с последними достижениями в лечении ХМЛ кардинально изменились ответ на лечение, эпидемиологические данные, а также возможности диагностики.

Общая выживаемость пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), к 8 годам составляет 86 %. У больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) — 92 %. Частота прогрессирования на 8-м году лечения ИТК не более 1,7 %. На момент диагностики у 95,2 % больных была ХФ, у 4,2 % — ФА, у 0,6 % — БК. Большинство (91 %; 303) больных ХМЛ в РБ получают одну линию терапии, 7 % (22) — вторую линию ИТК, 2 % (8) — другие препараты.

В Федеральном регистре в 2016 г. зарегистрировано 333 пациента с ХМЛ из РБ. Соотношение городских и сельских жителей составило 1:2,5–99 (29,7 %) к 246 (70,3 %) пациентам. Среди зарегистрированных больных ХМЛ было практически одинаковое число женщин (171; 51,4 %) и мужчин (162; 48,6 %). Медиана возраста составила 54,6 года (диапазон 5–82 года), до 18 лет наблюдаются 5 (1,5 %) человек (рис. 1).

Наибольшая доля зарегистрированных случаев ХМЛ отмечалась в возрастной группе 50–60 лет и снижалась после 70 лет, хотя, по данным мировой статистики, этот показатель растет в старших возрастных группах.

Зарегистрированная первичная заболеваемость ХМЛ в 2016 г. в РБ составила 0,44 случая на

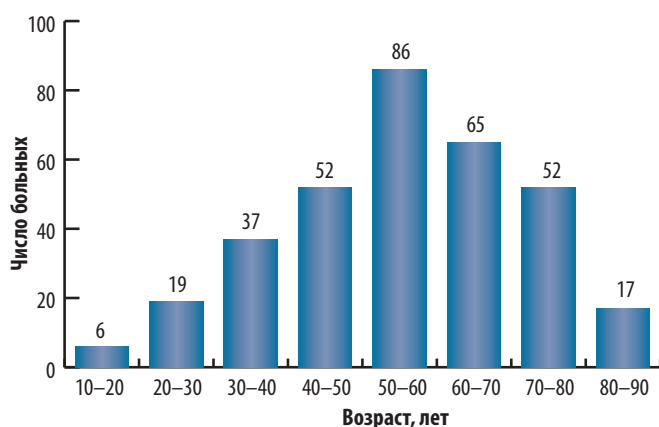


Рис. 1. Возрастная структура больных хроническим миелолейкозом в Республике Башкортостан

Fig. 1. Age structure of patients with chronic myeloid leukemia in the Republic of Bashkortostan

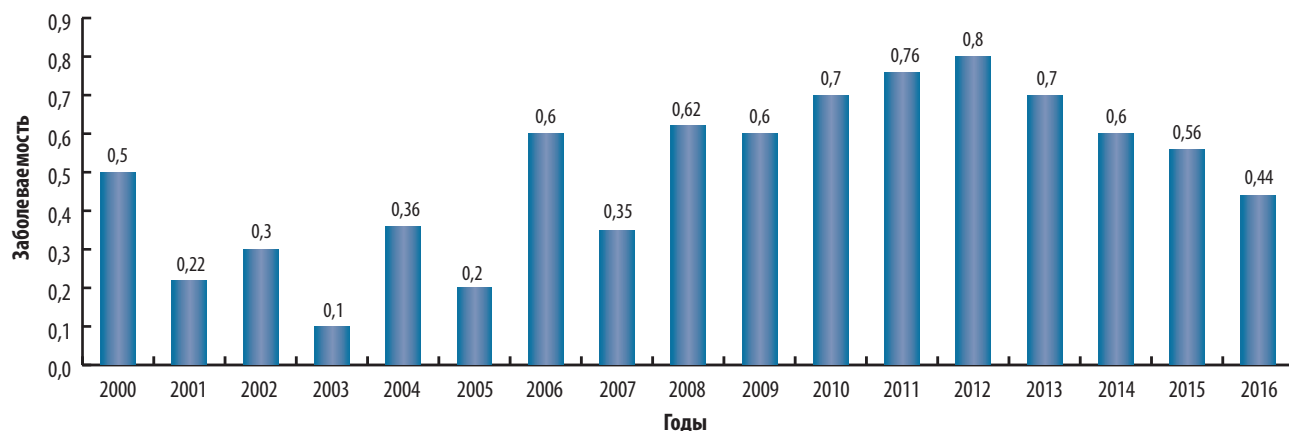


Рис. 2. Показатели первичной заболеваемости ХМЛ в Республике Башкортостан за период 2000–2016 гг. (на 100 000 населения)

Fig. 2. The primary incidence rate of CML in the Republic of Bashkortostan in the period of 2000–2016 (per 100,000 population)

100 000 всего населения и 1,01 на 100 000 взрослого населения. Средний показатель в РБ за последние 5 лет составил  $0,62 \pm 0,10$  (по данным ВОЗ — 0,7). Динамика заболеваемости представлена на рис. 2.

Средний 5-летний показатель первичной заболеваемости за 15 лет вырос с  $0,31 \pm 0,13$  на 100 000 населения (в 2002–2006 гг.) до  $0,61 \pm 0,10$  (в 2007–2011 гг.) и  $0,62 \pm 0,10$  (2012–2016 гг.). С 2000 до 2008 г., до внедрения в терапию ИТК, отмечается неравномерное распределение показателей заболеваемости по годам от 0,1 до 0,6 случая на 100 000 населения, средний показатель за 8-летний период составил  $0,36 \pm 0,12$  на 100 000 населения. В течение последующих 8 лет (2009–2016 гг.), на фоне лечения ИТК, уровень заболеваемости колебался от 0,44 до 0,8 на 100 000 населения, а средний показатель повысился практически в 2 раза — до  $0,65 \pm 0,09$  на 100 000 населения ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют об улучшении выявляемости и регистрации больных за последние 8 лет, связанном с совершенствованием и внедрением цитогенетических и молекулярных методов диагностики в регионах.

Анализ распространенности ХМЛ в РБ за период 2000–2016 гг. четко указывает на значимое увеличение этого показателя (в 4 раза) с 2008 г., а именно от времени повсеместного внедрения таргетного лечения на основе выявления Ph-хромосомы (рис. 3).

Показатель смертности при ХМЛ в РБ за период 2000–2016 гг. колебался в разные годы от 0,17 до 0,39 случая на 100 000 населения (рис. 4). Однако средняя 5-летняя величина оставалась стабильной и разница была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ). Так, за три 5-летних периода с 2002 г. средний показатель составил соответственно  $0,25 \pm 0,04$ ,  $0,30 \pm 0,04$  и  $0,29 \pm 0,02$  на 100 000 населения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основные эпидемиологические показатели в РБ по ХМЛ сопоставимы с данными международных и российских исследователей. Возрастной профиль показывает, что общая заболеваемость снижена за счет низкой регистрируемой заболеваемости в старших возрастных группах.

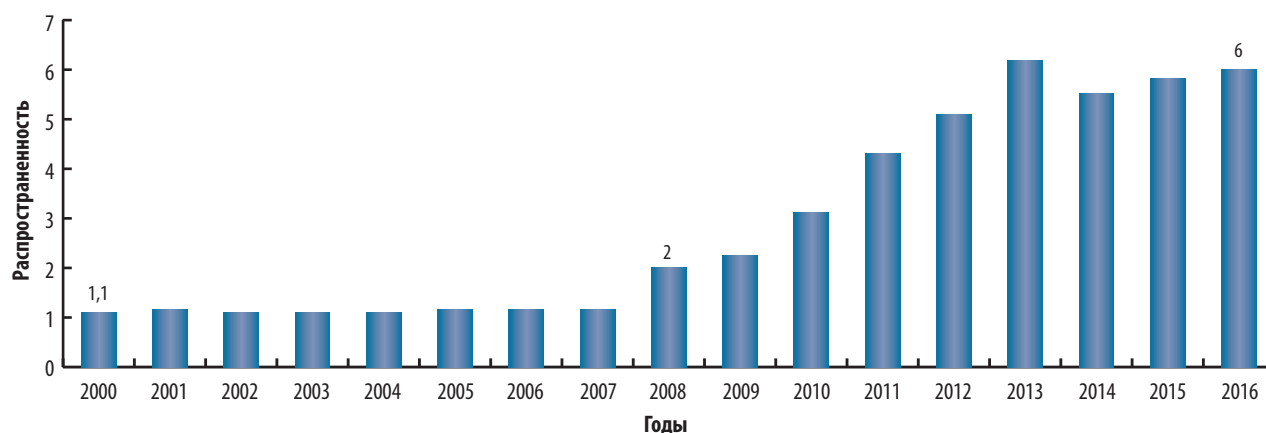


Рис. 3. Показатели распространенности ХМЛ в Республике Башкортостан за период 2000–2016 гг. (на 100 000 населения)

Fig. 3. The prevalence rate of CML in the Republic of Bashkortostan in the period of 2000–2016 (per 100,000 population)

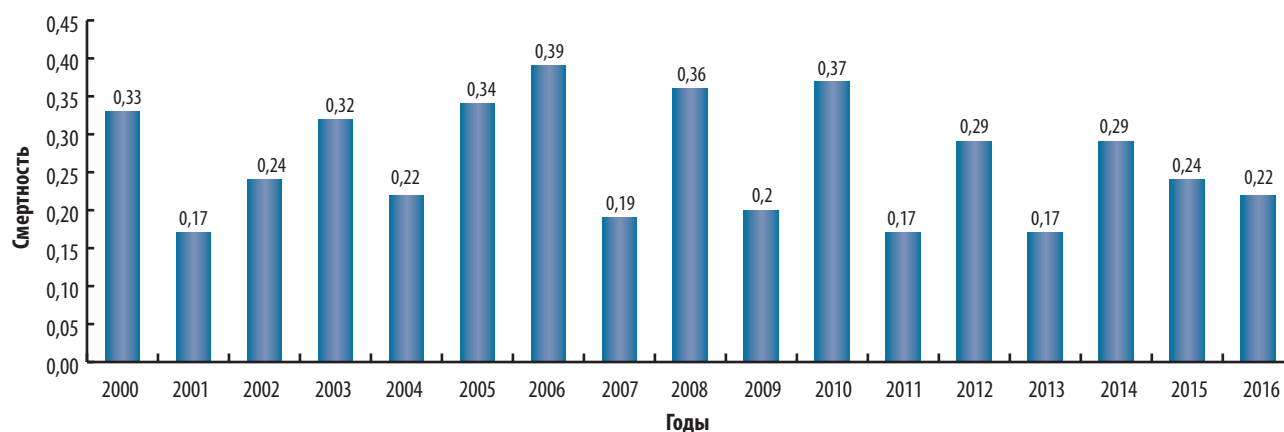


Рис. 4. Показатели смертности при ХМЛ в Республике Башкортостан за период 2000–2016 гг. (на 100 000 населения)

Fig. 4. The mortality rate of CML in the Republic of Bashkortostan in the period of 2000–2016 (per 100,000 population)

Анализ эпидемиологических данных за период 2000–2016 гг. показал, что в РБ заболеваемость ХМЛ имеет тенденцию к росту, распространенность значительно (в 4 раза) увеличилась за последние 8 лет. Это связано с улучшением возможностей выявления Рh-хромосомы и/или гена *BCR-ABL*, созданием и ведением с 2008 г. регистра пациентов с ХМЛ, внедрением терапии ИТК и, как следствие, увеличением продолжительности жизни пациентов. Показатели смертности имеют тенденцию к снижению за исследуемый период времени.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.Ш. Сафуанова, В.И. Никуличева.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.Р. Рябчикова, Г.Ш. Сафуанова.

**Подготовка рукописи:** Н.Р. Рябчикова.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеев Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестник гематологии. 2013;9(3):4–40. [Abdulkadyrov KM, Abdullaev AO, Avdeev LB, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Vestnik gematologii. 2013;9(3):4–40. (In Russ)]
2. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Прыткова М.В. и др. Эпидемиологическое исследование хронического миелолейкоза у взрослого населения Нижегородской области за период 1980–2003 гг. Гематология и трансфузиология. 2005;50(2):8–13. [Volkova SA, Kovalishena OV, Prytkova MV, et al. Epidemiological studies of chronic myeloid leukemia in adults of the Nizhny Novgorod region in 1980–2003. Gematologiya i transfuziologiya. 2005;50(2):8–13. (In Russ)]
3. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.М. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. Клиническая онкогематология. 2011;4(4):292–7. [Vinogradova OYu, Kulikov SM, Kutsev SM, et al. Issues of organizing the treatment of chronic myeloid leukemia in the Russian Federation. Klinicheskaya onkogematologiya. 2011;4(4):292–7. (In Russ)]
4. Pasguini R, Cortes J, Kantarjian HM, et al. A worldwide observational registry collecting longitudinal data on management of chronic myeloid leu-

kemia patients (The WORLD CML Registry)-2nd Annual interim analysis. *Blood*. 2010;116(21):2292.

5. Juliusson G, Lazarevic V, Horsterdt A, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890–9. doi: 10.1182/blood-2011-12-379008.

6. Варшавский А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гемобластозов в Республике Башкортостан: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2011. [Varshavskii AV. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika gemoblastozov v Respublike Bashkortostan. (Clinical and epidemiological characteristics of hemoblastosis in the Republic of Bashkortostan.) [dissertation] Ufa; 2011. (In Russ)]

7. Рябчикова Н.Р., Миннихметов И.Р., Сафуанова Г.Ш. и др. Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике. *Онкогематология*. 2013;8(1):1–16. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-1-7-16.

[Ryabchikova NR, Minniakhmetov IR, Safuanova GSh, et al. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. *Onkogematologiya*. 2013;8(1):1–16. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-1-7-16. (In Russ)]

8. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):24–30.

[Kulikov SM, Vinogradova OYu, Chelysheva EYu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009–2012 population-based study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]

9. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;10(1):8–13.

[Turkina AG, Golenkov AK, Napso LI, et al. The Russian registry of chronic myeloid leukemia treatment in routine clinical practice: results of the long-term work. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(10):8–13. (In Russ)]

10. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Гостюжова Е.А. и др. Эффект от терапии иматинибом по данным клинико-эпидемиологического мониторинга хронического миелолейкоза в Нижегородской области за период 2000–2010 г. *Гематология и трансфузиология*. 2011;56(4):17–22.

[Volkova SA, Kovalishena OV, Gostyuzhova EA, et al. Imatinib therapy effect according to the results of clinical and epidemiological monitoring of chronic myeloid leukemia in the Nizhny Novgorod region over the period of 2000–2010. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011;56(4):17–22. (In Russ)]

