

Blodcancerregistret

Nationellt register för
akut lymfatisk leukemi hos vuxna

Rapport nr 1, 2011

Patienter med diagnos 2007-2009

Innehåll

1 Inledning	3
2 Populationen	4
2.1 Täckningsgrad	4
2.2 Diagnos	6
3 Specifik utredning	9
3.1 Genetisk analys	9
3.2 Genetiska avvikelser	9
4 Tidigare sjukdomar	10
5 Status vid diagnostillfället	11
5.1 Liquorundersökning	12
5.2 Bulkig sjukdom	13
5.3 Prov till biobank	13
5.4 WHO-status	13
6 Remissionssyftande behandling	14
7 Riskstratifiering	15
8 Överlevnad	15
9 Sammanfattning ock kommentarer	19

1 Inledning

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en ovanlig blodsjukdom hos vuxna med en incidens på 0,5/100 000 invånare och år. Sjukdomen indelas i flera undergrupper och behandlingen har med åren blivit allt mer anpassad efter undergrupp.

Rapportering av ALL skedde under åren 1997-2006 gemensamt med Akut myeloisk leukemi först i Nationellt Register för akut leukemi hos vuxna (NRALV) och sedan i Blodcancerregistret. ALL-registret utgör nu ett delregister i Blodcancerregistret som ingår i det webbaserade INCA-registret.

I samband med att ALL blev ett eget kvalitetsregister från 2007 utökades registreringen för att i registret inte bara kunna särskilja de olika undergrupperna utan också identifiera högrisk respektive standardrisksjukdom. Detta har stor betydelse då behandling och prognos är beroende av undergrupp och risktillhörighet och därför väsentligt att veta vid utvärdering av given terapi.

Svenska ALL-gruppen har funnits sedan 1984 och Vårdprogram/Nationella riktlinjer har funnits sedan 1987.

Målsättning

- Att garantera vuxna patienter med ALL en optimal utredning och behandling med hänsyn till immunfenotyp och förekomst av riskfaktorer för återfall
- Att kvalitetssäkra behandlingen genom möjlighet till uppföljning av utrednings- och behandlingsresultat enligt riktlinjerna
- Att med utgångspunkt från kvalitetsregistrets data förändra och förbättra behandlingen
- Att uppnå en nationell bas för att kunna bedriva studier hos vuxna patienter med ALL
- Att med en nationell grupp etablera förutsättningar för att ingå i ett internationellt nätverk för ALL hos vuxna

Organisation

En arbetsgrupp i diagnosgruppen har ansvarat för utarbetandet av registret. Godkännande har efter diskussion skett vid diagnosgruppens möten. Vid Onkologiskt Centrum i Södra Regionen finns det nationella stödteamet som samordnar arbetet mellan regionernas Onkologiska centra. I varje region finns en representant ur diagnosgruppen utsedd som kontaktperson gentemot regionalt Onkologiskt centrum.

Registerhållare och regionalt ansvarig för Södra Regionen är Karin Karlsson. Nationella styrgruppen består också av ordförande Helene Hallböök och ledamöter: Alicja Markuszewska, Maria Åström, Hans Hägglund, Per Bernell, Lucia Ahlberg, Erik Hulegårdh, Tomas Ahlgren.

Registret omfattar alla fall av Akut lymfatisk leukemi hos vuxna som diagnostiserats från 2007 och anmälts i INCA. Rapportering består i en anmälan med basdata från diagnostillfället, en behandlingsblankett, en uppföljningsblankett samt i förekommande fall en transplantationsblankett.

Denna rapport

Rapporten omfattar ett datauttag från kvalitetsregistret av anmälningsblanketten på patienter med diagnos under åren 2007-2009. Överlevnad är beräknad från ett uttag ur befolkningsregistret i april 2011. Rapporten är sammanställd av Ann-Sofi Hörstedt och Karin Karlsson och godkänd av diagnosgruppen.

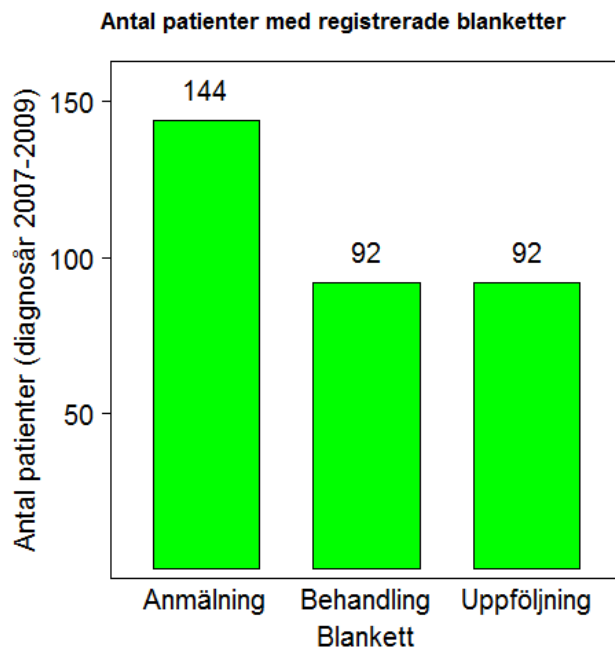
Vi tackar alla som bidragit till registreringen.

Statistiska metoder

Största delen av materialet är sammanfattat med hjälp av deskriptiv statistik. Överlevnadskurvorna är av Kaplan-Meier-typ och på detta sätt är censureringen hanterad.

2 Populationen

Materialet i denna rapport grundar sig på ett datauttag från ALL-registret från åren 2007 till 2009. Totalt finns det 144 registrerade patienter och 64 % av dem har behandlings- och uppföljningsdata inrapporterade (Figur 1). Denna rapport fokuserar på data från anmälningsblanketten. Incidensen för ALL är 0,5/100 000 invånare och år.



Figur 1: Registrerade anmälnings-, behandlings- och uppföljningsblanketter

2.1 Täckningsgrad

Täckningsgraden beskriver antalet registrerade patienter i ALL-registret i förhållande till antalet i Cancerregistret. För patienter diagnostiserade med ALL åren 2007-2009 är täckningsgraden tabellerad per sjukvårdsregion och totalt i Tabell 1. Den totala täckningsgraden är 97 %.

Tabell 1: Täckningsgrad per diagnosår och region (ALL-reg:ALL-registret, CR: Cancerregistret, TG: Täckningsgrad)

Region	Diagnosår	ALL-reg	CR	TG (%)
Sthlm/Gotland	2007	8	9	89
Sthlm/Gotland	2008	13	13	100
Sthlm/Gotland	2009	11	12	92
Uppsala/Örebro	2007	7	7	100
Uppsala/Örebro	2008	10	10	100
Uppsala/Örebro	2009	13	13	100
Sydöstra	2007	4	4	100
Sydöstra	2008	8	8	100
Sydöstra	2009	4	4	100
Syd	2007	11	11	100
Syd	2008	8	8	100
Syd	2009	11	11	100
Väst	2007	8	9	88
Väst	2008	7	7	100
Väst	2009	6	7	86
Norr	2007	5	5	100
Norr	2008	3	3	100
Norr	2009	7	7	100
Totalt	2007-2009	144	148	97

Närmare två tredjedelar av fallen återfinns i de tätast befolkade regionerna (Stockholm/Gotland, Uppsala/Örebro och Syd) med en befolkning på 1,7-1,9 miljoner i varje region. 15 % av fallen finns i Väst, 11 % i Sydöstra regionen och 10 % i Norr med 1,7, 1 och 0,9 miljoner invånare i respektive. Antalet fall följer ganska väl storleken på befolkningarna i regionen och medianåldern är 50-55 år i alla regioner utom Norr där de 15 patienterna har en medianålder på 63 år (Tabell 3).

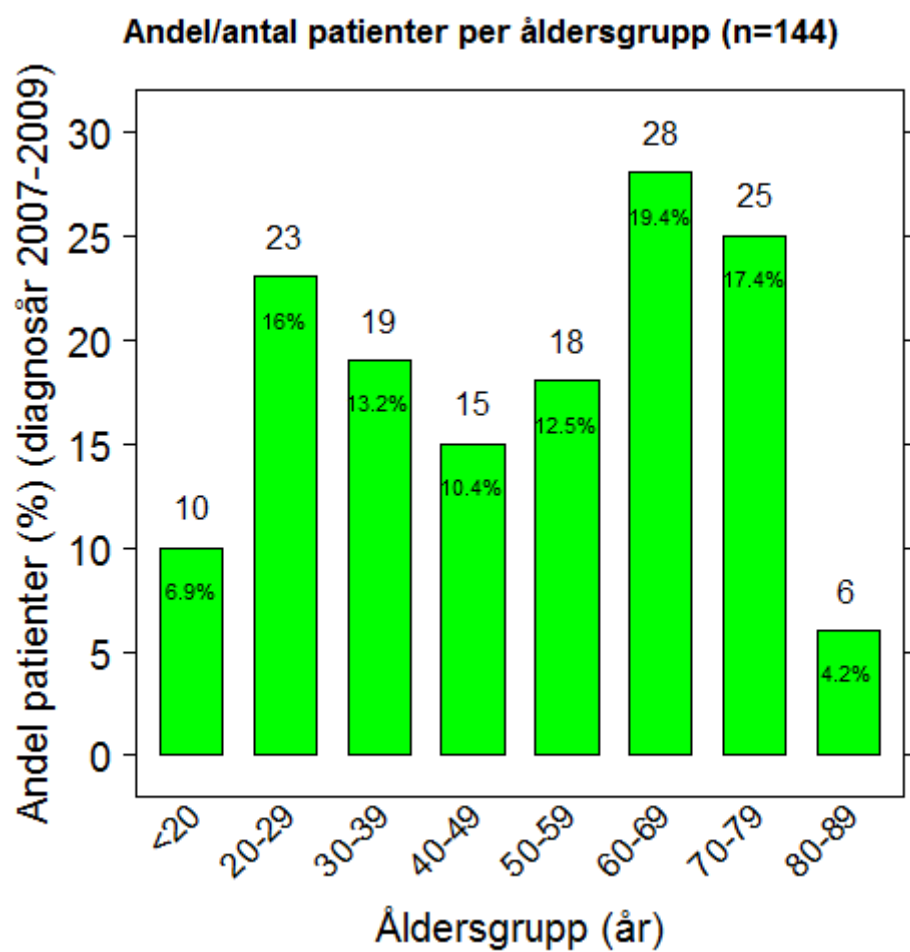
Tabell 3: Antal/andel patienter och ålder per region

ALL	Norr	S/G	Syd	SÖ	U/Ö	Väst
Antal (%)	15 (10,4)	32 (22,2)	30 (20,8)	16 (11,1)	30 (20,8)	21 (14,6)
Median	63	47,5	55,5	49	54,5	53
(min;max)	(18;79)	(17;81)	(18;82)	(18;78)	(18;85)	(18;87)

56 % av patienterna är män och 44 % kvinnor med en total medianålder vid diagnos på 52 år där yngsta patienten är 17 och äldsta 87 år. Medianåldern för männen är 48 år och 59 för kvinnorna (Tabell 2). Åldersfördelningen grupperad i 10-årsintervall visas i Figur 2.

Tabell 2: Ålder uppdelat på kön

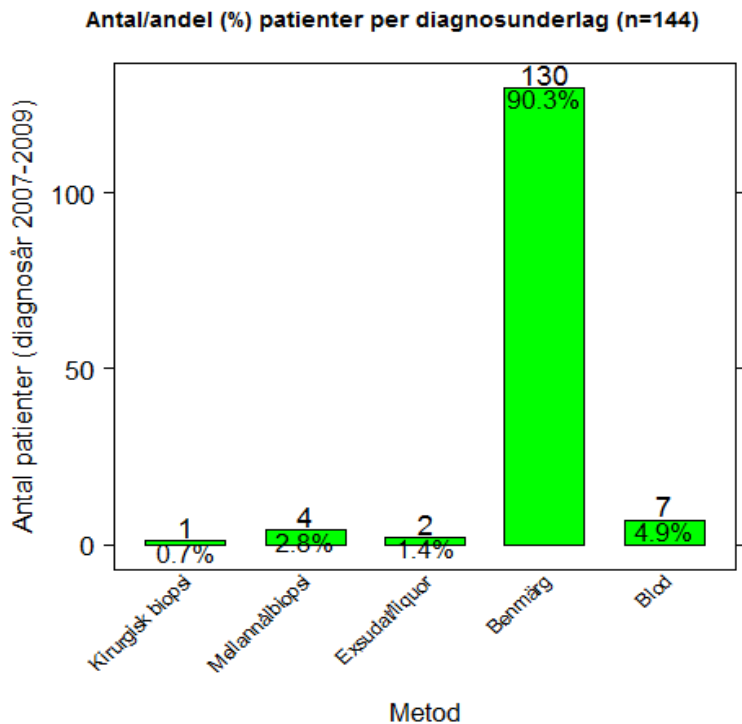
ALL	Män	Kvinnor	Totalt
Antal (%)	81 (56,2)	63 (43,8)	144 (100)
Median (min;max)	48 (18;81)	59 (17;87)	52,5 (17;87)



Figur 2: Åldersgruppfördelning vid diagnos

2.2 Diagnos

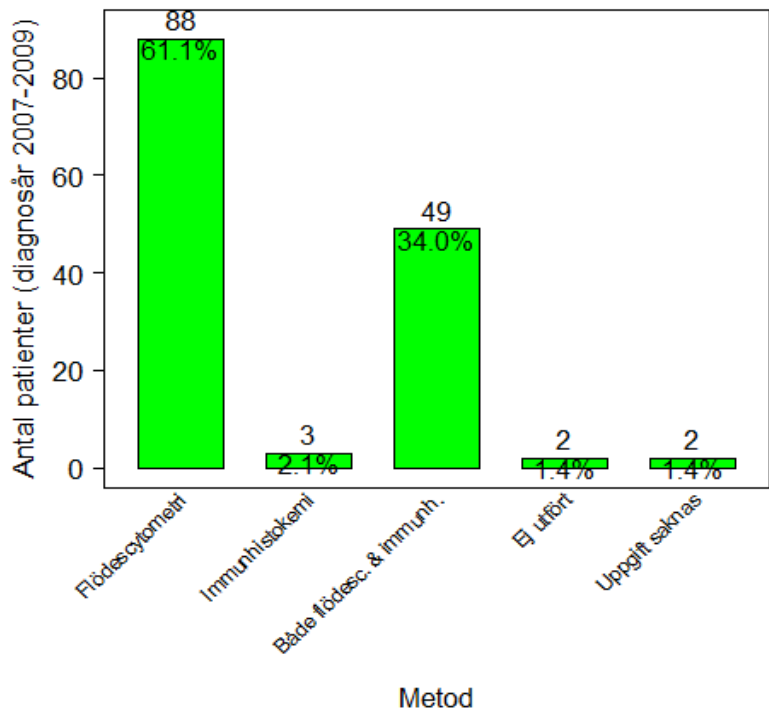
Benmärg och blod är diagnosgrundande i majoriteten av fallen. Figur 3 visar fördelningen av diagnosgrundande vävnad.



Figur 3: Diagnosunderlag

Immunfenotypning är avgörande för att kunna ställa diagnosen ALL. Metod för immunfenotypning framgår av Figur 4. Vanligast är flödescytometri (61 %) och en kombination av flödescytometri och immunohistokemi använd för en tredjedel.

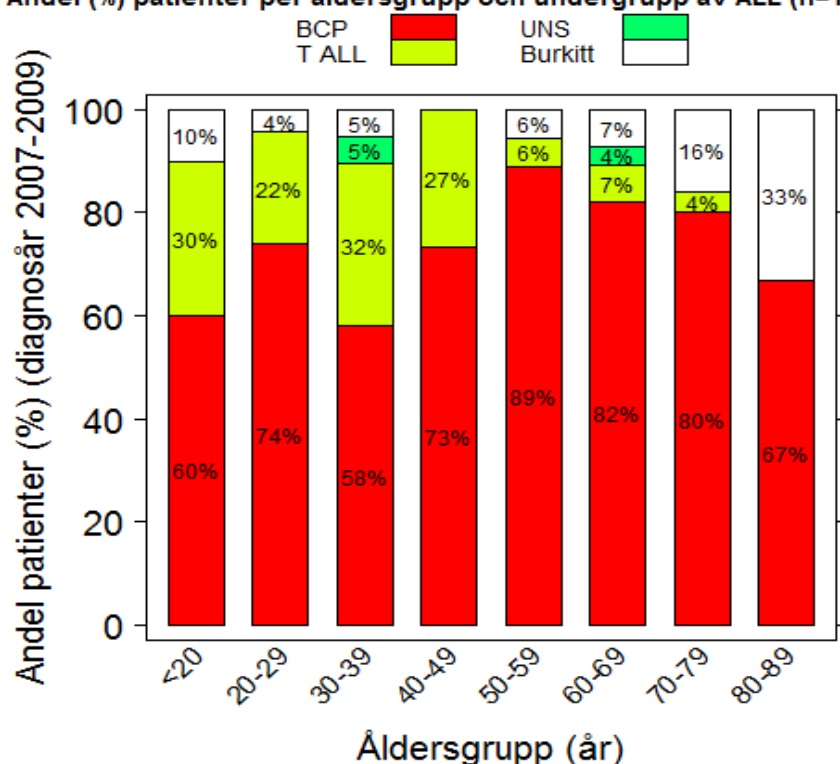
Antal/andel (%) patienter med metod för immunfenotypning (n=144)



Figur 4: Metod för immunfenotypning

ALL indelas med ledning av immunfenotypningen i B cell prekursor ALL (BCP ALL), T ALL samt Burkitt leukemi. BCP ALL innefattar i registret SNOMED koderna för prekursor B lymfoblast leukemi samt akut lymfatisk leukemi, B-cellstyp; T ALL innefattar prekursor T lymfoblast leukemi samt akut lymfatisk leukemi, T-cellstyp. Pre lymfatisk leukemi UNS används för ospecificerade fall. Totalt har 108 patienter (75 %) BCP ALL, 22 (15 %) T ALL, 12 (8 %) Burkitt och 2 (1 %) UNS. Fördelningen per åldersgrupp ses i Tabell 4.

Andel (%) patienter per åldersgrupp och undergrupp av ALL (n=144)



Tabell 4: Antal patienter per åldersgrupp och undergrupp av ALL

SNOMED	-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
BCP	6	17	11	11	16	23	20	4
T ALL	3	5	6	4	1	2	1	0
UNS	0	0	1	0	0	1	0	0
Burkitt	1	1	1	0	1	2	4	2
Totalt	10	23	19	15	18	28	25	6

3 Specifik utredning

3.1 Genetisk analys

Genetisk analys anges vara utförd hos 133 (92 %) av patienterna, ej utförd hos 10 (7 %) och för en av patienterna saknas registrering på frågan om genetisk analys är utförd. Vilka metoder som använts för de 133 patienterna: cytogenetik(karyotyp), FISH eller molekylär analys framgår av Tabell 5.

Tabell 5: Metoder för genetisk analys

Cytogenetik utförd	Antal	Andel(%)
Nej	12	9,0
Ja	121	91,0
Missing	0	0,0
Totalt	133	100
FISH utförd	Antal	Andel(%)
Nej	23	17,3
Ja	99	74,4
Missing	11	8,3
Totalt	133	100
Molekylär analys utförd	Antal	Andel(%)
Nej	42	31,6
Ja	72	54,1
Missing	19	14,3
Totalt	133	100

3.2 Genetiska avvikelser

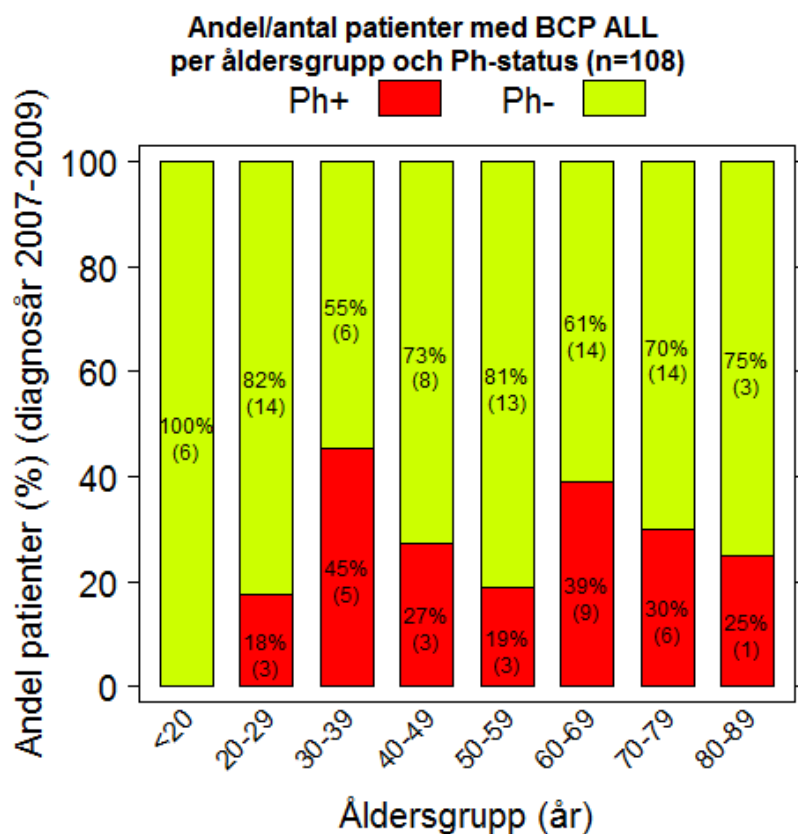
Endast ett fåtal genetiska avvikelser som är riskklassificerande har identifierats vid vuxen ALL. I registret efterfrågas om cytogenetiska avvikelser detekterats och de avvikelser som medför högrisksjukdom (t(9;22) och t(4;11)) efterfrågas specifikt.

Hos de 133 patienter där genetisk analys är gjord har cytogenetisk avvikelse påvisats i 71 (53 %) fall, ingen avvikelse i 49 (37 %) fall och inget svar finns registrerat i 13 (10 %) fall.

Tabell 6: Antal patienter med fördefinierade genetiska avvikelser

Avvikelse	Antal
t(4;11)	6
t(9;22)	31
p190	13
p210	2

Philadelphiapositiv (Ph+) ALL med den genetiska avvikelserna t(9;22) sågs hos 31 av patienterna, varav 30 hade BCP ALL och en T ALL. Av de 31 patienterna hade 13 p190 och 2 p210. Figur 5 visar förekomsten av Ph+ ALL vid BCP ALL i olika åldersgrupper.



Figur 5: Patienter med BCP ALL per åldersgrupp och Ph-status

4 Tidigare sjukdomar

Mellan 6 och 7 % av patienterna har fått cytostatika och/eller strålbehandling innan ALL-diagnos och fyra procent anges ha haft en tidigare hematologisk sjukdom (Tabell 7 och 8).

Tabell 7: Antal/andel (%) patienter med tidigare cytostatika strålbehandling

Tidigare	cytostatika	strålbehandling
Nej	134 (93,1)	135 (93,8)
Ja	10 (6,9)	9 (6,2)
Alla	144 (100,0)	144 (100,0)

Tabell 8: Antal/andel (%) patienter med tidigare känd hematologisk sjukdom

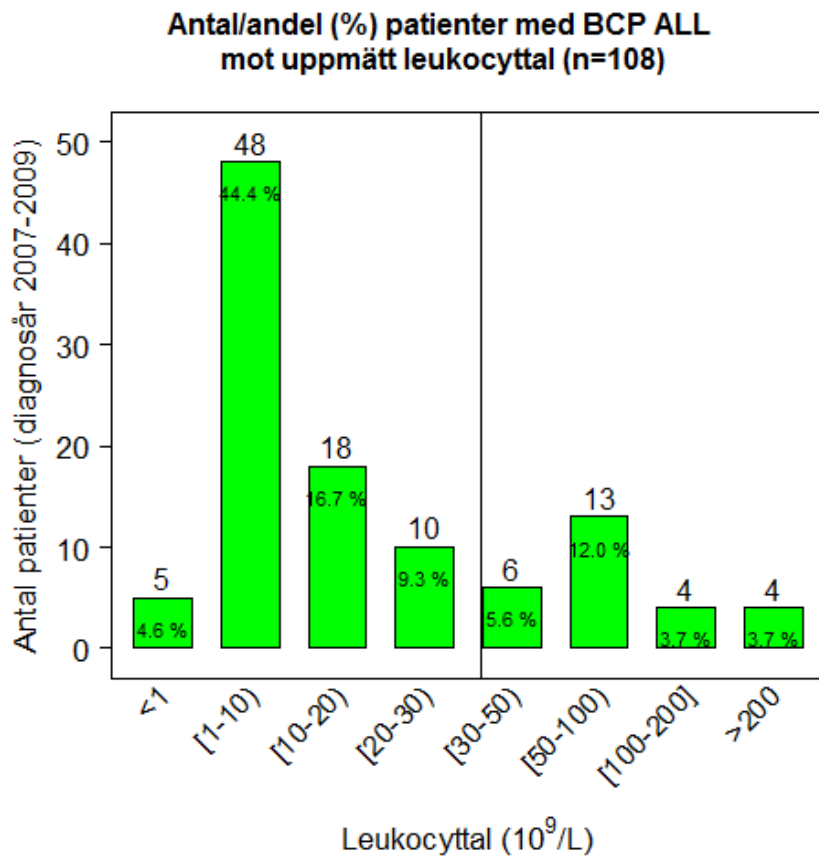
Hematologisk sjukdom	Antal/andel (%)
Nej	138 (95,8)
Ja	6 (4,2)
Totalt	144 (100,0)

5 Status vid diagnostillfälle

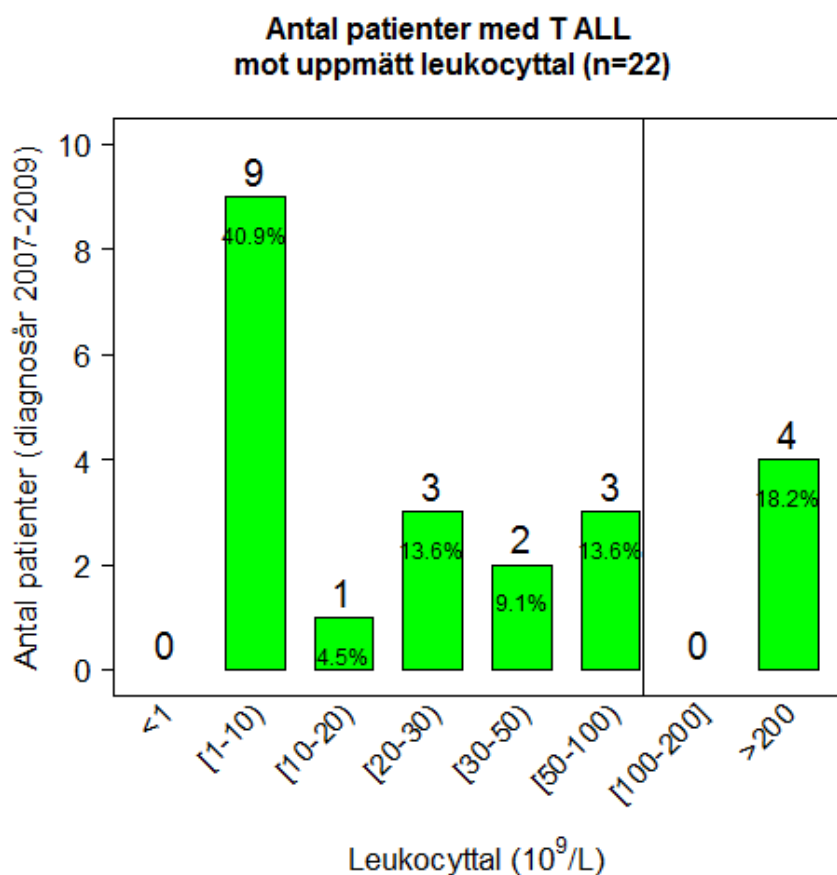
Beskrivande statistik för lab-värden finns i Tabell 9. LPK-värdet vid diagnos används vid riskklassificering av ALL. Högrisksjukdom föreligger hos BCP ALL vid LPK över $30 \times 10^9/L$ och vid T ALL om värdet överstiger $100 \times 10^9/L$. I Figur 6 och 7 visas fördelningen av LPK hos patienter med BCP respektive T ALL. En knapp femtedel (18 %) av T ALL och en fjärdedel av BCP ALL har högrisksjukdom baserat på enbart LPK-värde. LPK-värde mellan 1 och under $10 \times 10^9/L$ föreligger hos 44 % av patienterna vid diagnos.

Tabell 9: Lab-värden

Lab-variabel	Antal	Median	Min	Max
Hb (g/L)	144	103.5	53.0	163.0
LPK ($\times 10^9/L$)	144	12.4	0.5	904.0
Neutrofila granulocyter ($\times 10^9/L$)	141	2.0	0.0	144.5
TPK ($\times 10^9/L$)	144	52.5	5.0	654.0



Figur 6: Uppmätt leukocyttal hos patienter med BCP ALL



Figur 7: Uppmätt leukocyttal hos patienter med T ALL

5.1 Liquorundersökning

Liquorundersökning är väsentligt att utföra vid diagnos då påvisande av CNS-leukemi leder till intensifierad behandling. Undersökningen är utförd hos 79 % av patienterna och 4 % av dessa har CNS-leukemi. Att en femtedel av patienterna ej undersökts (liquorundersökning angiven ej utförd eller uppgift saknas) vid diagnos är anmärkningsvärt. I Tabell 10 ses om undersökning är utförd och utfall av undersökningen i de olika subgrupperna. Totalt har fem patienter CNS-engagemang vid diagnos varför frekvens av CNS-engagemang vid de olika sjukdomsgrupperna bör tolkas med stor försiktighet. För de 29 patienter där liquorundersökningen ej är utförd och en patient där uppgift saknas finns åldern och kön tabellerade i Tabell 11.

Tabell 10: Antal/andel (%) patienter med utförd liquorundersökning per undergrupp ALL

Undergrupp ALL	Normal	Leukemi	Totalt
BCP ALL	83 (96.5)	3 (3.5)	86 (100)
T ALL	19 (95.0)	1 (5.0)	20 (100)
UNS	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100)
Burkitt	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (100)
Totalt	109 (95.6)	5 (4.4)	114 (100)

Tabell 11: Ålder och kön för patienter med ej utförd liquorundersökning eller uppgift saknas

Kön	Antal	Median	Min	Max
Män	13	69	22	76
Kvinnor	17	75	49	87

5.2 Bulkig sjukdom

Bulkig sjukdom rapporteras förekomma i 6 %. Tabell 12 visar fördelningen av bulkig sjukdom i de olika undergrupperna. T ALL har den högsta frekvensen där 29 % av patienterna rapporterats ha bulkig sjukdom.

Tabell 12: Antal/andel (%) patienter med bedömd bulkighet uppdelat på undergrupp ALL

Undergrupp	Ej bulkig	Bulkig	Totalt
BCP ALL	100 (99.0)	1 (1.0)	101 (100)
T ALL	15 (71.4)	6 (28.6)	21 (100)
UNS	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100)
Burkitt	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (100)
Totalt	126 (94.0)	8 (6.0)	134 (100)

5.3 Prov till biobank

Andel prov som skickats till biobank framgår av Tabell 13.

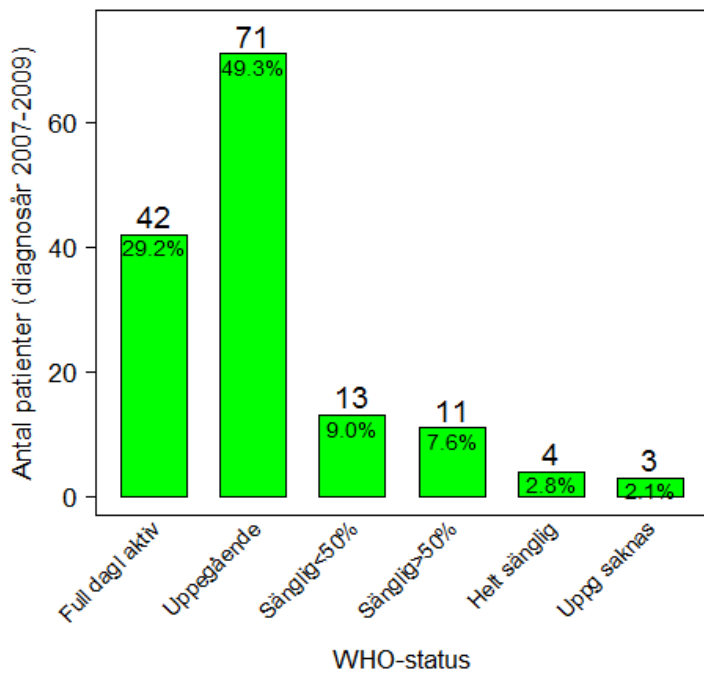
Tabell 13: Prov till biobank

Prov till biobank	Antal	Andel (%)
Nej	75	52,1
Ja	41	28,5
Missing	28	19,4
Totalt	144	100

5.4 WHO-status

Uppskattat WHO performance status vid diagnostillfället visas i Figur 8. Majoriteten av patienterna har ett gott funktionsstatus.

Antal/andel (%) patienter uppdelat på registrerad WHO-status (n=144)

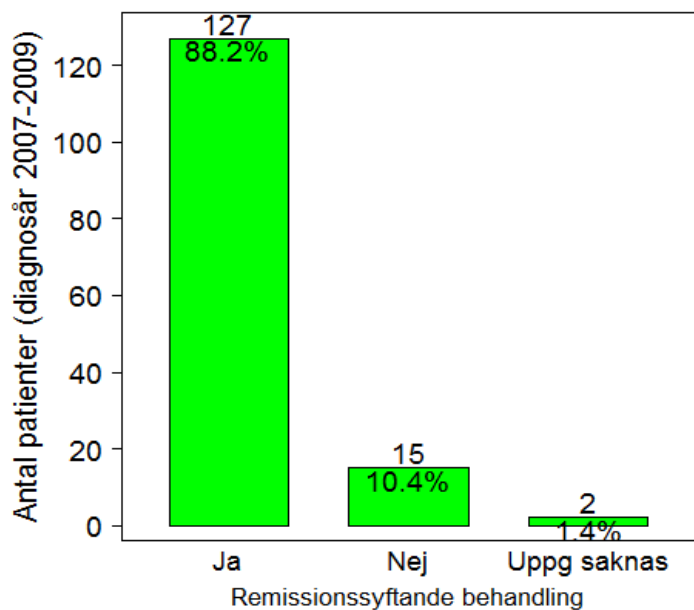


Figur 8: Fördelningen av WHO-performance status

6 Remissionssyftande behandling

Behandling syftade till komplett remission planerades vid diagnostillfället för 88 % av patienterna (Figur 9). Medianåldern för de patienter som primärt inte planerades för remissionssyftande behandling var 76 år (52-87).

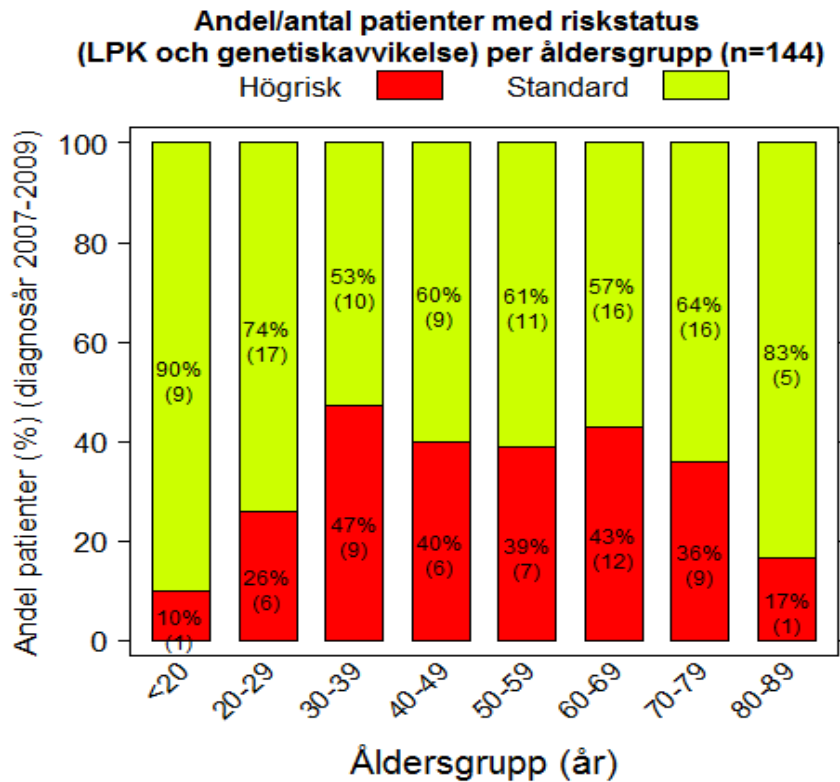
Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället
Andel/antal (%) patienter (n=144)



Figur 9: Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället

7 Riskstratifiering

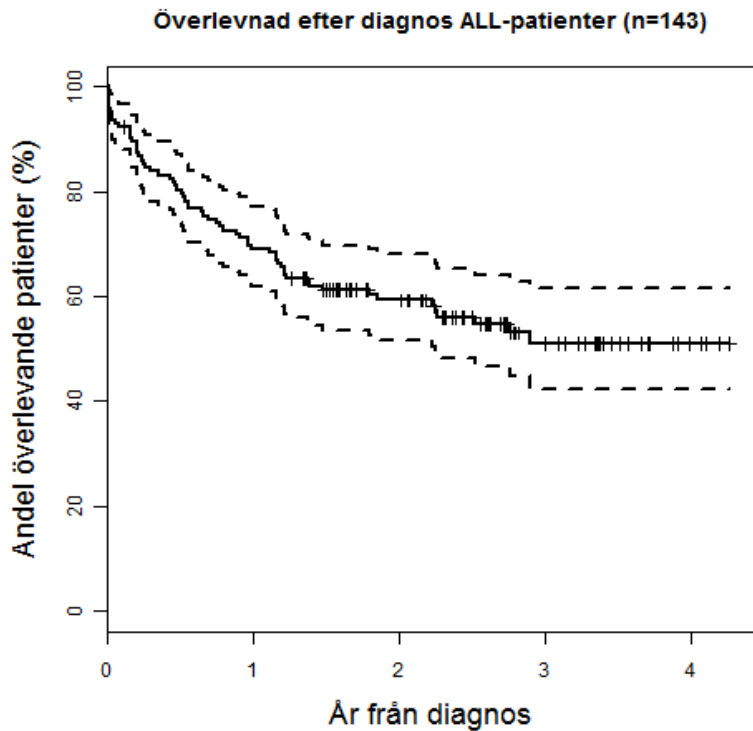
Etablerade riskfaktorer identifierbara vid diagnos av ALL är högt antal vita blodkroppar, för BCP ALL $30 \times 10^9/L$ och T ALL $100 \times 10^9 /L$ och för BCP ALL de genetiska avvikelserna $t(9;22)$ samt $t(4;11)$. Patienter med dessa riskfaktorer klassas som högrisk övriga som standardrisk. Risk- och åldersfördelning visas i Figur 10.



Figur 10: Riskstatus per åldersgrupp

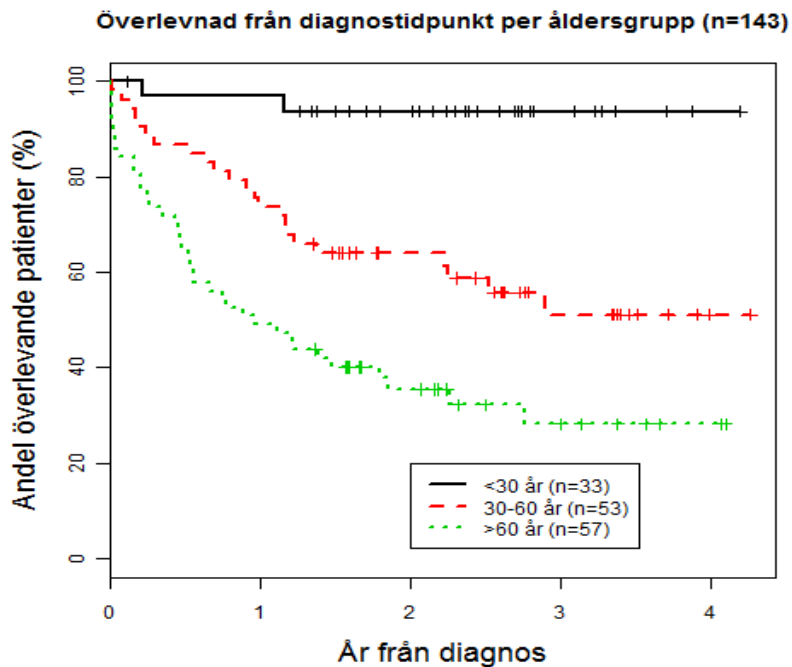
8 Överlevnad

Överlevnadsdata för ALL är uttagna under april månad år 2011 och finns för 143 av de 144 diagnostiserade patienterna. Medianuppföljning, vid tidpunkt för insamlandet av vitaldata, för icke avlidna patienter är ungefär 2,5 år och överlevnaden 2 år efter diagnos är 59 % (Figur 11).



Figur 11: Överlevnadskurva med 95 %-igt konfidensintervall

Överlevnaden efter åldersgrupp visas i Figur 12. Jämförelse med 2-års överlevnad från tidigare registerdata visas i Tabell 14.

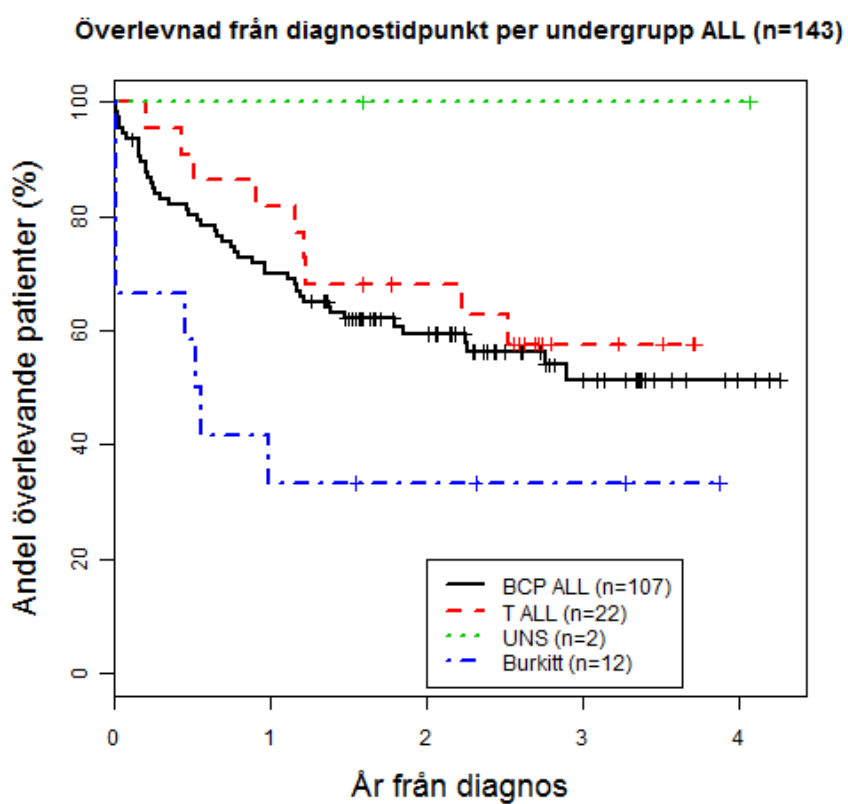


Figur 12: Överlevnadskurvor för åldersgrupperna <30, 30-60 och >60 år

Tabell 14: Totala antalet patienter och andel(%) 2-års överlevande

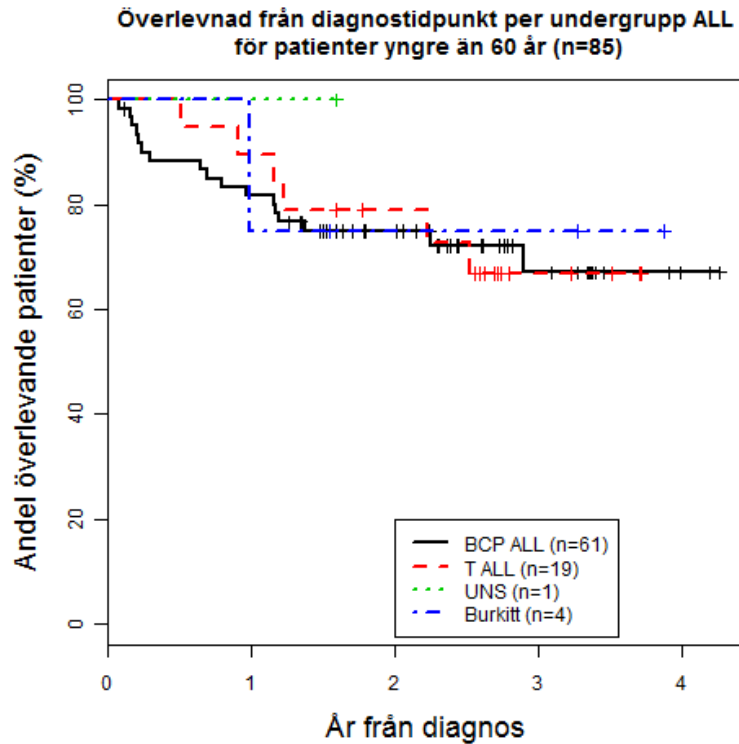
Årtal/ Åldersgrupp	1997-2001	2002-2006	2007-2009
-29 år	48 (71 %)	33 (85 %)	33 (94 %)
30-59 år	100 (42 %)	95 (56 %)	53 (64 %)
60- år	100 (20 %)	96 (20 %)	57 (35 %)
Totalt	248 (39 %)	224 (45 %)	143 (59 %)

Överlevnad efter undergrupp (immunfenotyp) av ALL syns i Figur 13.



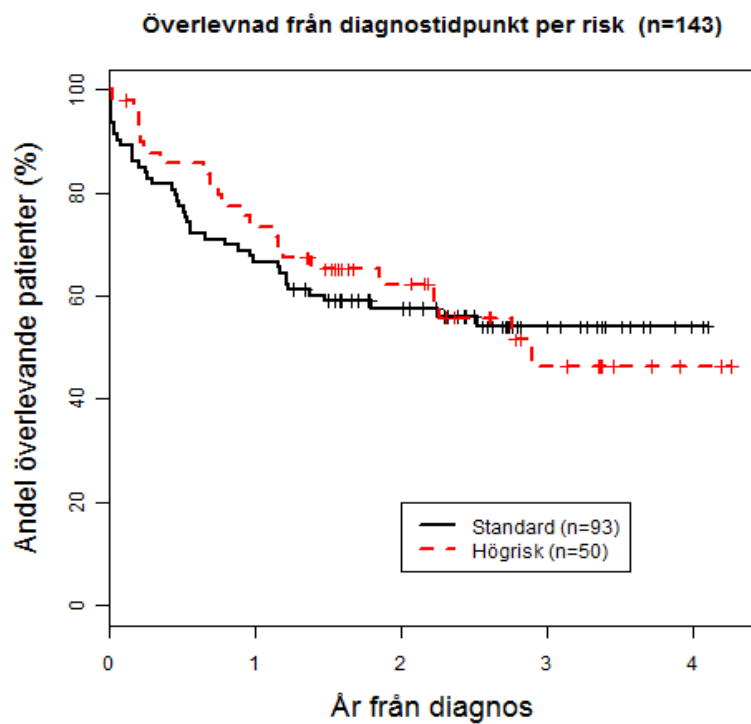
Figur 13: Överlevnadskurvor efter undergrupp av ALL

I Figur 14 visas överlevnaden efter undergrupp (immunfenotyp) av ALL för patienter yngre än 60 år.



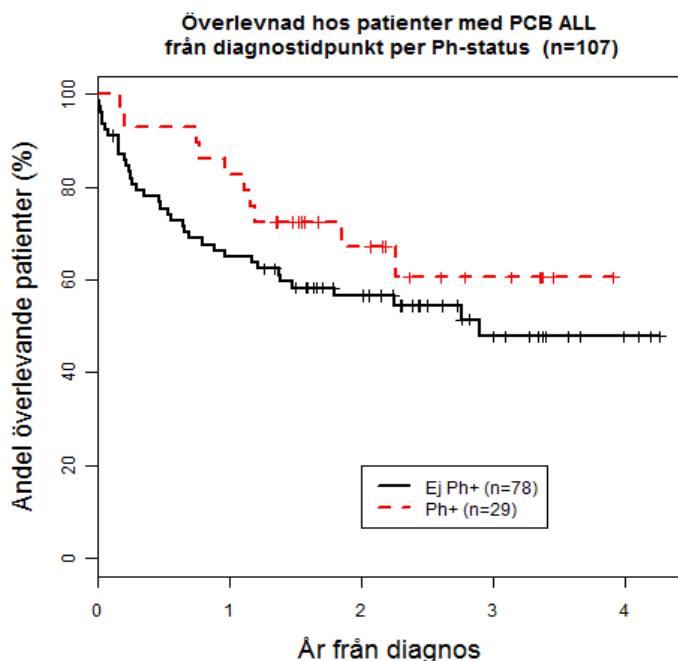
Figur 14: Överlevnadskurvor efter undergrupp av ALL för patienter under 60 år

Överlevnaden för patienter med högrisk respektive standardrisk baserat på LPK-värde och cytogenetik visas i Figur 15.



Figur 15: Överlevnadskurvor för ALL-patienter uppdelat på högrisk respektive standardrisk

Överlevnad för BCP ALL uppdelat efter Philadelphia-status visas i Figur 16.



Figur 16: Överlevnadskurvor för patienter med BCP ALL uppdelat på Philadelphia-status

9 Sammanfattning och kommentarer

Även med en mer omfattande rapportering har registret en fortsatt hög täckningsgrad. Med de variabler som tillagts ges möjlighet att få en bild över hur immunfenotyp och riskfaktorer fördelar sig i ett populationsbaserat material.

Kvalitetsparametrar som immunfenotypning och genetisk analys är utförd i 99 % respektive 92 %. Immunfenotypning utförs hos en tredjedel både med flödescytometri och immunhistokemi och rationaliteten i detta kan ifrågasättas. Genetisk undersökning har begränsat värde hos patienter där behandlingsintentionen redan från början är palliativ vilket är den troligaste orsaken till att frekvensen för denna kvalitetsparameter ligger lägre.

Som förväntat har T-ALL den lägsta medianåldern. Andelen Ph+ leukemi hos äldre är något lägre än de 50% som kan ses rapporterat i litteraturen. Burkitt leukemi förekommer främst i de övre åldersgrupperna. Dödligheten är hög avspeglade att de intensiva behandlingsprotokoll som finns idag ej är lämpade för denna åldersgrupp. Siffrorna får tas med en viss reservation då det än så länge rör sig om ett begränsat antal patienter.

Förekomst av CNS-leukemi vid diagnos har betydelse för behandlingsstrategi. För en femtedel av patienterna anges denna undersökning ej var utförd vilket kräver en närmare analys.

Åldersfördelningen i de olika regionerna är skev med där lägst medianålder (48 år) ses i SG-regionen och högst (63 år) i Norra regionen. Då det endast finns 15 patienter i region Norr är den höga medianåldern sannolikt en effekt av slumpvariation.

Tvåårsöverlevnaden för samtliga patienter ligger på knappt 60 % vilket är en förbättring jämfört med tidigare. Förändringen tycks slå igenom i samtliga åldersgrupper (<30 år, 30-59 år samt > 60 år). Vid kommande analyser kommer en jämförelse mellan tidsperioderna kunna göras gällande femårsöverlevnad, vilket kommer att vara ett än bättre mått på behandlingseffektivitet och chans till bot för patienterna.

ALL – behandlingen har under 2000-talet genomgått flera förändringar. Historiskt sett har Philadelphiapositiv leukemi haft en mycket dålig prognos med överlevnad på <10 % vid behandling med kemoterapi och 30(-50) % efter allogen stamcellstransplantation. I detta material är tvåårsöverlevnaden 60 % och därmed på samma nivå som Philadelphianegativ leukemi. De förbättrade resultaten speglar betydelsen av behandling med tyrosinkinashämmare och hög frekvens allogen stamcellstransplantation i denna grupp. Någon skillnad i överlevnad för Ph+ respektive Ph- leukemi föreligger inte vid denna begränsade uppföljning.

För yngre patienter har under den aktuella tidsperioden behandling getts enligt barnprotokoll i samarbete med den NOPHO. De primära resultaten ser lovande ut men uppföljningstiden är kort och ytterligare observation krävs innan några säkra slutsatser kan dras.

Överlevnaden för patienter med Burkittleukemi ter sig sämre än förväntat. Hänsyn måste tas till den höga medianåldern och svårigheten att då driva intensivbehandling. Tre av fyra patienter under 60 år lever medan endast en patient av sju äldre än 60 år lever.

Patienter med högriskleukemi har vid 2-års uppföljning samma överlevnad som patienterna med standardrisk.

Fortsatt arbete

Under hösten 2011 planeras analys av data på behandlingsblanketten och ställningstagande till revidering av variablerna.

Registergruppen har som målsättning är att initiera patientrapporterade data gällande i första hand livskvalitet.