

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI BOLNIKOV S KRONIČNO MIELOIČNO LEVKEMIJO V SLOVENIJI (2002-2007)

CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA: EPIDEMIOLOGY DATA (2002-2007)

Irena Preložnik Zupan,¹ Tadej Pajič,¹ Marjana Glaser² Tatjana Grmek-Zemljič,³
Mateja Grat,⁴ Nataša Fikfak,⁵ Irena Bricman⁶ Marija Čeh,⁷ Vlasta Petric⁷

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

⁴ Oddelek za hematologijo in revmatologijo, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Gorici

⁵ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

⁶ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo Mesto, Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto

⁷ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ul. dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

Izveček

Izhodišča	<i>Kronična mieloična levkemija (KML) je redka klonška neoplazma hematopoetičnih matičnih celic. Predstavljamo epidemiološke podatke slovenskih bolnikov.</i>
Metode	<i>Podatke o novih bolnikih s KML smo zbirali v vseh slovenskih bolnišnicah, ki imajo specializirane oddelke za hematologijo, za obdobje 2002 do 2007.</i>
Rezultati	<i>Skupno smo odkrili 90 bolnikov v šestih letih. Incidenca je bila v povprečju 0,75/100.000. Umrlo je 14 (15 %) bolnikov. Obolenost moških je za 4 % večja od žensk. Povprečna starost moških ob ugotovitvi bolezni je bila 50,6 let in žensk 59,1 let. Bolnike smo porazdelili po statističnih regijah Slovenije. Večino bolnikov odkrijemo v kroničnem obdobju bolezni (83 %). V zadnjih letih jih zdravimo v največjem odstotku z imatinibom (do 85 %).</i>
Zaključki	<i>Ugotavljamo manjšo incidenco obolenosti za KML v Sloveniji, tudi povprečna starost bolnikov ob ugotovitvi je nižja, kot jo opisujejo v literaturi. Bolezen odkrijemo pri večini bolnikov v zgodnjem kroničnem obdobju. Zdravimo jih po najsodobnejših priporočilih.</i>
Ključne besede	<i>kronična mieloična levkemija; incidenca; zdravljenje; Slovenija</i>

Abstract

Background	<i>Chronic myeloid leukaemia (CML) is a rare clonal neoplastic disease of hematopoietic stem cells. Epidemiology data of CML patients in Slovenia are presented.</i>
Methods	<i>Data about all new patients with CML in the period from 2002 to 2007 were obtained from all Slovenian hospitals with haematological department.</i>
Results	<i>90 patients were studied during the period of 6 years. The incidence was 0.75/100,000 on average. 14 patients (15 %) died. Incidence in male population was 4 % higher as in female population. The patient population (average age 50.6 in males and 59.1 in females at the diagnosis of CML, respectively) was distributed also according to Slovenian statistical regions. The majority of patients was identified in the chronic phase of disease (83 %), being treated in recent years with imatinib (up to 85 % in 2007).</i>

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

doc. dr. Irena Preložnik-Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Conclusions *The incidence, as well as the average age of the patients with CML in Slovenia is lower compared with data from the literature. The majority of patients are identified in early stage of the disease and are treated in accordance with current guidelines.*

Key words *chronic myeloid leukemia; incidence; therapy; Slovenia*

Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna klonška bolezen celic mieloične vrste. Celice se močno razraščajo, ne izgubijo pa sposobnosti diferenciacije. V krvni sliki običajno ugotovimo povečano število levkocitov na račun celic granulocitne vrste, v diferencialni beli krvni sliki pa pomik v levo vse do blastnih celic.¹

KML je redka bolezen. Med populacijo odraslih bolnikov, ki zbolijo za različnimi oblikami levkemij, kot so akutna mieloblastna in limfoblastna levkemija ter kronična limfatična in mieloična levkemija, predstavlja KML 15–20 % zbolelih.² V literaturi običajno najdemo incidenco med 1 do 1,5 ali 2 bolnika na 100.000 prebivalcev vsako leto.^{3, 4} Bolezen je pogostejša pri starejši populaciji s povprečno starostjo okoli 65 let. Večina študij v svetu vključuje bolnike, ki so mlajši od teh, vključenih v epidemiološke študije, zato predvidevajo, da je incidenca v starejši populaciji podcenjena.^{5, 6} Po dosedanjih podatkih zbolevalo za KML moški pogosteje kot ženske, ženske pa imajo poleg tega tudi boljše preživetje kot moški.³ Ni podatkov, da bi se bolezen pojavljala pogosteje v določenem geografskem območju oziroma v določeni etnični skupini. Opisujejo pa, da so velike razlike med državami v načinu zdravljenja in diagnostike kljub jasnim priporočilom, predvsem zaradi cene zdravila in modernih diagnostičnih postopkov.³

V prispevku prikazujemo epidemiološke podatke bolnikov s KML v Sloveniji, ki smo jih zbrali za obdobje 2002 do 2007.

Bolniki in metode dela

Zbrali smo osnovne podatke o bolnikih s KML, ki smo jih na novo odkrili (diagnosticirali) od januarja 2002 do vključno decembra 2007. Za leto 2002 smo se odločili, ker je za slovenske bolnike s KML mejnik, priče-

tek zdravljenja z inhibitorjem tirozinske kinaze – imatinibom.

Populacijo predstavlja celotno število prebivalcev Republike Slovenije v letih 2002 do 2007. Ker se v Sloveniji bolniki z diagnozo KML zdravijo v ambulanti specialista hematologa, smo podatke zajeli v vseh slovenskih bolnišnicah, ki imajo specializirane oddelke za hematologijo (UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje, SB Murska Sobota, SB Slovenj Gradec, SB Novo Mesto, SB »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica) (Sl. 1). Podatke o skupnem številu prebivalcev R Slovenije in številu prebivalcev v statističnih regijah smo pridobili iz objavljenih podatkov Statističnega urada RS (www.stat.si). V vsaki bolnišnici smo zbirali zdruzene (agregirane) podatke o številu novo odkritih bolnikov v posameznem letu, spolu, starosti ob diagnozi, kraju stalnega bivališča, obdobju KML ob postavitvi diagnoze in načinu zdravljenja v posameznem letu. Deskriptivno statistično obdelavo smo izvedli s programom MS Excel 2007.

Rezultati

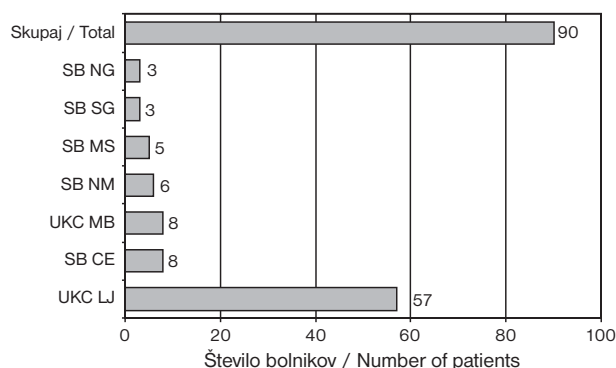
Slika 1 prikazuje pregled bolnikov po posameznih bolnišnicah. Trenutno se največ bolnikov vodi v UKC Ljubljana.

Ugotavljali smo incidenco po posameznih letih od 2002 do 2007 in povprečno incidenco, preračunano čez vseh šest let (Razpr. 1). Incidenca se je gibala med 0,65 in 0,80, v povprečju 0,75 (na 100.000 prebivalcev), kar je manj, kot kažejo podatki iz literature.³⁻⁷ V Razpredelnici 1 je tudi natančen prikaz gibanja števila prebivalcev Slovenije po posameznih letih. Od 90 (100 %) bolnikov, ki smo jih odkrili v obdobju 2002 do 2007, jih je umrlo 14 (15 %). Od tega je imelo 6 bolnikov presaditev krvotvornih matičnih celic. Drugih, bolj podrobnih podatkov skupine umrlih bolnikov, za sedaj nimamo.

Razpr. 1. Število novih bolnikov s KML v letih 2002–2007.

Table 1. Newly diagnosed CML patients between 2002 and 2007.

Leto	Število prebivalcev	Število novo odkritih bolnikov s KML	1 novo odkrit bolnik s KML na število prebivalcev	Incidenca (na 100.000 prebivalcev)
Year	Population	No. of newly diagnosed CML patients	1 newly diagnosed CML patient per number of inhabitants	Incidence (per 100,000 inhabitants)
2002	1.995.033	13	153.464	0,65
2003	1.996.433	20	99.822	1,00
2004	1.997.590	14	142.685	0,70
2005	2.003.358	16	125.210	0,80
2006	2.010.377	12	167.531	0,60
2007	2.019.406	15	134.627	0,74
Povprečje 2002–2007		15	137.223	0,75
Average 2002–2007				



Sl. 1. Novoodkriti bolniki s KML, ki so se zdravili v posameznih bolnišnicah v letih 2002–2007.

Figure 1. Newly diagnosed CML patients, treated in different hospitals, between 2002 and 2007.

Razpr. 2. Novoodkriti bolniki s KML v letih 2002–2007 po spolu.

Table 2. Newly diagnosed CML patients between 2002 and 2007 according to gender.

	Moški Male	Ženske Female	Skupaj Total
2002	9 (69 %)	4 (31 %)	13 (100 %)
2003	11 (55 %)	9 (45 %)	20 (100 %)
2004	7 (50 %)	7 (50 %)	14 (100 %)
2005	8 (44 %)	8 (50 %)	16 (100 %)
2006	5 (42 %)	7 (58 %)	12 (100 %)
2007	7 (40 %)	8 (53 %)	15 (100 %)
Povprečno/ leto Average/year	7,8 (52 %)	7,2 (48 %)	15,0

V naslednji razpredelnici (Razpr. 2) smo razdelili novoodkrite bolnike tudi po spolu po posameznih letih, da bi ugotovili, ali pri nas drži podatek o večji obolenosti moških za KML. V povprečju je incidenca obolenosti moških za 4 % večja od žensk.

Izračunali smo povprečno starost moških (50,6 let; mediana 48) in žensk (59,1 let; mediana 63) ob ugotovitvi bolezni. V Razpredelnici 3 je razvidna obolenost po posameznih življenjskih obdobjih. Incidenca do-

seže vrh pri bolnikih med 60. in 69. letom starosti (20 bolnikov).

Razpr. 3. Novoodkriti bolniki s KML v letih 2002–2007 po starosti in spolu.

Table 3. Newly diagnosed CML patients between 2002 to 2007, according to gender and age.

	Moški Male	Ženske Female	Skupaj Total
0–20	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)
21–29	2 (50 %)	2 (50 %)	4 (100 %)
30–39	11 (85 %)	2 (15 %)	13 (100 %)
40–49	10 (63 %)	6 (38 %)	16 (100 %)
50–59	8 (47 %)	9 (53 %)	17 (100 %)
60–69	9 (45 %)	11 (55 %)	20 (100 %)
70–79	6 (38 %)	10 (63 %)	16 (100 %)
80–89		2 (100 %)	2 (100 %)
Skupaj Total	47 (52 %)	43 (48 %)	90 (100 %)

Nato smo porazdelili bolnike po posameznih statističnih regijah Slovenije (Razpr. 4). Statistične regije Slovenije so ena od teritorialnih ravni, za katere Statistični urad Republike Slovenije zbira in izkazuje statistične podatke. Za boljše razumevanje je dodan zemljevid statističnih regij Slovenije (Sl. 2).



Sl. 2. 12 statističnih regij Slovenije.

Figure 2. Slovenia's twelve statistical regions.

Razpr. 4. Novoodkriti bolniki s KML v letih 2002–2007 po statističnih regijah R Slovenije.

Table 4. Newly diagnosed CML patients in Slovenia's twelve statistical regions (2002 to 2007).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Povprečje Average	Število prebivalcev Population	Incidenca Incidence
Gorenjska	1	3	1	1		1	7	198.713	0,59
Goriška			1			3	4	119.541	0,56
Koroška	1			1		2	4	73.905	0,90
Savinjska	2	4	3	4		1	14	257.525	0,91
Pomurska	2		2		2	1	7	122.483	0,95
JV Slovenija	3	3	1	2		2	11	139.434	1,31
Zasavska		1				1	0,17	45.468	0,37
Osrednjeslovenska	2	6	3	4	6	2	23	498.378	0,77
Notranjskokraška			1		2		3	51.132	0,98
Obalno-kraška	1	2	2	1		1	7	105.313	1,11
Podravska	0	1	0	2	2	2	7	319.282	0,37
Spodnjeposavska	1			1		2	0,33	69.940	0,48
Skupaj Total	13	20	14	16	12	15	90	15,00	

Incidenca - število novo odkritih bolnikov na 100.000 prebivalcev (iz povprečja 6 let)
Incidence - No. of newly discovered patients per 100,000 inhabitants (based on 6-year mean)

Na koncu smo razdelili bolnike še po obdobju bolezni, v katerem smo bolezen odkrili (Razpr. 5), in po zdravljenih, s katerimi smo jih zdravili po posameznih letih (Razpr. 6, Sl. 3). Večino bolnikov odkrijemo v kroničnem obdobju bolezni (75 %) in v zadnjih letih jih zdravimo v največjem odstotku z imatinibom (do 85 %).

Razpr. 5. *Obdobje KML ob odkritju bolezni (bolniki, odkriti v obdobju 2002–2007).*

Table 5. *Stage of CML at diagnosis (patients diagnosed between 2002–2007).*

Obdobje bolezni ob diagnozi Stage of disease at diagnosis	Število (2002–2007) Number (2002–2007)	%
Kronično / Chronic	75	83,3 %
Pospešeno / Accelerated	1	1,1 %
Blastna preobrazba / Blast crisis	3	3,3 %
Ni podatka / Unknown	11	12,2 %
Skupaj / Total	90	100,0 %

Razpr. 6. *Način zdravljenja bolnikov s KML ob koncu posameznega leta (vsi bolniki).*

Table 6. *Treatment of CML patients at the end of each year (all patients together).*

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Hidroksiurea Hydroxyurea	13 (39,4 %)	10 (20,4 %)	6 (10,9 %)	6 (8,8 %)	3 (3,9 %)	2 (2,0 %)
IFN a	4 (12,1 %)	1 (2,0 %)			2 (2,6 %)	
IFN a +AraC	2 (6,15)					
Busulfan Busulphan		2 (4,15)				
Imatinib	8 (24,2 %)	29 (59,2 %)	42 (76,4 %)	53 (77,9 %)	65 (84,4 %)	81 (82,7 %)
Dasatinib						3 (3,1 %)
Nič/nothing	3 (9,1 %)	2 (4,1 %)	2 (3,6 %)	5 (7,4 %)	3 (3,9 %)	10 (10,2 %)
Neznano/unknown	3 (9,1 %)	5 (10,2 %)	5 (9,1 %)	4 (5,9 %)	4 (5,2 %)	2 (2,0 %)
	33 (100 %)	49 (100 %)	55 (100 %)	68 (100 %)	77 (100 %)	98 (100 %)

Razpravljanje

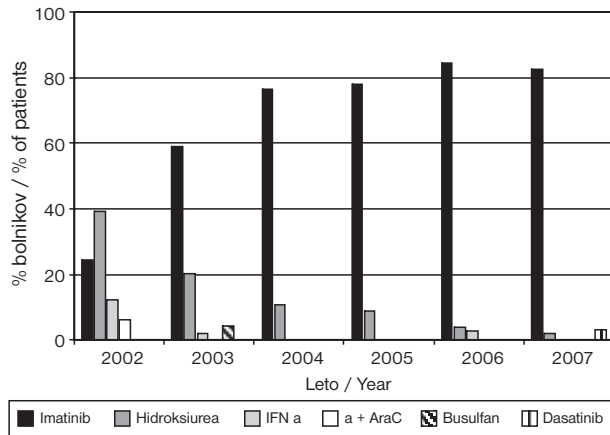
KML je dokaj redka maligna bolezen odrasle populacije bolnikov. Med levkemijami jo po pogostosti prehitita akutna mieloblastna levkemija in kronična limfatična levkemija, nekoliko redkejša od KML pa je akutna limfoblastna levkemija. Zaradi značilne citogenetične spremembe, Ph-kromosoma, je bila KML že vrsto let zelo zanimiva za različne strokovnjake. Rezultat tega zanimanja je zdravilo imatinib, inhibitor tirozinske kinaze, ki je pomembno zmanjšal smrtnost bolnikov s KML. Še vedno pa s tem zdravilom bolezni ne pozdravimo, temveč jo uspešno nadzorujemo. Tudi nas so zanimale epidemiološke značilnosti bolnikov s KML v Sloveniji v obdobju zdravljenja z imatinibom po letu 2002.

Po ocenah Ameriškega združenja za rakave bolezni je v letu 2007 v Združenih državah zbolelo za KML 4600 bolnikov (populacija 301.139.947, incidenca 1,5/100.000).^{4, 8, 9} Na sestanku Evropske mreže za levkemije (European Leukemia Net - ELN) januarja 2008 so predstavili podatke švedskega registra, v katerem je bila incidenca bolnikov s KML 1,2/100.000. Predstavili so tudi incidenco na Bavarskem za leto 2004 (1,93/100.000) in za leto 2005 (1,8/100.000). Pri nas smo po naših sedanjih izračunih za leto 2007 na novo odkrili 15 bolnikov (populacija 2.019.406, incidenca 0,75/100.000). V letu 2006 smo imeli 12 novih bolnikov (incidenca 0,6/100.000). To je pomembno manjša incidenca, kot jo opisujejo v literaturi.²⁻⁹ Postavi se vprašanje, ali smo odkrili vse oziroma vsaj večino bolnikov, ali pa jih morda ne prepoznamo in ostanejo neodkriti. Kar 40–50 % bolnikov je namreč na začetku bolezni asimptomatskih (brez težav) in bolezen ugotovimo ob slučajnem pregledu krvne slike.¹ Morda bi bilo smiselno z občasnim usmerjenim izobraževanjem na to bolezen opozarjati populacijo osebnih zdravnikov. Smrtnost je

bila v tem obdobju 15 %, kar ustreza podatkom v literaturi.²

Pri pregledu incidence po spolu smo ugotovili majhno prednost moških pred ženskami, kar se ujema z literaturo.³ Tudi po starostnih skupinah incidenca z leti narašča in doseže vrh med 60. in 69. letom, kar se ujema z literaturo. Povprečna starost bolnikov je zopet pomembno nižja, kot je v literaturi, kjer jo ocenjujejo na 65 let.³⁻⁷ Na Bavarskem je povprečna starost moških 63 let in žensk 65 let (podatki predstavljeni na letnem sestanku ELN januarja 2008). Pri nas je povprečna starost ob diagnozi pri moških 51 let in pri ženskah 60 let. To je še dodaten argument, ki pritrjuje ugotovitvi, da verjetno ne odkrijemo v zadostni meri zlasti starejših bolnikov. Med statističnimi regijami po »večji« incidence izstopata predvsem JV Slovenija in Obalno-kraško področje, kjer je incidenca primerljiva s povprečno incidenco v literaturi (1,31 in 1,11/100.000). Na ostalih območjih je incidenca nižja in bolj ali manj izenačena.

Večino bolnikov odkrijemo v kroničnem obdobju bolezni, kar 83 %. To je tudi napovedno ugodno za pričetek zdravljenja in preživetje teh bolnikov. Na Sliki 3 vidimo podatke o načinu zdravljenja bolnikov s KML. Leta 2002 smo zdravili dobrih 20 % bolnikov z imatinibom, ki je danes prva izbira zdravljenja. V letu 2007 pa smo dosegli zavidljivo raven. Prek 80 % bolnikov zdravimo v prvi izbiri z imatinibom. Pričeli smo tudi zdravljenje z drugo generacijo inhibitorjev tirozinskih kinaz, z dasatinibom in nilotinibom (Sl. 3). Na Bavarskem so leta 2006 zdravili okoli 60 % bolnikov z imatinibom, zavarovalnica nekaterim ni odobrila zdravljenja za vseh 12 mesecev v letu. Enotno zdravljenje in spremljanje uspešnosti zdravljenja po priporočilih je pri nas dokaj dobro urejeno tudi zato, ker vse bolnike obravnavajo specialisti hematologi za razliko od nekaterih drugih držav, kjer bolnike v določenem obsegu zdravi tudi osebni zdravnik.



Sl. 3. Način zdravljenja bolnikov s KML ob koncu posameznega leta (vsí bolniki).

Figure 3. Treatment of CML patients at the end of each year (all patients together).

Zaključki

Po naših podatkih je incidenca obolevnosti za kronično mieloično levkemijo v Sloveniji manjša, kot jo opisujejo v literaturi. Pogosteje obolevajo moški kot ženske. Bolezen odkrijemo pri večini bolnikov v zgod-

njem kroničnem obdobju in jih zdravimo po naj-sodobnejših priporočilih, kar govori o zadovoljivem delu specialistov hematologov, razmisliti pa bi veljalo o možnostih večjega prenosa znanja, na zdravnike splošne oz. družinske medicine, še posebej o pravilnem in pravočasnem prepoznavanju KML.

Literatura

1. Modic M. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 1240–9.
2. Sessions J. Chronic myeloid leukaemia in 2007. J Manag Care Pharm 2007; 13 Suppl S-a: S4–S7.
3. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. Lancet 2007; 370: 342–50.
4. American Cancer society. Cancer fact and figures 2007. Dostopno na: www.cancer.org/dawnloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf. Accessed February 26, 2007.
5. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistic review 1975–2003. Bethesda: US National Cancer Institute, 2006. Dostopno na: http://seer.cancer.gov/csr/1957_2003/
6. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 850–8.
7. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81: 973–88.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistic, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8–29.
9. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 96: 3343–56.

Prispelo 2008-02-26, sprejeto 2008-03-04