

И.А. Багиров

Особенности динамики заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детей и лиц молодого возраста

Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова.,
Баку

Цель исследования. Оценить возрастную динамику заболеваемости острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) среди детей и лиц молодого возраста в Азербайджане за 1998-2014 годы.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Азербайджанского НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова, который выполняет функции республиканского центра диагностики, учета, лечения и наблюдения больных с лейкозом. Под наблюдением находились все больные в возрасте до 30 лет, впервые выявленные в течении 1998-2014 гг.

Полученные результаты. Во всех периодах наблюдения наибольшая величина уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе 0-4 лет, которая колебалась в интервале от 2,5 до 6,2.

В возрасте 5-9 лет уровень заболеваемости ОЛЛ колеблется сравнительно в узком интервале: от 1,1 до 3,5. В возрасте 10-14 лет уровень заболеваемости ОЛЛ за 1998-2014 годы также колебался в узком интервале.

Выводы: Для всех возрастных групп основным трендом заболеваемости острым лимфобластным лейкозом является тенденция роста за 1998-2014 годы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, возраст, динамика

Введение

Среди онкологических заболеваний острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) отличается особой возрастной динамикой [2-15]. Для ОЛЛ характерен повышенный риск заболеваемости в ранних детских возрастах. В литературе о возрастной динамике заболеваемости ОЛЛ имеются разные данные. [15] отмечает, что в детском возрасте наблюдается два пика (в возрасте 2-3 и 10-12 лет). По данным [4] максимальная величина заболеваемости ОЛЛ приходится на возрастной интервал 1-4 года, а минимальный — на 25-54 года (соответственно 8 и 0,5). [3] показывает относительно небольшой разрыв между уровнями заболеваемости ОЛЛ в возрасте 0-4 (1,51) и 4-9

(1,32) лет. По данным [2] в Швейцарии среди пациентов в возрасте до 15 лет с диагнозом ОЛЛ преобладают лица в возрасте 1-4 (45,4%), 5-9 (28,0%) лет. В Ирландии [5] уровень заболеваемости ОЛЛ в возрастах 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29 друг от друга более выражено отличается (соответственно 7,4; 2,9; 1,7; 1,9; 0,6; 0,5). В Мехико [6] заболеваемость ОЛЛ на миллион детей в возрастах 1-4, 5-9 и 10-14 лет друг от друга сравнительно меньше отличается (соответственно 64,6; 45,9 и 26,6). В Эл Сальвадоре заболеваемость ОЛЛ в возрастах 5-9, 10-11 лет была практически одинакова (2,97 и 2,48). Из приведенных данных, которые получены в разных странах и в разных периодах, очевидно, что возрастной риск заболеваемости ОЛЛ существенный, но его степень не одинакова. Поэтому изучение возрастной динамики заболеваемости ОЛЛ сохраняет свою актуальность.

Цель исследования: оценить возрастную динамику заболеваемости ОЛЛ среди детей и лиц молодого возраста в Азербайджане за 1998-2014 годы.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Азербайджанского НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова, который выполняет функции республиканского центра диагностики, учета, лечения и наблюдения за больными с лейкозом. Под наблюдением находились все больные в возрасте до 30 лет, впервые выявленные в течение 1998-2014 гг. Диагноз ОЛЛ был подтвержден в соответствии с программой обследования, предусмотренные в клинических протоколах. Пациенты были распределены на возрастные группы: 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 лет. Сведения о численности N популяции по отмеченным возрастным группам были получены из публикаций (электронные издания) Государственного Комитета статистики Азербайджанской Республики (www.gov.stat.az). Уровень заболеваемости (p) был рассчитан на 100 тыс. лиц соответствующих возрастных групп. Средняя ошибка (m) уровня заболеваемости определялась по стандартной формуле: . Доверительный интервал был вычислен при условии $t=1,96$ (95%). Оценивался тренд уровня заболеваемости в динамике за 1998-2014 годы для каждой возрастной группы отдельно и для каждого календарного года по возрастным группам. Для определения тренда были использованы аналитические (метод наименьших квадратов) и механические (метод сглаживания) подходы. Описание тренда было представлено уравнениями регрессии, которые выводились при помощи программы

Excel (пакет “Анализа данных”). Среди выведенных уравнений выбирались наиболее точные по величине коэффициента детерминации (R²). Возрастной риск оценивался:

- по величине относительного риска (соотношение уровней заболеваемости в возрастных группах к референтной — условно контрольной группе, группа с наименьшим уровнем заболеваемости);
- по величине атрибутивного риска (разность уровней заболеваемости в возрастных группах и в референтной группе).

Достоверность различия уровня заболеваемости по возрастным группам оценивалась по χ^2 критическое значение, которое определялось по специальной таблице с учетом степени свободы [1].

Результаты

Коэффициенты заболеваемости ОЛЛ по возрастным группам и в динамике за 1998-2014 годы приведены в таблице.

Уравнение регрессии, описывающие возрастной тренд заболеваемости:

$$Y_{2012} = 0,25x^2 - 2,49x + 6,5 (R^2 = 0,991)$$

$$Y_{2014} = 0,125x^2 - 1,475x + 4,325 (R^2 = 0,9703)$$

$$Y_{1998} = 0,3209x^2 - 2,2959x + 4,4523 (R^2 = 0,9993)$$

$$Y_{1999} = 0,508x^2 - 3,3258x + 5,8878 (R^2 = 0,9972)$$

$$Y_{2000} = 0,4068x^2 - 2,8083x + 5,2651 (R^2 = 0,9991)$$

Во всех периодах наблюдения наибольшая величина уровня заболеваемости ОЛЛ отмечена в возрастной группе 0-4 лет, которая колебалась в интервале от 2,5±0,57 (1998 год) до 6,2±0,93 (2011 год). В динамике заболеваемости ОЛЛ в возраст-

ной группе 0-4 лет можно различать 3 периода: период относительной стабильности показателя (1998-2007 годы), когда колебание уровня заболеваемости находилось в интервале статистической погрешности (p>0,05); период существенного подъема уровня заболеваемости ОЛЛ (2008-2012 годы), когда уровень показателя статистически значимо (p<0,05) высок по сравнению с первым периодом; период возвращения уровня показателя к уровню первого периода (2013-2014 годы), когда заболеваемость статистически значимо меньше чем во втором периоде (p<0,05) и существенно отличается от таковой в первом периоде (p>0,05). В целом тренд заболеваемости у детей в возрасте 0-4 лет характеризуется ростом ее уровня и описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y = -0,0008x^4 + 0,0224x^3 - 0,1942x^2 + 0,7179x + 2,0669$$

$$(R^2 = 0,7896)$$

В возрасте 5-9 лет уровень заболеваемости ОЛЛ колеблется сравнительно в узком интервале: от 1,1±0,35 до 3,5±0,74 (p<0,05). В течение 1998-2006 годов колебание уровня заболеваемости не выходит за пределы статистической погрешности и может быть оценено как стабильное состояние. Существенный рост уровня заболеваемости ОЛЛ детей в возрасте 5-9 лет наблюдается после 2007 года и продолжается до 2012 года, после 2012 года заменяется на тренд снижения. Общая тенденция динамики заболеваемости ОЛЛ в этой возрастной группе характеризуется трендом роста и описывается уравнением регрессии $Y = 0,114x - 226,79$ ($R^2 = 0,612$).

Таблица 1. Уровень заболеваемости ОЛЛ в зависимости от возраста (на 100 тыс. лиц соответствующего возраста)

Возраст годы	0-4	5-9	10-14	15-29	Относительный риск		
					0-4	5-9	10-14
1998	2,5±0,57	1,1±0,35	0,5±0,24	0,4±0,13	6,3	2,8	1,2
1999	3,1±0,66	1,2±0,3	0,6±0,24	0,6±0,16	4,5	1,7	0,8
2000	2,9±0,62	1,2±0,40	0,5±0,23	0,5±0,15	5,5	2,4	1,06
2001	3,2±0,68	1,4±0,40	0,5±0,23	0,5±0,15	6,9	3,0	1,2
2002	3,1±0,70	1,2±0,37	0,4±0,21	0,6±0,16	5,3	2,0	0,7
2003	3,0±0,69	1,1±0,37	0,4±0,21	0,5±0,14	6,1	2,3	0,9
2004	3,8±0,81	1,6±0,45	0,4±0,22	0,4±0,13	8,9	3,7	1,0
2005	3,3±0,76	1,2±0,40	0,5±0,22	0,5±0,13	7,2	2,7	1,0
2006	3,9±0,82	1,6±0,47	0,6±0,25	0,6±0,15	7,0	2,8	1,0
2007	3,7±0,77	1,5±0,47	0,6±0,26	0,6±0,16	5,5	2,3	0,9
2008	5,3±0,92	2,4±0,61	0,9±0,22	0,8±0,17	6,9	3,2	1,1
2009	4,8±0,86	2,3±0,59	0,9±0,34	0,7±0,16	6,7	3,2	1,3
2010	5,5±0,91	3,0±0,68	1,1±0,38	0,8±0,16	7,4	4,0	1,5
2011	6,2±0,93	3,5±0,74	1,2±0,38	0,9±0,18	7,2	4,1	1,3
2012	4,2±0,73	2,7±0,66	1,1±0,39	0,6±0,15	6,6	4,3	1,7
2013	3,0±0,60	2,1±0,58	0,8±0,34	0,5±0,13	6,0	4,3	1,6
2014	2,9±0,58	2,1±0,58	0,8±0,34	0,5±0,14	5,4	4,3	1,6

В течение всего периода наблюдения (за исключением 2013 и 2014 годов) ежегодные показатели заболеваемости ОЛЛ в группах детей в возрастах 0–4 и 5–9 лет существенно отличаются друг от друга ($p < 0,05$). Уровень заболеваемости более чем в 1,5 раза больше в группе детей в возрасте 0–4 лет по сравнению с группой детей в возрасте 5–9 лет.

В возрасте 10–14 лет уровень заболеваемости ОЛЛ за 1998–2014 годы также колебался в узком интервале (от $0,4 \pm 0,21$ до $1,2 \pm 0,38$). Различие между наибольшей и наименьшей величиной уровня заболеваемости статистически значимое ($p < 0,05$). Для уровня заболеваемости в возрасте 10–14 лет в основном характерно колебание в пределах статистической погрешности и только в отдельных периодах (2008–2012 годы) величина показателя становится существенно больше наименьшего уровня заболеваемости. Выравнивание и сглаживание уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе детей 10–14 лет позволяет выявить тренд медленного роста, которое описывается следующим уравнением регрессии: $Y = 0,04x - 79,448$ ($R^2 = 0,5766$).

Сравнение уровня заболеваемости ОЛЛ в возрастных группах детей 0–4, 5–9 и 10–14 лет в пределах каждого календарного года позволяет опровергнуть справедливость нулевой гипотезы ($p < 0,05$). Уровень заболеваемости ОЛЛ в возрасте 10–14 лет существенно меньше, чем таковой в возрасте 0–4 и 5–9 лет.

Уровень заболеваемости ОЛЛ в возрасте 15–29 лет за 1998–2014 годы практически мало изменился, наименьшая величина показателя ($0,4 \pm 0,13$) существенно отличается от его максимальной величины ($0,9 \pm 0,18$). Стабильность уровня заболеваемости ОЛЛ была в течение 1998–2006 годов ($0,4 \pm 0,17 - 0,6 \pm 0,16$, $p > 0,05$), существенный рост отмечается после 2006 года, который продолжается до 2011 года ($0,9 \pm 0,18$). Путем аналитического выравнивания колебания ежегодных показателей методом наименьших квадратов наблюдается тренд роста в динамике, который описывается следующим уравнением регрессии:

$$Y = -0,0001x^4 + 0,0037x^3 - 0,0343x^2 + 0,1154x + 04063$$

$$(R^2 = 0,6023)$$

Сравнение уровней заболеваемости ОЛЛ в возрастных группах 15–29 лет с таковыми в остальных возрастных группах позволяет выявить:

– существенность различия ($p < 0,05$) при сравнении с возрастной группой 0–4 лет в всех периодах наблюдения;

– существенность различия при сравнении с возрастной группой 5–9 лет после 2003 года;

– отсутствие значимых различий при сравнении с возрастной группой 10–14 лет в течение всего периода наблюдения.

В течение всего периода наблюдения прослеживается общий тренд возрастной динамики уровня заболеваемости ОЛЛ, который хорошо описывается высокоточными уравнениями регрессии. Причем из-за существенности годовой динамики заболеваемости во всех возрастных группах коэффициент уравнения регрессии по годам друг от друга отличается. Так, например, уравнение регрессии для описания возрастной динамики заболеваемости ОЛЛ в 1998 году ($Y = 0,3209x^2 - 2,295x + 4,4523$; $R^2 = 0,9993$) и в 2014 году ($Y = 0,125x^2 - 1,475x + 4,325$; $R^2 = 0,9703$) отличались только по коэффициентам уравнения, в обоих уравнениях аппроксимация высокая и точность достигает 100%.

Степень возрастного риска заболеваемости по величине относительного риска также отражена в таблице. По сравнению с референтной группой (группа лиц в возрасте 15–29 лет) риск заболеваемости ОЛЛ выше в 4,5–8,9 раза в возрасте 0–4, и в 1,7–4,3 раза в возрасте 5–9 лет. В возрасте 10–14 лет риск заболеваемости по сравнению с возрастом 15–29 лет и колеблется в интервале 0,7–1,7.

Атрибутивный риск заболеваемости ОЛЛ в возрасте 0–4 лет составляет 2,1 (1998) — 5,3 (2011) в расчете на 100 тыс. лиц соответствующих групп.

Обсуждение полученных результатов

Наиболее частая встречаемость ОЛЛ в возрасте 0–4 лет подтверждена практически по всех исследованиях по оценке заболеваемости [2–15]. Общий возрастной тренд также не вызывает сомнений. Различие при сравнении литературных данных между собой и с данными нашего исследования проявляется по степени риска. Относительный риск заболеваемости ОЛЛ в возрасте до 5 лет по сравнению с референтным возрастным периодом составляет 4,5–8,9 по нашим данным, 16 по данным [4], 1,2 по данным [2], 7,4 по данным [5], 2,2 по данным [6]. Очевидно, что наши данные о степени возрастного риска заболеваемости ОЛЛ у лиц моложе 5 лет ближе к данным [5], полученным в Ирландии.

Соотношение уровней заболеваемости ОЛЛ в возрастах 0–4 и 5–9 лет составляет 1,5–2,5 по нашим данным, 1,2 по данным [3], 1,4 по данным [2], 2,5 по данным [5], 1,4 по данным [6]. Сходность этих показателей подтверждает общность возрастного риска заболеваемости в сравнительных возрастных интервалах.

Выводы

1. Вероятность заболеваемости острым лимфобластным лейкозом наибольшая в возрастном интервале 0-4 лет (от 2,5±0,57 до 6,2±0,93) и в динамике за 1998-2014 годы имела тренд роста.

2. С увеличением возраста после 5 лет вероятность заболеваемости острым лимфобластным лейкозом уменьшается и достигает наименьшего уровня в возрастном интервале 15-29 лет (от 0,4±0,13 до 0,9±0,18).

3. По сравнению с возрастом 15-29 лет в возрастах 0-4, 5-9 и 10-14 лет относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом колеблется в интервалах 4,5-8,9; 1,7-4,3 и 0,7-1,7.

4. Для всех возрастных групп основным трендом заболеваемости острым лимфобластным лейкозом является тенденция роста за 1998-2014 годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. — Москва. Практика, 1999. — 459 с.
2. Adam M., Kuehni C., Spoerri A. et al. Socioeconomic status and childhood leukemia incidence in Switzerland // *Frontiers in Oncology*. — 2015. — Vol. 5. — P. 139.
3. Ahn Y.O., Koo H., Park B. et al. Incidence estimation of leukemia among Koreans // *Journal of Korean Medical Science*. — 1991. — Vol. 6. — № 4. — P. 294-307.
4. Laus J. De Gennaro. Acute lymphoblastic leukemia. — AMGEN, 2014. — P. 52.
5. Nally R.J., Cartwright R.A. et al. The incidence and distribution of leukemia and lymphoma within Northern Ireland in the period 1989-1993 // *The Ulster medical journal*. — Vol. 65. — № 1. — P. 19-31.
6. Mejia-Arangure J.M., Bonilla M., Lorenzana R. et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico city between 1996 and 2000: population based data // *BMC Cancer*. — 2005. — Vol. 5. — P. 33.
7. Ram R., Wolach O., Vidal L. et. al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Hematol.* — 2012. — Vol. 87(5). — P. 472-478.
8. Rosenberg P.S., Wilson K.L. and Anderson W.F. Are incidence rates of adult leukemia in the United States significantly associated with birth cohort? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2012. — Vol. 21(12). — P. 2159 — 2166.
9. Salvan A., Ranucci A., Lagorio S. et.al. Childhood leukemia and 50 HZ magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2015. — Vol. 12. — P. 2184 — 2204.
10. Slater M., Linabery A., Blair C. et.al. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the children's oncology group //

- Pediatr Perinatal Epidemiol.* — 2011. — Vol. 25 (6). — P. 559 — 565.
11. Tasian S.K., Loh M.L. and Hunger S.P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: integrating Genomics into Therapy // *Cancer*. — 2015. — Vol. 121 (20). — P. 3527 — 3590.
12. Thomopoulos T.P., Skalkidou A., Dessypris N. et. al. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2015. — doi: 10.1097/CEJ. 000000000000151.
13. Toft N., Schmiegelow K., Klausen T.W., Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008 // *Br. J. Haematol.* — 2012. — Vol. 157(1). — P. 97-104.
14. Wei W., Chen X., Zou Y. et.al. Prediction of outcomes by early treatment responses in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective study in China // *BMC Pediatrics*. — 2015. — Vol. 15. — P. 80.
15. Yasmeen N., Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukemia: epidemiology and clinic pathological features // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2009. — Vol. 59. — № 3. — P. 150-153.

Поступила в редакцию 15.11.2018 г.

I.A. Bagirov

Features of the dynamics of the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children and young people

Azerbaijan Scientific and Research Institute of Haematology and Transfusiology named after B.A. Eyvazov, Baku

Objective of the study: to assess the age-related dynamics of the incidences of ALL among children and young people in Azerbaijan during 1998-2014 years.

Materials and methods of the study. Study has been held on the basis of the Azerbaijan Scientific and Research Institute of Haematology and Transfusiology named after B.A.Eyvazov where has been concentrated services of treatment and registration of patients with acute lymphoblastic leukemia. All patients under age of 30 years, determined during 1998-2014 years, have been observed. Diagnosis of ALL was confirmed in accordance with the program of the examinations, provided in the clinical protocols.

Achieved results. In all periods of observation the highest value of the incidence of ALL in the 0-4 age group, which changed within the interval of 2,5 till 6,2In 5-9 years group morbidity rate of ALL varies within relatively narrow range: from 1,1 till 3,5.

During 1998-2014 years in 10-14 years group morbidity rate of ALL also varies within relatively narrow range.

Conclusions: The main trend of morbidity with ALL for all age groups is the tendency of increasing during 1998-2014 years.

Key words: acute lymphocytic leukemia, age, dynamics