

Maria Fornal, Kazimierz Janicki, Tomasz Grodzicki

## EWOLUCJA PRZEŻYCIA CHORYCH NA BIAŁACZKI W KRAKOWIE – PRZYPADKÓW ZAREJESTROWANYCH W LATACH 1980–1990

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jagielloński  
Kierownik: Tomasz Grodzicki

*Przeprowadzono kompleksową analizę epidemiologiczną przeżyć wszystkich przypadków zachorowania na białaczkę, które wystąpiły w Krakowie w latach 1980–1990. W obrębie każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki przeprowadzono analizę ryzyka zgonu w zależności od okresu, w którym wystąpiła choroba – wyróżniono dwa przedziały czasowe 1980–1985 i 1986–1990. We wszystkich typach białaczki zaobserwowano duży wzrost prawdopodobieństwa przeżycia chorych, u których stwierdzono białaczkę w drugim okresie, tj. w latach 1986–1990. Wyniki te zostały zinterpretowane jako wynik postępu w leczeniu tej choroby w Krakowie.*

*Słowa kluczowe: przeżycia na białaczki, epidemiologia białaczek*

*Key words: leukaemia survival, epidemiology of leukaemia*

### WSTĘP

Białaczka, podobnie jak inne nowotwory złośliwe, charakteryzuje się klonalnym rozrostem komórek, które uległy mutacji. Najbardziej podstawowym i naturalnym, klinicznym podziałem białaczek jest podział na białaczki ostre i białaczki przewlekłe. Białaczki ostre (BO) stanowią grupę złośliwych schorzeń nowotworowych o dużej dynamice klinicznej (1), natomiast białaczki klinicznie przewlekłe charakteryzują się powolnym przebiegiem i u większości chorych korzystną odpowiedzią na leczenie, zwłaszcza w okresie początkowym (2, 3). Wyróżnia się dwa typy białaczek ostrych: białaczka limfoblastyczna ostra (BLO), występująca głównie u dzieci (u dorosłych występuje ona tylko w ok. 20%) i nie-  
limfoblastyczne postacie ostrej białaczki, takie jak białaczka mieloblastyczna, czy monoblastyczna ostra (BMO) lub inne jej warianty. Występuje ona głównie u dorosłych (80%). Białaczki ostre stanowią do 50% ogółu białaczek. Wśród białaczek przewlekłych znane są dwa podstawowe typy: białaczka limfatyczna przewlekła (BLP) oraz białaczka granulocytowa przewlekła (BGP).

Nieleczona białaczka prowadzi do zgonu. Czas jaki upływa od momentu ujawnienia się choroby do śmierci pacjenta nosi nazwę czasu przeżycia lub wprost, przeżycia. Czasy przeżycia są zasadniczo różne dla poszczególnych typów cytologiczno-klinicznych chorób. Po-

nadto, nawet w ramach jednego typu białaczki, przeżycia zależą od takich parametrów jak np. wiek, płeć, rasa, sposób leczenia, narażenie na szkodliwości zawodowe oraz czynniki środowiska zamieszkania itp. (4). Badania przeżyć na białaczkę prowadzone były na szeroką skalę głównie w USA w ramach programu „Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)” (4, 5) oraz w Europie w ramach programu EUROCARE (6, 7). Szczególnie interesująca jest analiza ewolucji wartości przeżyć w czasie, gdyż obrazuje ona skuteczność nowych terapii.

Za cel pracy postawiono ocenę epidemiologiczną przeżyć wszystkich przypadków białaczki u mieszkańców Krakowa, które zarejestrowane zostały w Krakowie w latach 1980–1990. Badania miały ustalić rozkład czasu przeżycia chorych w zależności od typu cytologiczno-klinicznego białaczki oraz okresu, w którym rozpoczęto leczenie (przedziały lat 1980–1985 i 1986–1990). Brane były pod uwagę także takie parametry, jak wiek pacjenta, jego płeć oraz miejsce zamieszkania. Ważnym elementem analizy długości przeżyć było zbadanie zależności przeżycia od każdego z powyższych czynników, z jednoczesnym uwzględnieniem ich wzajemnych interferencji. Wyniki porównano z danymi z programów SEER i EUROCARE.

#### MATERIAŁ I METODY

Na podstawie ksiąg klinicznych ruchu chorych oddziałów wewnętrznych i oddziałów chorób dzieci we wszystkich szpitalach miejskich w Krakowie i klinikach Collegium Medicum UJ oraz w specjalistycznych przychodniach hematologicznych zidentyfikowano wśród mieszkańców Krakowa 568 przypadków zachorowań na białaczkę w badanym okresie 1980–1990, dla których można było jednoznacznie określić typ cytologiczno-kliniczny choroby. Rejestrowano rok, w którym rozpoznano białaczkę, typ cytologiczno-kliniczny, wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby, jego płeć oraz dzielnicę zamieszkania (Śródmieście, Krowodrza, Podgórze, Nowa Huta). Każdy przypadek zachorowania, dla którego ustalono typ białaczki, rozpatrzono pod kątem dalszych losów chorego do 1997 r. Przeglądnięte zostały księgi ruchu chorych i książki sekcyjne do 1997 roku włącznie w szpitalach i placówkach leczniczych. W ten sposób udało się ustalić daty i przyczyny zgonów większości (ok. 60%) pacjentów z lat 1980–1990. Pozostałych chorych sprawdzono w Krakowskim Rejestrze Nowotworów, skąd uzyskano informacje (pochodzące ze świadectw zgonu) o zgonach niektórych z nich (ok. 20%). Dodatkowe dane na temat statusu pacjentów do 1997 roku włącznie, uzyskano z Wojewódzkiego Ośrodka Organizacji Ekonomiki i Informatyki w Ochronie Zdrowia w Krakowie, gdzie rejestrowane są wszystkie zgony na terenie Krakowa (ok. 15%). W kilkudziesięciu przypadkach (ok. 5%), w których zachodziło podejrzenie nieścisłości danych, lub których nie można było zweryfikować za pomocą powyższych metod, skontaktowano się bezpośrednio z pacjentami lub ich rodzinami.

Dla każdego chorego, u którego stwierdzono zgon z powodu białaczki, określony został czas przeżycia jako okres pomiędzy datą wystąpienia białaczki, a datą zgonu. Pozostali pacjenci zaszeregowani zostali do jednej z trzech kategorii: 1) kategoria osób, których zgon nastąpił z innych niż białaczka przyczyn; 2) kategoria osób, które żyły jeszcze w końcu monitorowanego okresu czasu, czyli w końcu roku 1997; 3) kategoria osób, które zniknęły z ewidencji z innych powodów (np. zmiana miejsca zamieszkania itp.). Dla pacjentów należących do powyższych kategorii obliczono tzw. czas cenzorowy (7, 8), czyli przedział czasowy pomiędzy momentem rozpoznania białaczki a: 1) datą śmierci z inne-

go niż białaczka powodu; 2) końcem roku 1997; 3) datą ostatniej hospitalizacji lub wizyty w przychodni.

Wartości czasów przeżycia i wartości cenzorowe określone dla wyżej wspomnianych grup chorych stanowiły podstawę do obliczenia funkcji Kaplana-Meiera (K-M) w tych grupach. Rozkład czasów przeżycia można charakteryzować także podając medianę rozkładu przeżyć ( $M$ ), czyli czas, po którym prawdopodobieństwo przeżycia przyjmuje wartość 0.5. Innym sposobem opisanie rozkładu przeżyć są przeżycia  $n$ -letnie: obserwowane i względne. Obserwowane przeżycie  $n$ -letnie oznacza procent chorych, którzy przetrwali  $n$  lat. Natomiast  $n$ -letnie przeżycie względne jest to stosunek obserwowanego przeżycia  $n$ -letniego w danej grupie chorych do oczekiwanego  $n$ -letniego przeżycia populacji o takiej samej, jak osoby chore, strukturze wieku, płci i miejsca zamieszkania (pomnożony przez 100). Oprócz funkcji przeżycia, wielkością używaną do opisu rozkładu czasów przeżycia jest ryzyko zgonu (9). Określa się je jako prawdopodobieństwo zgonu na jednostkę czasu. W ramach każdego z typów cytologiczno-klinicznych białaczki przeprowadzono analizę ryzyka zgonu w oparciu o model Cox'a (8, 9). Zbadano ryzyko zgonu w zależności od okresu, w którym rozpoznano białaczkę i rozpoczęto leczenie: I okres 1980–85, II okres 1986–90. Podczas analizy uwzględniono jako dodatkowe parametry płeć, wiek oraz miejsce zamieszkania chorego. Posłużono się programem komputerowym SPSS, który obliczał stosunki ryzyka zgonów dla poszczególnych parametrów oraz istotność różnic w oparciu o test Walda (9).

## WYNIKI

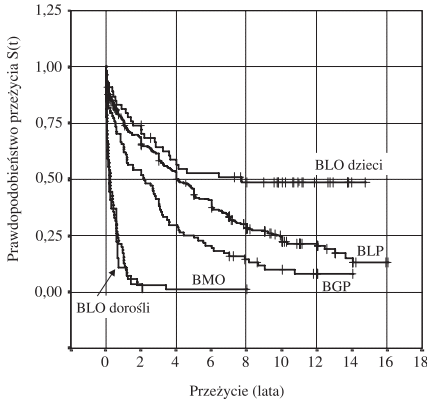
Materiał empiryczny obejmował 568 osób, a w tym 330 z BLP, 87 z BGP, 70 z BMO i 81 z BLO. Mając na względzie różnice w postępowaniu klinicznym i w rokowaniu wobec dzieci chorych na BLO oraz dorosłych z BLO, oddzielnie rozpatrzono przypadki białaczki limfoblastycznej u dorosłych – BLOst (27 pacjentów) oraz przypadki białaczki limfoblastycznej u dzieci – BLOdz (54 osoby).

W obrębie każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki, analizowano dane pacjentów pod względem okresu czasu, w którym rozpoznano białaczkę. Badany przedział czasu 1980–1990 podzielono na dwa okresy: okres I, czyli lata 1980–1985, okres II, czyli lata 1986–1990. Liczby pacjentów dla każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki (z uwzględnieniem podziału na BLOst i BLOdz) w zależności od okresu, płci i miejsca zamieszkania przedstawia tabela I. Tabela zawiera także liczby osób, które zmarły ze względu na białaczkę, jak i osób, które zniknęły z ewidencji lub zmarły z innych niż białaczka powodów.

Dla każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki obliczono funkcje przeżycia wg. Kaplana-Meiera, które ilustrują ryciny 1 i 2. Za jednostkę czasu wybrano rok w przypadku białaczek typu BLP, BGP i BLOdz (BLO u dzieci) oraz miesiąc dla białaczek typu BMO i BLOst (BLO u dorosłych). Trzy typy białaczki: BLP, BGP i BLOdz (BLO u dzieci) wyróżniają się długimi czasami przeżycia – są one rzędu lat. Dwa pozostałe typy, BGO oraz BLOst, charakteryzują się z kolei krótkimi przeżyciami, rzędu miesięcy. Mediany przeżyć ( $M$ ) dla każdej z grup (oprócz BLOdz, dla której ze względu na dużą liczbę przypadków cenzorowych nie są miarodajne) zawarte są w tabeli II. Tabela III zawiera zarówno obserwowane jak i względne 1- i 5-letnie przeżycia dla każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki.

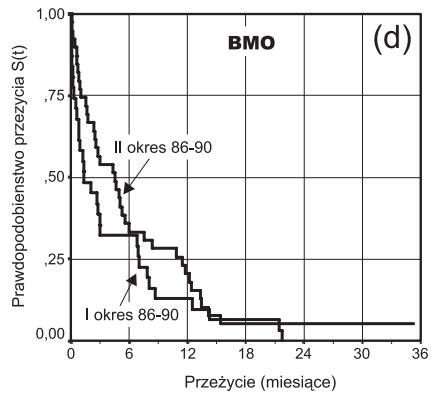
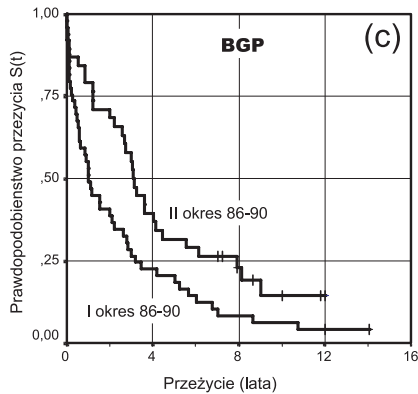
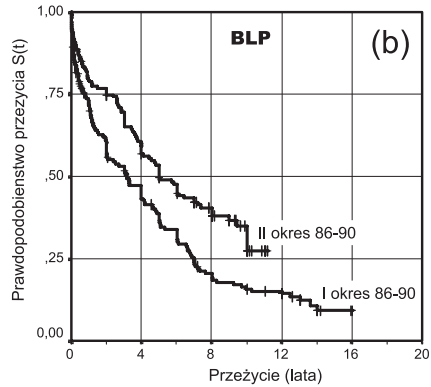
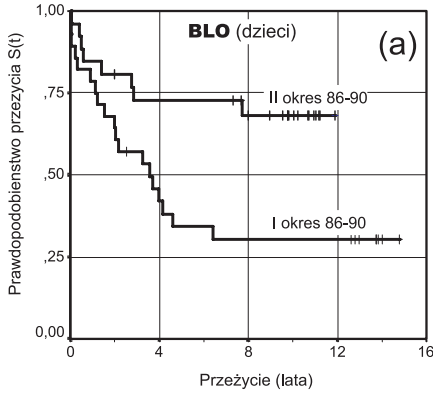
Tabela I. Liczby zachorowań, zgonów spowodowanych białaczką oraz innych przypadków (zgonów z innych przyczyn lub zniknięcia z ewidencji) dla poszczególnych typów białaczki w zależności od okresu rozpoznania, płci i miejsca zamieszkania.  
 Table I. Numbers of leukemia cases, deaths from leukemia and other cases (deaths from other causes or loss from the follow-up) in each type of leukemia depending on time of diagnosis, sex and place of living.

	Typ białaczki																	
	BLOdz		BLP		BGP		BMO		BLOst		Ogółem							
	zachor.	inne	zachor.	inne	zachor.	inne	zachor.	inne	zachor.	inne	zachor.	inne	zachor.	inne				
Okres:																		
1980–1985	28	19	1	170	138	17	49	47	0	31	31	0	12	12	0	290	247	18
1986–1990	26	8	2	160	101	9	38	31	0	39	38	0	15	15	0	278	193	11
Płeć:																		
kobiety	27	13	2	142	105	11	41	36	0	42	41	0	13	13	0	265	208	13
mężczyźni	27	14	1	188	134	15	46	42	0	28	28	0	14	14	0	303	232	16
Zamieszk.																		
Śródmieście	10	2	0	104	77	5	24	22	0	21	21	0	10	10	0	169	132	5
Krowodrza	8	7	0	99	69	10	16	13	0	12	12	0	7	7	0	142	108	10
Podgórze	20	7	3	62	41	8	25	24	0	25	24	0	6	6	0	138	102	11
Nowa Huta	16	11	0	65	52	3	22	19	0	12	12	0	4	4	0	119	98	3



Ryc. 1. Krzywe przeżycia wg. typu cytologiczno-klinicznego białaczki w mieście Krakowie w latach 1980–90.

Fig. 1. Survival curves according to the cytologic-clinical type of leukemia in Cracow in the years 1980–90.



Ryc. 2. Krzywe przeżycia w okresach I (1980–1985) i II (1986–1990): a) dla białaczki limfoblastycznej ostrej u dzieci (BLO dzieci), b) dla białaczki limfacyjnej przewlekłej (BLP), c) dla białaczki granulocytowej przewlekłej (BGP), d) dla białaczki mieloblastycznej ostrej (BMO).

Fig. 2. Survival curves in period I (1980–1985) and II (1986–1990): a) for acute lymphoblastic leukemia in children (BLO dzieci), b) for chronic lymphocytic leukemia (BLP), c) for chronic granulocytic leukemia (BGP), d) acute myeloblastic leukemia (BMO).

Tabela II. Mediana funkcji przeżycia  $S(t)$  w zależności od badanego okresu zachorowania i typu cytologiczno-klinicznego białaczki w Krakowie w latach 1980–1990. W nawiasach umieszczony jest przedział ufności 95%.

Table II. Median survival times depending on the examined incidence period and the cytologico-clinical type of leukemia in Cracow in the years 1980–1990. In parentheses 95% confidence interval is noted.

Typ białaczki	Mediana (M) [miesiące]		
	1980–1985	1986–1990	1980–1990
BLP	37,6 (22,7 – 53,7)	60,0 (46,5 – 75,5)	48,0 (40,5 – 57,1)
BGP	12,2 (7,7 – 17,1)	36,9 (33,3 – 41,7)	26,5 (12,8 – 41,1)
BMO	1,3 (0,0 – 3,3)	4,5 (1,8 – 7,2)	2,8 (2,1 – 3,5)
BLOst	1,4 (0,0 – 4,0)	3,4 (0,0 – 11,3)	2,3 (0,7 – 4,0)
BLOdz	–	–	–

Najlepsze rokowania co do przeżyć wykazuje białaczka limfoblastyczna ostra u dzieci (BLOdz) – przeżycie 5-letnie w całym badanym okresie 1980-1990 osiąga dla niej 51%. Dla białaczki limfatycznej przewlekłej BLP mediana rozkładu przeżyć wynosi 48 mies. (4,0 lata) i jest znacznie wyższa od wartości tego parametru dla BGP:  $M_{BGP}=26,5$  mies. (2,2 lat).

Dla białacek typu BMO i BLOst (BLO u dorosłych) mediany  $M$  są porównywalne i są rzędu miesięcy ( $M_{BMO}=2,8$  mies.,  $M_{BLOst}=2,3$  mies.)

Następnym krokiem w analizie danych było przeprowadzenie szeregu obliczeń w oparciu o model Cox'a. W ramach każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki zbadano ryzyko zgonu w zależności od okresu, w którym rozpoznano białaczkę i rozpoczęto leczenie (I okres 1980–1985, II okres 1986–1990). Dodatkowymi parametrami, uwzględnianymi podczas procedury, były: wiek, płeć oraz miejsce zamieszkania pacjenta. Tabela IV przedstawia wyniki analizy Cox'a dla każdego typu białaczki.

Dla poszczególnych grup białacek, zmiany w długościach przeżyć na przestrzeni lat 1980–1990 zilustrowane zostały poprzez analizę funkcji K-M osobno dla osób, które zachorowały w latach 1980–1985 (I okres) oraz osób, u których zdiagnozowano białaczkę w latach 1986–1990 (II okres). W pierwszym przypadku funkcja K-M obejmuje przedział czasowy 1980–1997 a w drugim 1985–1997.

a) Białaczka limfoblastyczna ostra u dzieci, tj. BLOdz.

Rycina 2a przedstawia krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla BLOdz kolejno w przedziałach czasowych I i II. Zwraca uwagę ogromna różnica w przebiegu tej funkcji w obu okresach. Ryzyko zgonu w II okresie zmalało 2,25 razy ( $R_{II/I} = 0,44$ ). Zmiana ta okazała się statystycznie istotna, gdyż  $\chi^2=3,9$ ,  $p<0,05$ . Wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w okresie II odzwierciedla się także w wielkości względnego przeżycia 5-letniego, które wzrosło odpowiednio z 35% do 78% ( $p<0,0024$ ).

Tabela III. Obserwowane i względne przeżycia 1-roczone i 5-letnie w zależności od badanego okresu i typu cytologiczno-klinicznego białaczki w Krakowie w latach 1980–1990. W nawiasach umieszczone są odchylenia standardowe.

Table III. Observed and relative 1 and 5 year survival probability depending on the examined period and the cytologico-clinical type of leukemia in Cracow in the years 1980–1990. In parentheses standard deviation is noted.

Typ białaczki	Przeżycie 1-roczone [%]					
	1980–85		1986–90		1980–90	
	obserw.	względne	obserw.	względne	obserw.	względne
BLOdz	77 (8)	78 (8)	82 (7)	83 (7)	80 (5)	81 (5)
BLP	70 (3)	76 (3)	79 (3)	86 (3)	75 (2)	82 (2)
BGP	52 (7)	55 (7)	77 (7)	81 (7)	63 (5)	67 (5)
BMO	10 (5)	11 (5)	18 (6)	19 (6)	16 (4)	17 (4)
BLOst	10 (8)	11 (8)	6 (6)	6 (6)	9 (5)	9 (5)
Typ białaczki	Przeżycie 5-letnie [%]					
	1980–85		1986–90		1980–90	
	obserw.	względne	obserw.	względne	obserw.	względne
BLOdz	32 (9)	35 (10)	72 (9)	78 (10)	51 (7)	55 (8)
BLP	38 (4)	57 (6)	51 (4)	77 (6)	46 (3)	70 (5)
BGP	18 (6)	23 (8)	30 (7)	39 (9)	24 (5)	31 (6)
BMO	–	–	–	–	–	–
BLOst	–	–	–	–	–	–

Tabela IV. Wyniki analizy Cox'a dla okresu zachorowania (II okres 1986–1990 względem I okresu 1980–1985) dla każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki w Krakowie w latach 1980–1990.

Table IV. Results of Cox analysis for the period of illness (II period 1986–1990 in relation to 1980–1985) for each cytologico-clinical type of leukemia in Cracow in the years 1980–1990.

Typ białaczki	Parametry modelu Cox'a			
		Stosunek ryzyka zgonu $R=e^{\beta}$	Przedział ufności 95%	p
BLOdz	Okres (II/I)	0,44	(0,97 – 0,19)	0,048
BLP	Okres (II/I)	0,62	(0,75 – 0,49)	0,0003
BGP	Okres (II/I)	0,51	(0,82 – 0,30)	0,0095
BMO	Okres (II/I)	0,43	(0,73 – 0,25)	0,0028
BLOst	Okres (II/I)	0,83	(2,0 – 0,33)	0,68

b) Białaczka limfatyczna przewlekła (BLP).

Rycina 2b prezentuje krzywe przeżycia dla BLP w okresach I i II. Ryzyko zgonu zmalało w II okresie 1,6 razy ( $R_{II/I} = 0,62$ ) przy bardzo dużym poziomie istotności tej zmiany:  $\chi^2 = 12,9$ ,  $p < 0,0003$ . W konsekwencji, przeżycia w drugim okresie uległy radykalnemu wydłużeniu. Mediana zwiększyła się z 38 miesięcy (3,1 lat) do 60 miesięcy (5,0 lat) ( $p < 0,035$ ), względne przeżycie 1-roczone zmieniło się z 76% na 86% ( $p < 0,019$ ), a 5-letnie z 57% na 77% ( $p < 0,019$ ).

c) Białaczka granulocytowa przewlekła (BGP).

Przebieg krzywych przeżycia K-M dla BGP w kolejnych okresach przedstawia rycina 2c. Podobnie jak dla BLP rokowanie w białaczce granulocytowej przewlekłej w II okresie uległo wyraźnej zmianie. Ryzyko zgonu zmalało 1,98 razy ( $R_{II/I} = 0,51$ ). Wynik ten jest statystycznie istotny, gdyż  $\chi^2 = 6,73$ ;  $p < 0,01$ . Mediana wydłużyła się z 12 miesięcy (tj. jednego roku) do 37 miesięcy (3,1 lat) ( $p < 0,00001$ ), względne przeżycie 1-roczone wzrosło z 55% do 81% ( $p < 0,009$ ), a 5-letnie z 23% do 39% ( $p < 0,19$ ).

d) Białaczka mieloblastyczna ostra (BMO).

Na rycinie 2d przedstawione są krzywe przeżycia dla BMO w kolejnych okresach I i II. Podobnie jak w innych typach białaczki, obserwuje się zmniejszenie ryzyka zgonu w II okresie. Zmalało ono 2,32 razy ( $R_{II/I} = 0,43$ ) przy dużej istotności statystycznej tej zmiany:  $\chi^2 = 8,94$ ,  $p < 0,0028$ . W wyniku tego w II okresie przeżycia wydłużyły się znacznie. Mediana funkcji Kaplana-Meiera zmieniła się z 1,4 miesiąca w I przedziale – do 4,5 miesiąca w II przedziale ( $p < 0,05$ ), względne przeżycie 1-roczone wzrosło z 11% do 19% ( $p < 0,3$ ). Przeżycie dłuższe niż 5-lat zaobserwowano tylko w jednym przypadku, u pacjentki, która zachorowała w II okresie i miała wykonany przeszczep szpiku.

e) Białaczka limfoblastyczna ostra u dorosłych (BLOst).

Ryzyko zgonu zmalało w II okresie 1.21 razy ( $R_{II/I} = 0,83$ ), ale zmiana ta nie była istotna statystycznie, gdyż  $\chi^2 = 0,17$ ;  $p < 0,68$ . Zaobserwowano jedynie niewielki i nieistotny statystycznie wzrost czasów przeżycia pomiędzy I i II okresem. Mediana (M) dla tych okresów wynosi  $M_I = 2,3$  mies.,  $M_{II} = 3,4$  mies. ( $p < 0,6$ ).

## DYSKUSJA

Zaobserwowany wzrost czasów przeżycia u pacjentów II okresu (1986–1990) w porównaniu z okresem I (1980–1985), praktycznie we wszystkich typach białaczki, wskazuje na przełom w terapii tej choroby, który musiał nastąpić w Krakowie w drugiej połowie lat 80-tych.

Największy postęp we wzroście prawdopodobieństwa przeżyć na przestrzeni lat 1980–1990 stwierdzono w białaczce limfoblastycznej ostrej u dzieci. Ryzyko zgonu, w wyniku zastosowania procedury Cox'a, uwzględniającej współdziałanie szeregu czynników wpływających na przeżycie, zostało oszacowane jako 2,25 razy mniejsze w II okresie (lata 1986–1990), w porównaniu z przedziałem lat 1980–1985. Względne 5-letnie przeżycie zwiększyło się z 35% do 78%, osiągając pułap krajów wysoko rozwiniętych. W tych samych przedziałach czasowych 1980–1985 i 1986–1990 względne przeżycie 5-letnie dla białaczki BLO u dzieci wyniosło w USA odpowiednio 66,9% i 76,2% [4,5]; w Europie z kolei, w okresach 1981–1985 i 1985–1989 przyjęło wartości 59% i 72% [6,7].

Wydaje się, że ten sukces leczniczy jest wynikiem wprowadzenia w Krakowie w drugiej połowie lat 80-tych, nowych metod w terapii BLOdz, polegających m. in. na: a) udoskonaleniu diagnostyki (w szczególności badań immunofenotypowych) (10), b) dostosowaniu intensywności leczenia do czynników ryzyka stwierdzanych na początku choroby (10, 11),



c) zmianie sposobu zapobiegania ujawnianiu się choroby w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez stopniowe ograniczanie napromieniania, na korzyść wprowadzenia trójlekowej terapii dokanałowej; d) umiejętnym prowadzeniu chorego w leukopenii, e) poprawie leczenia wspomagającego poprzez wprowadzenie nowszej generacji antybiotyków, dożylnie stosowanie immunoglobulin oraz leków przeciwwirusowych (Acyclovir).

W białaczkę limfatycznej przewlekłej BLP ryzyko zgonu w II okresie badań było 1,6 razy mniejsze niż w okresie I. Pociągnęło to za sobą znaczne wydłużenie czasu przeżycia w II okresie – mediana wzrosła z 3,1 lat do 5,0 lat, a względne przeżycie 5-letnie z 57% do 77%. Dla porównania, w analogicznych przedziałach czasowych 1980–1985 i 1986–1990 względne przeżycie 5-letnie dla BLP wyniosło w USA odpowiednio 71,5% i 71,6%, a w Europie (przedziały czasowe 1981–1985 i 1985–1989) 50% i 63%. Jak widać, podczas gdy w okresie I, tj. 1980–1985, względne przeżycie 5-letnie w Krakowie dla BLP było dużo niższe niż w USA, w latach 1986–1990 osiągnęło ono w obu miejscach wartość porównywalną. Z kolei wartości względnych przeżyć 5-letnich w Krakowie i Europie na przestrzeni lat osiemdziesiątych pozostawały bliskie sobie.

Wydaje się, że wydłużenie czasu przeżycia w tego typu białaczkę z jednej strony związane jest z postępem w leczeniu samej choroby, polegającym na wprowadzeniu w miejsce terapii ciągłej, cyklicznego podawania leukeranu, z drugiej strony wynika z bardziej skutecznego zwalczania zakażeń w związku z wprowadzeniem nowej generacji antybiotyków, leków przeciwwgrzybiczych oraz dożylnych preparatów immunoglobulin.

U osób chorych na białaczkę granulocytową przewlekłą, analiza Cox'a, przeprowadzona z uwzględnieniem wszystkich rozważanych czynników ryzyka, wykazała zmniejszenie się ryzyka zgonu 1,98 razy w II okresie. Wzrost przeżycia pomiędzy II a I okresem badań jest bardzo duży: mediana zmieniła się z 1,0 roku do 3,1 lat, a względne 5-letnie przeżycie z 23% do 39%. W tym samym czasie np. w USA względne przeżycie 5-letnie dla BGP pozostawało w całym okresie 1980–1990 na praktycznie stałym poziomie 29%. W Europie natomiast zanotowano podobne jak w Krakowie wartości i trendy: w latach 1981–1985 5-letnie przeżycie dla BGP wynosiło 19% a w okresie od 1985 do 1989 – 31%.

Przyczyny tak pozytywnych zmian rokowania w tej chorobie w Krakowie należy upatrywać głównie w polepszeniu terapii (12–14). Pod koniec lat 80-tych busulfan zastąpiono w dużej mierze hydroksymocznikiem o krótszym półokresie trwania – dało to możliwość lepszej kontroli dawkowania leku a tym samym zredukowania efektów ubocznych. Kolejnym krokiem w leczeniu BGP było wprowadzenie w latach 90-tych interferonu  $\alpha$  (13, 15, 16). Niektórzy spośród chorych z białaczką BGP rozpoznaną w II okresie badań mieli możliwość skorzystania z tej terapii. U chorych na BGP z dużą leukocytozą i objawami leukostazy, zaczęto szerzej stosować pod koniec lat 80-tych metodę leukocytoferezy jako leczenie pomocnicze.

W przypadku białaczki mieloblastycznej ostrej poprawa rokowania w II okresie badań jest bardzo duża. Ryzyko zgonu było 2,3 razy mniejsze w porównaniu do I okresu. Mediana w II okresie wzrosła ponad 3 razy (1,4 mies. do 4,5 mies.), a względne 1-letnie przeżycie zwiększyło się z 11% do 19%. Przeżycie dłuższe niż 5 lat zanotowano jedynie u 1 osoby spośród 39, które zachorowały na BMO w II okresie. Była to chora, u której dokonano przeszczepu szpiku. Pomimo jednak polepszenia rokowania w BMO, w okresie 1986–1990 lat w porównaniu do lat 1980–1985, w Krakowie nie osiągnięto poziomu z USA, gdzie względne 5-letnie przeżycia dla BMO w badanych okresach wyniosły odpowiednio 8,8% i 11,9%, ani poziomu europejskiego, charakteryzującego się wartościami 6% i 10% dla przedziałów czasowych 1981–1985 i 1985–1989.

Na przedłużenie życia chorych na białaczkę mieloblastyczną ostrą BMO, czy też dorosłych z białaczką limfoblastyczną ostrą BLOst, wpłynęło zmodyfikowanie dotychczas stosowanych schematów leczenia (1, 13, 15, 17) poprzez: a) wprowadzenie nowych leków o mniejszej toksyczności a zarazem większej skuteczności (np. nowsze generacje preparatów antracyklinowych) (1, 18), b) zastosowanie zintensyfikowanej polichemioterapii (1, 18, 19).

Mimo wyraźnego wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów dorosłych z ostrymi białaczkami, wyniki leczenia nadal nie są tak dobre jak w przypadku białaczek ostrych u dzieci. Wydaje się, że przyczyny należy szukać także w gorszym stanie biologicznym tej grupy chorych, co powoduje trudniejsze znoszenie choroby oraz gorszą tolerancję intensywnej chemioterapii.

Informacja o miejscu zamieszkania każdego chorego, która była jednym z istotnych parametrów podczas analizy ryzyka zgonu w badanych przedziałach czasowych, pozwoliła także na zbadanie przeżyć dla poszczególnych typów białaczki w zależności od dzielnicy Krakowa. Dla BLP, BGP i BGO nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w rozkładach przeżycia pomiędzy dzielnicami. W przypadku BLOdZ (dzieci) natomiast zaobserwowano bardzo silną korelację pomiędzy przeżyciami a dzielnicą zamieszkania chorego. Pacjenci ze Śródmieścia i Podgórza z BLOdZ żyją znacznie dłużej niż osoby z Krowodrzy lub Nowej Huty. Ryzyko zgonu u pacjentów z BLOdZ mieszkających w Śródmieściu lub w Podgórzu okazało się być 2,7 razy mniejsze niż ryzyko zgonu dla chorych z Krowodrzy i Nowej Huty. Prawdopodobieństwo interferencji pozostałych czynników (okres rozpoczęcia leczenia, płeć, wiek), które mogłyby przyczynić się do wystąpienia tego efektu, zostały wykluczone. Wyraźna różnica pomiędzy wielkością ryzyka zgonu u dzieci chorych na BLO ze Śródmieścia i Podgórza w porównaniu z pacjentami z Krowodrzy i Nowej Huty jest bardzo zaskakująca.

#### WNIOSKI

1. Badania przeżyć osób, które zachorowały na białaczkę w latach 1980–1990 w mieście Krakowie wykazały, że praktycznie dla każdego typu cytologiczno-klinicznego białaczki wyraźnie zmniejszyło się ryzyko zgonu w II okresie analizowanego odcinka czasu, tj. w przedziale 1986–1990. Zmiana ta odzwierciedliła się w znacznym wzroście długości czasów przeżycia, które dla białaczki limfoblastycznej ostrej u dzieci, limfatycznej przewlekłej i granulocytowej przewlekłej, w drugiej połowie lat 80-tych osiągnęły poziom notowany w krajach wysoko rozwiniętych.
2. Uważamy, że tak korzystne zmiany w przeżyciu osób chorych na białaczkę są przede wszystkim wynikiem postępu w terapii choroby, na który złożyły się m. in. wprowadzenie nowoczesnych schematów leczenia i udoskonalenie leczenia wspomagającego.

*M Fornal, K Janicki, T Grodzicki*

#### EVOLUTION OF LEUKAEMIA SURVIVAL IN CRACOW CITY FOR CASES REGISTERED IN 1980–1990

#### SUMMARY

The aim of the study was epidemiological analysis of survival from all types of leukemia occurring in Cracow in the years 1980–1990. The study was focused on survival times in patients according to

a) cytologico-clinical type of leukemia, b) timeframe in which treatment was initiated (between 1980–1985 and 1986–1990). All patients diagnosed of leukemia between the years 1980–1990, living in Cracow and whose cytologico-clinical picture was determined had their survival times and censored survival times established. Survival until 1997 was taken into account. For each cytologico-clinical type of leukemia survival function according to Kaplan-Meier was calculated. The Cox model was implemented to analyze the risk of death depending on the period in which the disease appeared – two time frames were established 1980–1985 and 1986–1990. Other parameters considered were; age, sex and area in which the patient lived (suburb).

Practically in all types of leukemia a higher probability of survival was found in patients in whom leukemia was diagnosed (and consequently treated) in the second period i. e. 1986–1990. The highest achievement was observed in acute lymphoblastic leukemia in children, in which the relative 5-year survival probability rose from 35% in the years 1980–1985 to 78% in the years 1986–1990, thus achieving the level of well developed countries. A similar picture was seen in chronic lymphocytic leukemia where the relative 5 year survival probability rose from 57% to 77%, and in chronic granulocytic leukemia where the 5 year survival probabilities were accordingly 23% and 39%. All cited values for the second period of analysis are at the levels noted in the United States and in Europe. The positive changes in the survival times observed in patients with leukemia seen in the second half of the 80-ies (in comparison to the period 1980–1985) has been interpreted as the result of advancements in therapy of the disease in Cracow.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Skotnicki A B. Białaczki. Diagnostyka i chemioterapia ostrych białaczek i zespołów mielodysplastycznych. Kraków: Klinika Hematologii AM; 1993.
2. Konopka L. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe. W: K Janicki, red. Hematologia kliniczna. Warszawa: PZWL; 1992:218–227.
3. Janicki K. Przewlekłe białaczki szpikowe. W: K Janicki, red. Hematologia kliniczna. Warszawa: PZWL; 1992:Tom II,163–185.
4. Xie Y., Davies S M, Xiang Y., i in. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer*. 2003;97(9):2229–35.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Statistics Review 1973–1995*. Bethesda: National Cancer Institute, USA; 1997:1–341.
6. Berrino F. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCORE Study. Lyon: IARC Scientific Publications; 1995:No 132.
7. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., i in. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCORE Study, II. Lyon: IARC Scientific Publications; 1999:No 151.
8. Armitage P., Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994:469–492.
9. Parmar M. K. B., Maschin D. *Survival Analysis. A Practical Approach*. New York: John Wiley and Sons 1995;1–255.
10. Radwańska U. Odrębności kliniczne i terapeutyczne białaczek i chłoniaków złośliwych u dzieci. W: K. Janicki, red. Hematologia kliniczna. Warszawa: PZWL; 1992:Tom II,280–302.
11. Armata J. On improving results of treatment in children with acute monoblastic and myelomonoblastic leukemia. *Polski Tygodnik Lekarski*. 1991;46:956–9.
12. Goldman J. M., O'Brien S. G. Treatment of chronic myeloid leukaemia-some topical questions. *Acta Haematol. Pol*. 1996;27:99–109.
13. Skotnicki A. B., Nowak W. *Podstawy hematologii dla studentów i lekarzy*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 1998;67–143.
14. Wiernik P. H. Treatment for adult myeloid leukemia: where we stand in 1995?. *Acta Haematol. Pol*. 1995;26:231–7.

15. Hołowiecki J. Białaczki ostre. W: K. Janicki, red. Hematologia kliniczna. Warszawa: PZWL. 1992;Tom II,70–160.
16. Skotnicki A. B. Interferon. Lecznicze zastosowanie w onkohematologii. Wydanie II, Kraków: Klinika Hematologii AM w Krakowie; 1993.
17. Robak T, Krykowski E, Brodowski L, i in. Results of treating acute myeloblastic leukemia in patients over 60 years of age. *Polski Tygodnik Lekarski*. 1991;46(48–49):931–4.
18. Drzewoski J., Kasznicki J. Cardiotoxicity of antineoplastic drugs. *Acta Haematol. Pol.* 1992;23 (2):79-86.
19. Estey E. H, Thall P. F, Kantarjian H, i in. Treatment of newly diagnosed acute myelogenous leukemia with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) before and during continuous-infusion high-dose ara-C + daunorubicin: Comparison to patients treated without GM-CSF. *Blood* 1992;79:2246.

**Adres autorów:**

Maria Fornal  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CM UJ  
ul. Śniadeckich 10  
31-531 Kraków  
tel. (12) 424-88-00, fax (12) 423-10-80