

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.831:614.876:616.12–073.7:574

Т.Ф. Любарець*

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України”,
53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІGU ХРОНІЧНИХ ЛЕЙКЕМІЙ МІЄЛОЇДНОЇ ПРИРОДИ

Розроблено індекс прогнозування хронічних лейкемій (ХЛ) мієлоїдної природи (ІПлейк), що дозволяє прогнозувати перебіг захворювань і оцінити можливість розвитку несприятливого прогнозу для даної категорії хворих з вірогідністю 96,2%. Вірогідність мінімально несприятливого прогнозу для хворих з ХЛ складає 24,0%. Відносні ризики (RR) летальних наслідків впродовж 2,5 року спостереження для хворих з ХЛ знаходяться в межах від 2,61 до 26,25. Розроблені математичні моделі (класифікаційні функції) дають можливість прогнозувати виживаність хворих на ХЛ з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання.

Ключові слова: індекс прогнозування, критерій, класифікаційна функція, хронічні лейкемії мієлоїдної природи, іонізуюче випромінювання.

Хронічні лейкемії (ХЛ) мієлоїдної природи (хронічна мієлоїдна лейкемія, хронічна мієломоноцитарна лейкемія) становлять суттєву частку в спектрі онкогематологічної патології. Їх субстратом є переважно зрілі клітини мієлоїдного паростка гемопоезу. Хронічна мієлоїдна лейкемія сягає 15–20% від загальної кількості всіх лейкемій у дорослих [1]. За даними досліджень Düsseldorf та Bournemouth [2, 3] щорічна кількість випадків хронічної мієлоїдної лейкемії на 10 000 населення віком до 50 років становить 0,03–0,16, в групі віком 51–69 років — 0,73–4,7, серед хворих, вік яких перевищує 70 років, сягає 3,95–15,5. Загальна кількість випадків хронічної мієломоноцитарної лейкемії складає 1,3 частки від загальної кількості хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію.

Обидва захворювання належать до радіаційно-індукованих, що підтверджується результатами спостереження за опроміненими внаслідок атомного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі, професійними

* Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com
© Любарець Т. Ф., 2012

робітниками підприємств атомної промисловості, пацієнтами, опро- міненими в медичних цілях [4–8].

Прогностичні моделі перебігу ХЛ мієлоїдної природи ґрунтуються на багатофакторному аналізі діагностичних критеріїв. Для хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію використовують індекс Сокала (враховує відсоток бластних клітин периферичної крові (ПК), розміри селезінки, кількість тромбоцитів, вік) [9], комбіновану модель Кантарджана (вік понад 60 років, значна спленомегалія, відсоток бластних клітин та базофілів ПК та кісткового мозку (КМ), тромбоцитів ПК, а також ознаки стадії акселерації) [10].

Прогнозування перебігу хронічної мієломоноцитарної лейкемії базується на таких клініко-лабораторних ознаках як наявність бластних клітин [11]; ступінь анемії, тромбоцитопенії та лейкоцитозу [12]; рівень гемоглобіну, лактатдегідрогенази (ЛДГ) та β 2-мікроглобуліну, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів, незрілих мієлоїдних клітин, бластних клітин та цитогенетичних аномалій [13].

Однак, існуючі системи оцінки потребують удосконалення, особливо з урахуванням наявності у пацієнтів з даною патологією такого чинника, як іонізуюче випромінювання.

Мета дослідження — вдосконалити прогнозування перебігу хронічних лейкемій мієлоїдної природи шляхом розробки індексу прогнозування з використанням найбільш інформативних клініко-лабораторних критеріїв діагностики.

Матеріал та методи дослідження. Пацієнти з хронічною мієлоїдною лейкемією та хронічною мієломоноцитарною лейкемією були об'єднані в одну групу, враховуючи їх спільну природу. Для прогнозування виживаності хворих на ХЛ мієлоїдної природи було розроблено інтегральний показник — індекс прогнозування ($I\Gamma_{лeйк}$). Критерії $I\Gamma_{лeйк}$ було відібрано в результаті співставлення клініко-лабораторних показників померлих та живих хворих на хронічні лейкемії, які різнилися вірогідно (визначено коефіцієнт Ст'юдента та його достовірність), з подальшим встановленням межі для кожного критерію (табл. 1). Кількісні клініко-лабораторні показники, які ввійшли до складу індексу, були переведені в бінарні з наступним аналізом впливу кожного з них на вітальний статус обстежених пацієнтів (померлі, живі особи). Для кожного критерію $I\Gamma_{лeйк}$ було розраховано відносні ризики (RR) щодо ймовірності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для пацієнтів.

Таблиця 1. Критерії індексу прогнозування (ІПлейк) хворих на ХЛ мієлойдної природи

Показники	Померлі хворі на ХЛ, n=44		Живі хворі на ХЛ, n=213		Коефіцієнт Ст'юлента	р< несприятливого прогнозу	Критерій несприятливого прогнозу	Вірогідність несприятливого прогнозу для життя при критичному значенні показника (gi), %
	M	m	M	m				
Кількість еритроцитів ПК, Т/л	3,34	0,14	3,83	0,05	-3,98	0,001	<3,5	33,8
Кількість лейкоцитів ПК, Г/л	63,99	11,09	35,79	5,32	2,32	0,05	>50	34,0
Відсоток лімфоцитів ПК	14,26	2,08	21,86	1,13	-3,0	0,01	<18	28,8
ЛДГ сироватки крові, Од/л	1412,18	49,07	738,98	77,62	2,39	0,05	>1000	24,0
Відсоток бластних клітин КМ	12,82	3,23	2,06	0,30	6,72	0,001	>7	75,0
Крайній каудальний розмір селезінки, мм	169,73	7,76	137,13	3,62	3,93	0,001	>150	35,0

Розрахування підсумкової вірогідності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для хворих проводилось відповідно до формули (1) додаткових вірогідностей незалежних подій.

$$G = 1 - \prod_{i=1}^k (1 - g_i), \quad (1)$$

де G — підсумкова вірогідність померти за умов впливу факторів ризику, g_i — вірогідність померти при критичному значенні i-го показника, k — кількість факторів.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив розробити математичні моделі (класифікаційні функції) щодо прогнозування виживаності хворих на ХЛ мієлойдного походження з урахуванням їх радіаційного статусу.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз показників, які увійшли в якості критеріїв до складу ІПлейк (кількість еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів ПК, активність ЛДГ сироватки крові, відсоток бластних клітин КМ, ступінь спленомегалії)

(табл. 2–7), з оцінкою впливу кожного з виділених критеріїв на вітальний статус хворих на ХЛ міелоїдної природи. Нижче наводимо таблиці сполученості, за допомогою яких було оцінено вплив критеріїв ІПлейк на вітальний статус пацієнтів.

Зниження кількості еритроцитів нижче порогового рівня значною мірою впливало на життєздатність хворих на ХЛ (табл. 2). За умов зменшення їх числа нижче 3,5 Т/л померлі хворі складали 33,78% хворих, живі — 66,22%. RR=3,17 (2,54–3,8). Відсутність зниження кількості еритроцитів призводило до зменшення кількості померлих відносно живих (13,86 порівняно з 86,14%, p<0,001) (табл. 2).

Кількість лейкоцитів ПК також впливалася на вітальний статус обстежених пацієнтів (табл. 3). Для хворих на ХЛ з рівнем лейкоцитів, який перевищував 50 Г/л, частки померлих та живих складали 34,04 та 65,96%. RR=2,61 (1,93–3,29). Лейкемії з нижчою кількістю лейкоцитів характеризувались перерозподілом відсотка померлих і живих в напрямку зростання останньої категорії осіб (83,5 проти 16,5%, p<0,001).

Вміст лімфоцитів ПК достовірно впливав на вітальний статус пацієнтів, у яких було діагностовано ХЛ (табл. 4). Для хворих, у яких він

Таблиця 2. Вплив кількості еритроцитів ПК на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=12,7$, p<0,001)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	N	%	n	%
<3,5 Т/л еритроцитів	25	33,78	49	66,22
>3,5 Т/л еритроцитів	23	13,86	143	86,14

Таблиця 3. Вплив кількості лейкоцитів ПК на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=6,64$, p<0,01)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	n	%	n	%
>50 Г/л лейкоцитів ПК	16	34,04	31	65,96
<50 Г/л лейкоцитів ПК	33	16,5	167	83,5

Таблиця 4. Вплив кількості лімфоцитів ПК на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=2,89$, $p<0,001$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	n	%	n	%
<18% лімфоцитів ПК	32	28,83	79	71,17
>18% лімфоцитів ПК	16	12,31	114	87,69

був нижчим за 18%, частка померлих складала 28,83%, живих — 71,17% ($p<0,001$). RR=2,89 (2,23–3,54). В групі пацієнтів, відсоток лімфоцитів яких у ПК перевищував 18%, кількість померлих була суттєво нижчою, ніж живих (12,31 проти 87,69%, $p<0,001$).

Виживання пацієнтів, у яких було діагностовано ХЛ, значною мірою залежала від рівня ЛДГ в сироватці крові (табл. 5). У хворих з рівнем ЛДГ понад 1000 Од/л частка померлих становила 24,0%, живих — 76,0% ($p<0,05$). RR=3,09 (1,99–4,20). Кількість померлих осіб у разі зниження рівня даного показника в сироватці крові <1000 Од/л, відповідно, визначалась на рівні 9,26%, живих — 90,74% ($p<0,001$).

Відсоток бластних клітин КМ суттєво впливав на виживання хворих на лейкемії (табл. 6). Перевищення рівня, обраного в якості критерію ІПлейк (7% бластних клітин КМ), достовірно впливало на вітальний статус обстежених (померлі становили 75,0%, живі — 25,0%, $p<0,01$). RR=26,25 (25,4–27,1). У пацієнтів з вмістом бластів <7% кількість померлих була суттєво нижчою (10,26%), живих — значно вищою (89,74%, $p<0,001$).

Таблиця 5. Вплив рівня ЛДГ в сироватці крові на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=4,17$, $p<0,05$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	n	%	n	%
>1000 Од/л ЛДГ сироватки крові	6	24,0	19	76,0
<1000 Од/л ЛДГ сироватки крові	10	9,26	98	90,74

Таблиця 6. Вплив кількості бластних клітин КМ на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=51,21$, $p<0,001$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	n	%	n	%
>7% бластних клітин КМ	15	75,0	5	25,0
<7% бластних клітин КМ	16	10,26	140	89,74

Ступінь спленомегалії також впливав на вітальний статус хворих на ХЛ (табл. 7). Серед пацієнтів зі збільшенням розмірів селезінки понад 150 мм частка померлих становила 35,0%, живих — 65,0%. RR=3,80 (3,14–4,45). У хворих, ступінь спленомегалії яких не перевищував порогове значення, кількість померлих була нижчою (12,41%), живих — вищою (87,59%, $p<0,001$).

Таблиця 7. Вплив ступеня спленомегалії на вітальний статус хворих на ХЛ ($\chi^2=16,17$, $p<0,001$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	Померлі		Живі	
	n	%	n	%
Розміри селезінки > 150 мм	28	35,0	52	65,0
Розміри селезінки < 150 мм	18	12,41	127	87,59

Результати кластерного аналізу показників, які ввійшли до ІП_{лейк}, представлені на рис. 1. Відповідно до рис. 1, кожен критерій ІП_{лейк} пов'язаний з окремим іншим критерієм, по мірі включення інших додаткових критеріїв зростає вірогідність отримання максимально несприятливого прогнозу щодо виживаності хворих на ХЛ міелоїдної природи. Відсутність груп кластерів підтверджує “самостійний” характер впливу кожного з критеріїв на вітальний статус обстежених хворих на ХЛ.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив виділити наступні критерії прогнозування виживаності опромінених хворих на ХЛ міелоїдної природи: ступінь спленомегалії (x_1), який визначався за величиною крайнього каудального розміру селезінки (мм), відсоток базофілів (x_2), нейтрофільних мієлоцитів (x_3) та МГКЦ (x_4) КМ. Достовірну ($F=3,53$;

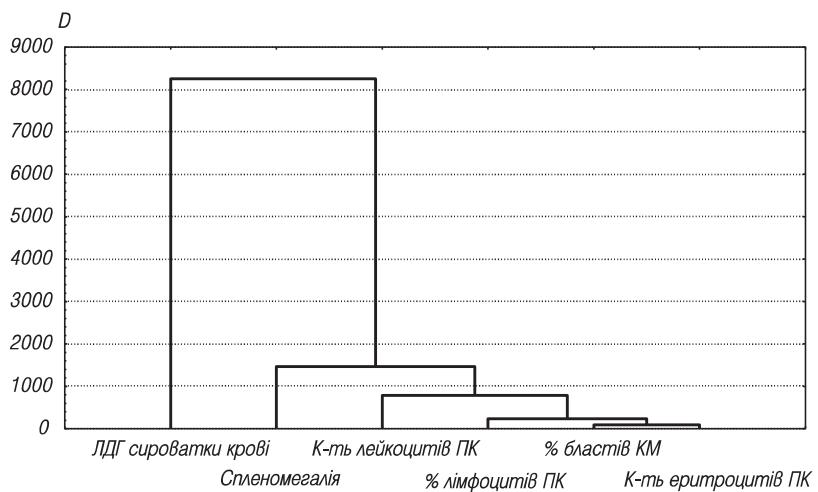


Рис. 1. Результати кластерного аналізу показників, включених до IП_{лейк}. D — відстань в Евклідовому просторі

p<0,05) ймовірність прогнозування виживаності для пацієнтів даної групи описують наступні класифікаційні функції:

$$Y_1 = -15,55 + 0,11X_1 + 0,49X_2 + 0,03X_3 + 0,28X_4 \quad (2)$$

$$Y_2 = -12,86 + 0,09X_1 + 0,16X_2 - 0,15X_3 + 0,27X_4 \quad (3)$$

Критеріями, які дозволяли прогнозувати ймовірність вижити для неопромінених хворих на лейкемії, були: рівень Hb (г/л) (x_1), ступінь спленомегалії (x_2), відсоток еозинофілів (x_3) та базофілів (x_4) КМ, рівень LDГ сироватки крові (x_5). Класифікаційні функції, які надають можливість прогнозувати достовірно значущу ($F=5,14$; p<0,001) ймовірність виживання представлена наступним чином:

$$Y_1 = -23,1 + 0,21X_1 + 0,11X_2 + 0,75X_3 - 0,71X_4 + 0,002X_5 \quad (4)$$

$$Y_1 = -21,29 + 0,25X_1 + 0,09X_2 - 0,47X_3 - 0,42X_4 + 0,001X_5 \quad (5)$$

У разі, коли значення y_1 перевищує значення y_2 , можливо достовірно визначити сприятливий прогноз щодо перебігу захворювання.

Розроблений індекс прогнозування перебігу ХЛ міелоїдної природи (IП_{лейк}) дозволяє прогнозувати перебіг захворювання і оцінити можливість

розвитку несприятливого прогнозу для даної категорії хворих з вірогідністю 96,2%. Розроблені математичні моделі (класифікаційні функції) надають можливість прогнозувати виживаність хворих на ХЛ з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання.

Висновки.

1. Виявлений ряд вірогідних відмінностей щодо клініко-лабораторних характеристик пацієнтів з ХЛ мієлоїдної природи дозволив розробити інтегральний показник — індекс прогнозування ($\Pi_{\text{лейк}}$), який надає можливість оцінки ймовірності максимально несприятливого прогнозу для вищевказаної категорії хворих з вірогідністю 96,2%. Вірогідність мінімально несприятливого прогнозу для хворих на мієлодиспластичний синдром становить 24,0%.

2. Відносні ризики (RR) щодо ймовірності померти протягом 2,5 року спостереження для хворих на ХЛ мієлоїдної природи знаходяться в межах від 2,61 до 26,25.

3. Для прогнозування виживаності хворих на мієлодиспастичний синдром рекомендовано використовувати математичні моделі (класифікаційні функції), які дозволяють враховувати наявність в анамнезі радіаційного чинника. У разі, коли значення y_1 перевищує значення y_2 , можливо достовірно визначити сприятливий прогноз перебігу захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Group Myelofibrosis Network (EUMNET) / G. Barosi, D. Bordessoule, J. Briere [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106. — P. 2849–2853.
2. Aul C. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes / C. Aul, N. Gattermann, W. Schneider // Br. J. Haematol. — 1992. — Vol. 82. — P. 358–367.
3. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome / P.J. Williamson, A.R. Kruger, P.J. Reynolds [et al.] // Br. J. Haematol. — 1994. — Vol. 87. — P. 743–745.
4. Studies of the mortality of atomic bomb survivors / D. Pierce, Y. Shimizu, D. Preston [et al.] // Radiat. Res. — 1996. — № 146. — P. 1–27.
5. Larson R. A. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia / R. A. Larson // Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2007. — Vol. 54. — P. 453–459.
6. The 15-country coolaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks / E. Cardis, M. Briejheid, M. Blettner [et al.] // Radiat. Res. — 2007. — Vol. 167. — P. 396–417.
7. Incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-control study / V. Rericha, M. Kulich, R. Rericha [et al.] // Environ. Health Perspect. — 2006. — Vol. 114. — P. 818–822.
8. Brenner D. J. Computed tomography — an incrising source of radiation exposure / D. J. Brenner, E. J. Hall // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2277–2284.
9. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia / J. Sokal, E. Cox, M. Baccarani [et al.] // Blood. — 1984. — Vol. 63. — P. 789–799.

10. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia / H. M. Kantarjian, M. J. Keating, T. L. Smith [et al.] // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88, № 1. — P. 1–8.
11. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases / P. Fenaux, R. Beuscart, J. L. Lai [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6. — P. 1417–1424.
12. Chronic myelomonocytic leukemia / A. M. Storniolo, W. C. Moloney, D. S. Rosenthal [et al.] // Leukemia. — 1990. — Vol. 4. — P. 766–770.
13. Prognosis of chronic myelomonocytic leukemia / L. Catalano, S. Improta, M. De Laurentiis [et al.] // Haematologica. — 1996. — Vol. 81. — P. 324–329.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2012.

T. F. Любарець

*Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины”,
ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКЕМИЙ МИЕЛОИДНОЙ ПРИРОДЫ

Разработан индекс прогнозирования хронических лейкемий (ХЛ) миелоидной природы (ИПлейк), позволяющий прогнозировать течение заболеваний и оценить возможность развития неблагоприятного прогноза для данной категории больных с вероятностью 96,2%. Вероятность минимально неблагоприятного прогноза для больных с ХЛ составляет 24,0%. Относительные риски (RR) летального исхода в течение 2,5 лет наблюдения для больных с ХЛ находятся в пределах от 2,61 до 26,25. Разработанные математические модели (классификационные функции) дают возможность прогнозировать выживаемость больных с ХЛ с учетом наличия в анамнезе влияния ионизирующего излучения.

Ключевые слова: индекс прогнозирования, критерий, классификационная функция, хронические лейкемии миелоидной природы, ионизирующее излучение.

T. F. Liubarets

*State Institution “National Research Center for Radiation Medicine
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Melnikov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine*

PROGNOSIS CHRONIC LEUKEMIAS OF MYELOID ORIGIN CLINICAL MANAGEMENT

Prognostic index for chronic leukemias (CL) of myeloid origin (IPleuk) which allow to make a prognosis of clinical management of disease and estimate the probability level 96,2% of negative prognosis for such category of patients was elaborated. The probability level of minimal negative prognosis for patients with CL is 24,0%. Relative risks (RR) of mortal outcome during 2,5 years of monitoring for CL patients is fluctuated from 2,61 to 26,25. The mathematic models (linear functions) allow to make a prognosis of survival for patients with CL taking into account the presence of radiation exposure in anamnesis.

Key words: prognostic index, criteria, classification function, chronic leukemias of myeloid origin, ionizing radiation.