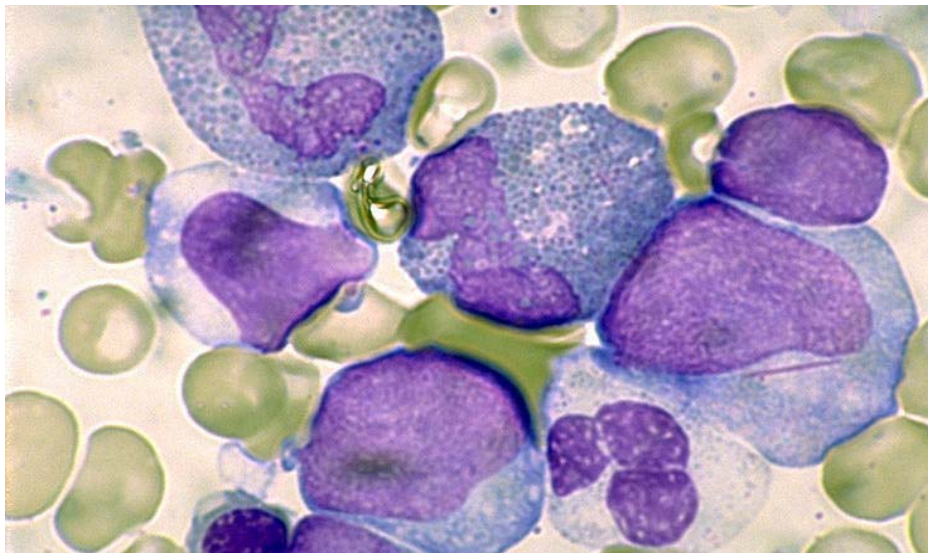




Svensk Förening för Hematologi
Sveriges Onkologiska Centra

Blodcancerregistret Akut Leukemi hos Vuxna



Rapport nr 6

Patienter med diagnos 1997–2006
Uppföljning till December 2008

Februari 2010

Innehåll

Förkortningar.....	3
1. Inledning.....	4
2. Akutleukemiregistret.....	6
3. Volym och täckningsgrad.....	6
4. Epidemiologi.....	7
5. Diagnostik.....	10
6. Behandlingsintention.....	11
7. Kompletta remissioner.....	12
8. Stamcellstransplantation.....	13
9. Överlevnad.....	21
10. Överlevnad i akut leukemi efter region.....	31
11. Dödsorsaker.....	37
12. Regionala skillnader efter tidsperiod.....	39
13. Slutsatser och kommentarer.....	42

Förkortningar

Leukemiformer

AML	Akut myeloisk leukemi
ALL	Akut lymfatisk leukemi
APL	Akut promyelocytleukemi
AUL	Akut leukemi utan specifikation

Kön

M	Män
K	Kvinnor

Regioner

S	Södra
W	Västra
SE	Sydöstra
UO	Uppsala-Örebro
SG	Stockholm-Gotland
N	Norra

Övrigt

CR	Komplett remission
FAB	French-American-British, klassifikation av akut leukemi
SCT	Stamcellstransplantation
UNS	Utan närmare specifikation
Q1-Q3	Första / tredje kvartilen

1. Inledning

Det nationella akutleukemiregistret är ett kvalitetsregister som sedan 1997 registrerar alla fall av nydiagnostiserad akut leukemi hos vuxna i Sverige, inklusive patienter med transformation till akut leukemi från andra hematologiska sjukdomar, vanligast myelodysplasi, men inte blasttransformation av kronisk myeloisk leukemi. Arbetsgruppen består av representanter från klinisk hematologi och Onkologiska Centra från alla sjukvårdsregioner, och Svensk Förening för Hematologi. Registerverksamheten bedrivs med tillstånd från Datainspektionen. Ekonomiskt stöd har erhållits från Socialstyrelsen efter ansökan för verksamheten kring kvalitetsregister. Arbets sättet framgår av tidigare dokument som, liksom tidigare rapporter, finnes på <http://www.ocsyd.lu.se/Kvalreg/kvalregmeny.html> och www.sfhem.se/Filarkiv/EJ-SFH-AeGDA-Dokument/Rapporter-fraan-Blodcancerregistret

Tidigare analyser omfattade patienter med diagnos 1997 (Rapport 1), 1997-1998 (Rapport 2), 1997-1999 (Rapport 3), 1997-2001 (Rapport 4), och 1997-September 2005, då det första nationella riktlinjerna för handläggning och behandling av akut myeloisk leukemi presenterades (Rapport 5).

Denna rapport avser samtliga patienter som inregistrerats i det nationella akutleukemiregistret fram till dess att registret övergick till det nätbaserade INCA-registret 1 januari 2007, med separata register för ALL och AML/AUL. Således ingår alla patienter med diagnos av akut leukemi under 10-årsperioden 1997-2006.

Som tidigare har uppföljning kompletterats med befintliga data ur Cancerregistret, och överlevnadsdata har kontrollerats och uppdaterats med hjälp av Folkbokföringsregistret under slutet av 2008 (för Uppsala-Örebroregionen i december 2009). Observationstiden för överlevande patienter har nu således förlängts till 6,2 år (median).

Sedan föregående rapport har en validering av uppgifterna angående stamcellstransplantation genomförts av de regionala representanterna utifrån universitetssjukhusens lokala transplantationsregister under 2008. Härvid kontrollerades regionala uttag från akutleukemiregistret över patienter under 60 år mot patienter i det regionala transplantationsregistret. Denna validering har främst medfört identifiering och rapportering av transplantationer som genomförts sedan föregående inrapportering. Som vid alla valideringar framkommer också smärre felaktigheter som rättats. Dessutom har åter detaljstudier av registrerade rapporter identifierat saknade data, som exempelvis om datum för komplett remission saknas där datum för återfall finns registrerat, att överordnad diagnos saknas fast FAB-klass angivits, och att ICD-kod för tidigare hematologisk sjukdom angetts på felaktigt sätt. Dessa korrekationer medför att den aktuella databasen innehåller färre luckor och felaktigheter, och är således mer pålitlig än tidigare. Det bör framhållas att andelen oklara poster är mycket låg, och att resultat av analyserna inför de olika rapporterna visat oerhört stabila utfall.

Denna rapport innehåller således en begränsad ökning av antalet patienter (från 3371 till 3899), och då tidigare rapport fokuserade på äldre patienter, där observationstiden i relation till överlevnad var mycket lång, har dessa analyser inte repeterats i denna rapport. Istället har starkt fokus lagts på analys av yngre patienter och stamcellstransplantation efter den nyligen gjorda valideringen, och här är den förlängda observationstiden av stort värde. Dessutom har denna analys fokus på trender över tiden, där jämförelser över tre tidsperioder (1997-2000, 2001-2003, och 2004-2006) rapporteras.

Ansvar för arbetet med akutleukemiregistret har som vid föregående rapport varit de nationella diagnosgrupperna, således Svenska ALL-gruppen (ordförande Helen Hallböök, registeransvarig Karin Karlsson) och Svenska AML-gruppen (ordförande Martin Höglund, registeransvarig Gunnar Juliusson). Aktuell rapport har sammanställts med god medverkan av alla sex regionala onkologiska centra (Stockholm, Uppsala, Linköping, Lund, Göteborg, Umeå). Förutsättningen för att väsentlig information och validerade slutsatser ska kunna fås fram är förstås en komplett och pålitlig rapportering av efterfrågade data genom omfattande arbete av landets hematologer. Det är med stor tacksamhet vi noterar en mycket hög täckningsgrad, som skapar en unik databas och kunskapskälla, och medför hög trovärdighet i givna resultat.

Lund i Februari 2010

Gunnar Juliusson

VO Hematologi Lund
Svenska AML-gruppen

Karin Karlsson

VO Hematologi Lund
Svenska ALL-gruppen

Thomas Högberg

OC Syd Lund

2. Akutleukemiregistret

Akut leukemi är ett samlingsnamn på många olika mer eller mindre distinkta, ovanliga och allvarliga former av cancersjukdom, där betydande framsteg gjorts på senare år i såväl diagnostik, basal förståelse för sjukdomsmekanismer, som behandling. För yngre patienter finns numera goda chanser till bot efter intensiv, långvarig och krävande behandling ofta inkluderande stamcellstransplantation, och för äldre finns ofta goda chanser till betydande förbättring under en tid som är av stort värde, men tyvärr mindre chanser till definitiv bot. För vissa, framför allt för dem som är långt bortom pensioneringen och de som även har andra svårare sjukdomstillstånd, får behandlingen inriktas på symptomlindring genom bland annat blodtransfusion och infektionsbehandling.

Hälften av alla patienter med akut leukemi är över 70 år, medan den helt dominerande kunskapen om sjukdomen och dess handläggning baserar sig på rapporter i den medicinska litteraturen avseende patienter som oftast är 55 år eller yngre, eller ibland selekterade äldre patienter som bedömts tåla intensiv behandling. Detta registers styrka är att vi har uppgifter från i princip alla patienter, och resultaten påverkas inte av den selektion av lämpliga fall som ses i kliniska studier. Detta har gett en unik möjlighet att öka vår kunskap om sjukdomen och bistå i strävan att förbättra handläggningen för alla patienter. Syftet med ett kvalitetsregister är dock att skapa möjlighet att studera likheter och skillnader i handläggningen på olika sjukvårdsenheter för att värdera betydelsen av olika åtgärder och faktorer, och bidra till att skapa en god vårdkvalitet för alla patienter oavsett hemort.

3. Volym och täckningsgrad

Denna rapport bygger på 3899 patienter med ICD-kod motsvarande akut leukemi med diagnos 1997 till och med 2006. Datakvaliten har åter förbättrats genom mer systematisk genomgång av rapporterade data, med logiska kontroller av bland annat datum, justering av skrivfel och komplettering av saknade data. Validering genom riktad eftergranskning av rapportblankett 3 med fokus på transplantation har gjorts genom jämförelser av uttag från registret mot de regionala registren av transplanterade patienter vid transplantationscentra. Överlevnad har kompletterats med data från folkbokföringen, och medianobservationen för levande patienter är nu 6,2 år. Täckningsgraden kvarstår på 98%.

4. Epidemiologi

Tabell 4:1 Antal fall efter diagnos och kön.

Dx	Kvinnor	Män	Andel kvinnor	Totalt
ALL	212	260	0,45	472
AML (ej APL)	1578	1627	0,49	3205
APL	69	44	0,61	113
AUL	52	57	0,48	109
Totalt	1911	1988	0,49	3899

Således jämn könsfördelning. Ålders- och könsrelaterad incidens presenterades i Rapport 5.

Tabell 4:2 Antal fall efter diagnos, region och kön.

N=3899		SG	UO	SE	S	W	N	Totalt
ALL	Kvinnor	33	59	24	51	28	17	212
	Män	53	58	19	55	48	27	260
	Andel Kv	0,38	0,50	0,56	0,48	0,37	0,39	0,45
	Totalt	86	117	43	106	76	44	472
AML	Kvinnor	348	322	198	310	274	126	1578
	Män	320	319	168	327	315	178	1627
	Andel Kv	0,52	0,50	0,54	0,49	0,47	0,41	0,49
	Totalt	668	641	366	637	589	304	3205
APL	Kvinnor	13	8	16	9	14	9	69
	Män	8	10	5	8	10	3	44
	Andel Kv	0,62	0,44	0,76	0,53	0,58	0,75	0,61
	Totalt	21	18	21	17	24	12	113
AUL	Kvinnor	3	11	12	11	13	2	52
	Män	3	20	5	10	14	5	57
	Andel Kv	0,50	0,35	0,71	0,52	0,48	0,29	0,48
	Totalt	6	31	17	21	27	7	109

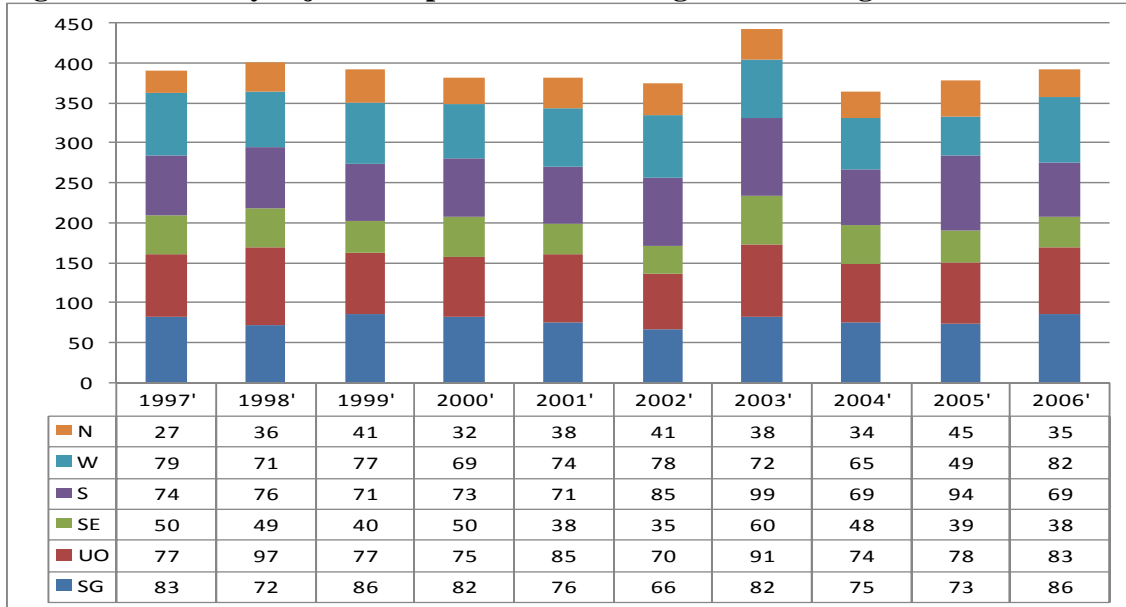
Subgrupperingar medför mindre tal som ger möjlighet för variation i könsfördelning, sannolikt utan väsentlig klinisk relevans.

Tabell 4:3. Ålder efter diagnos och region.

	Antal	Median	Medel	Min	Q1	Q3	Max
Totalt ALL	472	54	52,2	16	36	69	95
SG	86	50	49,0	17	30	69	81
UO	117	53	53,5	16	39	71	89
SE	43	53	51,8	20	38	66	85
S	106	58	55,0	18	39	70	95
W	76	51	49,6	17	37	65	92
N	44	59	53,4	18	39	67	84
Kvinnor	212	57	53,1	16	38	69	92
Män	260	52	51,5	16	35	69	95
Totalt AML	3205	71	68,0	17	60	79	98
SG	668	72	67,4	18	58	79	98
UO	641	70	67,6	18	60	79	95
SE	366	72	68,2	17	59	80	96
S	637	72	68,8	18	60	80	98
W	589	72	68,1	17	60	79	96
N	304	71	68,4	21	60	79	91
Kvinnor	1578	72	68,5	18	59	80	98
Män	1627	71	67,6	17	60	78	98
Totalt APL	113	54	52,7	18	38	69	91
SG	21	45	52,0	19	38	75	84
UO	18	54	50,4	19	41	60	83
SE	21	60	52,3	24	30	73	79
S	17	53	47,2	18	35	58	79
W	24	64	58,3	21	42	74	91
N	12	56	54,8	20	44	69	77
Kvinnor	69	44	49,0	18	32	67	84
Män	44	58	58,5	19	46	73	91

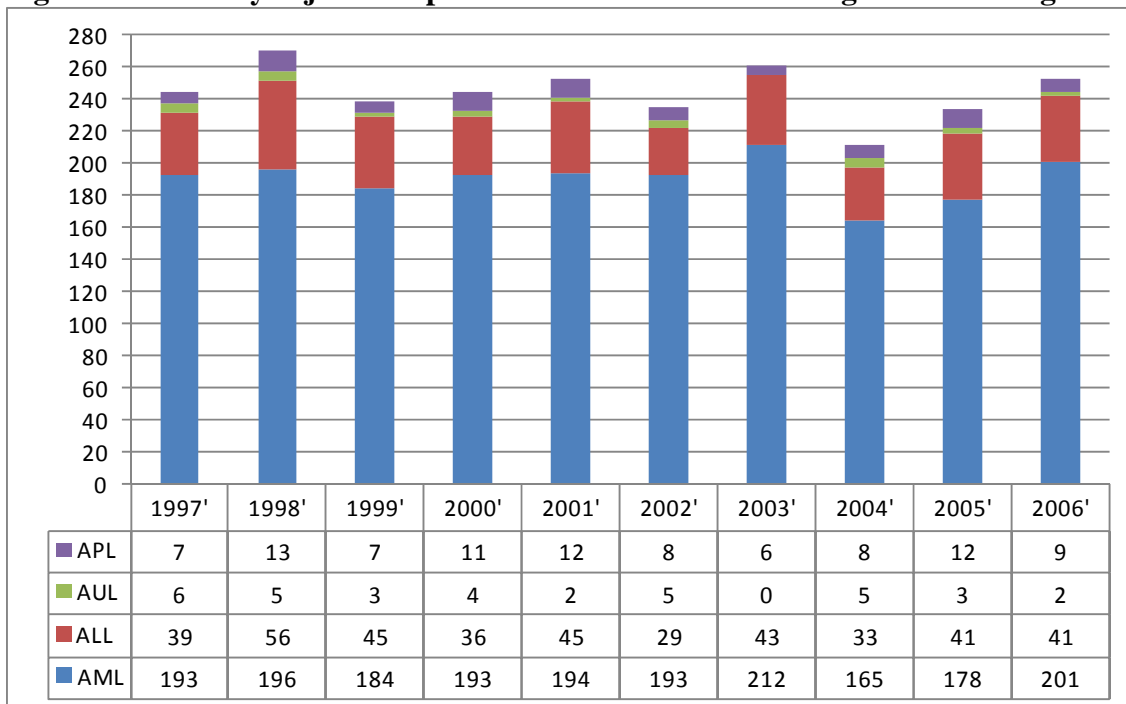
ALL har ganska rak ålders- och könsrelaterad incidens, se Rapport 5, varvid medelvärde och medianvärde för ålder är ganska lika. Vid AML är åldersfördelningen kraftigt förskjuten med högre incidens vid högre ålder, varvid medelvärde för ålder vid diagnos blir lägre än medianvärde. APL har liknande åldersfördelning som ALL, men en högre incidens hos yngre kvinnor.

Figur 4:1. Antal nyinsjuknade patienter efter diagnosår och region.



Det föreligger en stabil regional incidens med måttliga variationer.

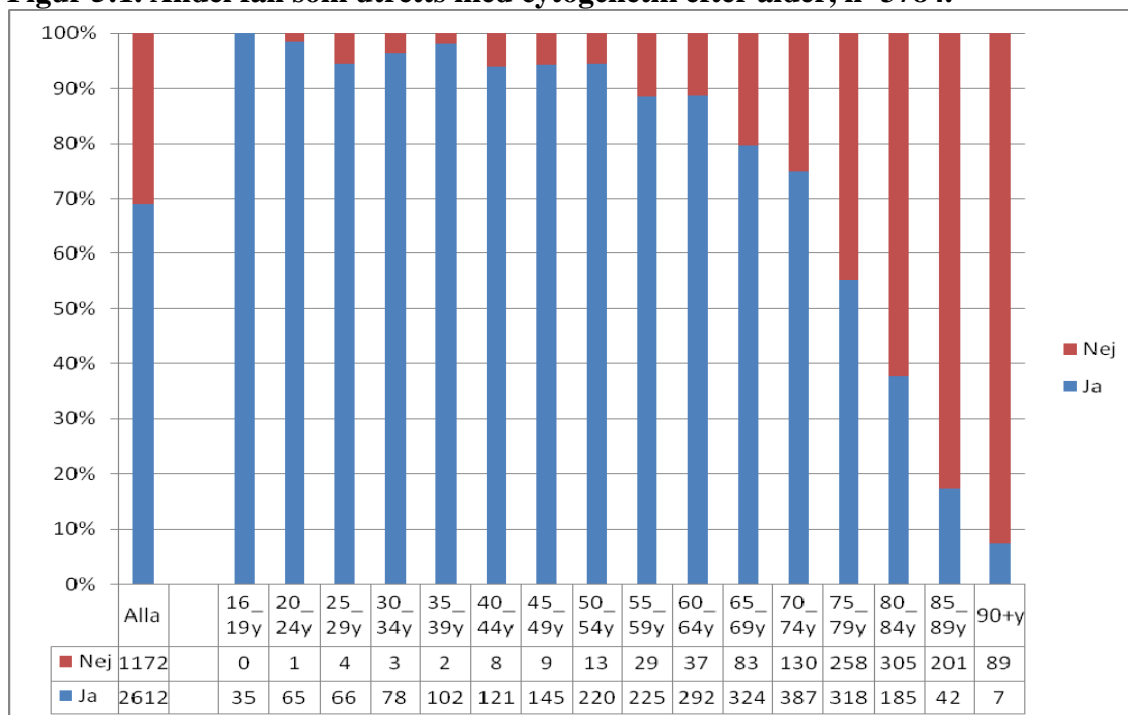
Figur 4:2. Antal nyinsjuknade patienter under 75 år efter diagnosår och diagnos.



Det föreligger en stabil incidens för ALL och AML.

5. Diagnostik

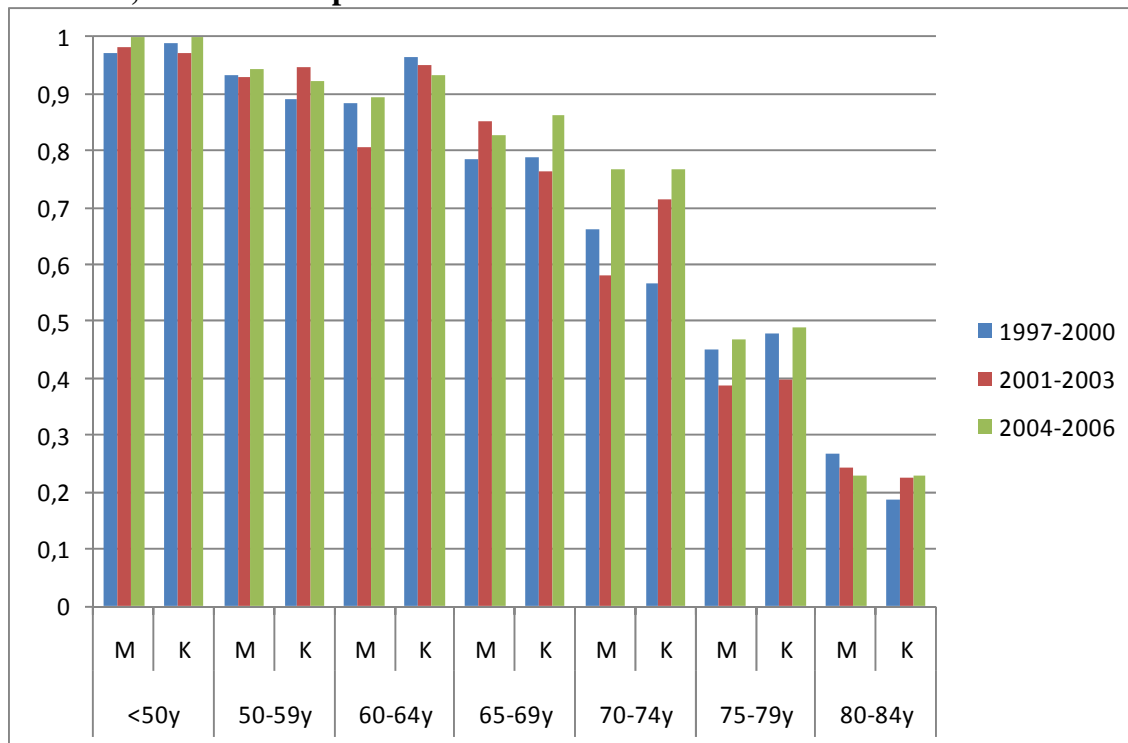
Figur 5:1. Andel fall som utretts med cytogenetik efter ålder, n=3784.



De allra flesta patienter upp till 65 års ålder utreds med cytogenetik, med avtagande andel i högre åldrar. Bland de äldre göres kromosomanalys även hos patienter som inte bedöms aktuella för intensiv behandling (se figur 6:1).

6. Behandlingsintention

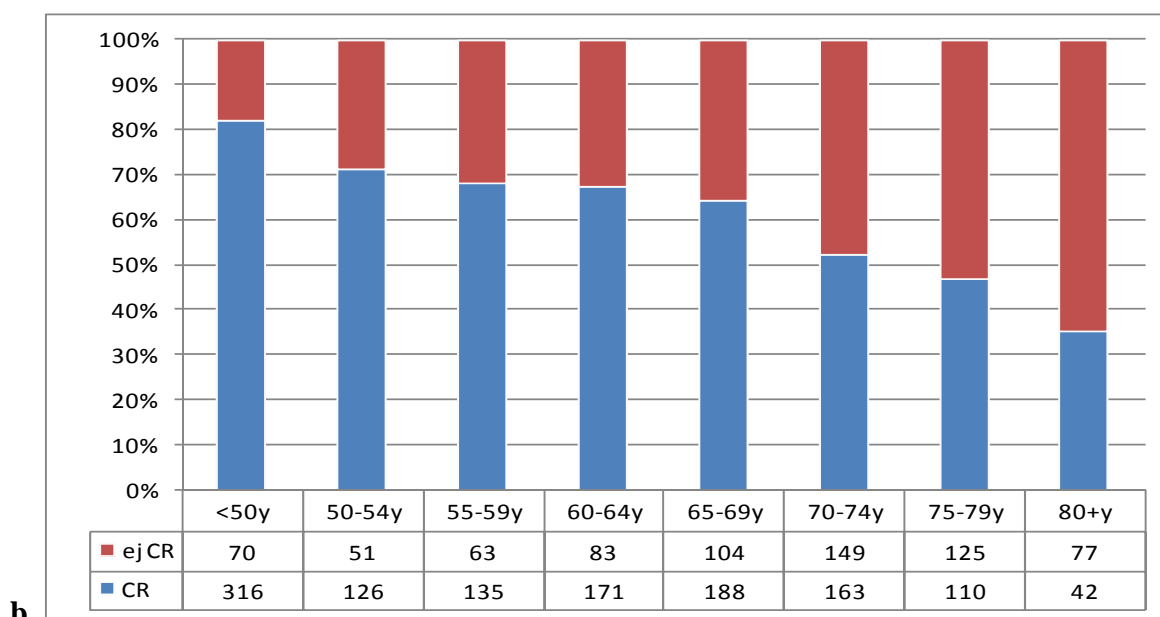
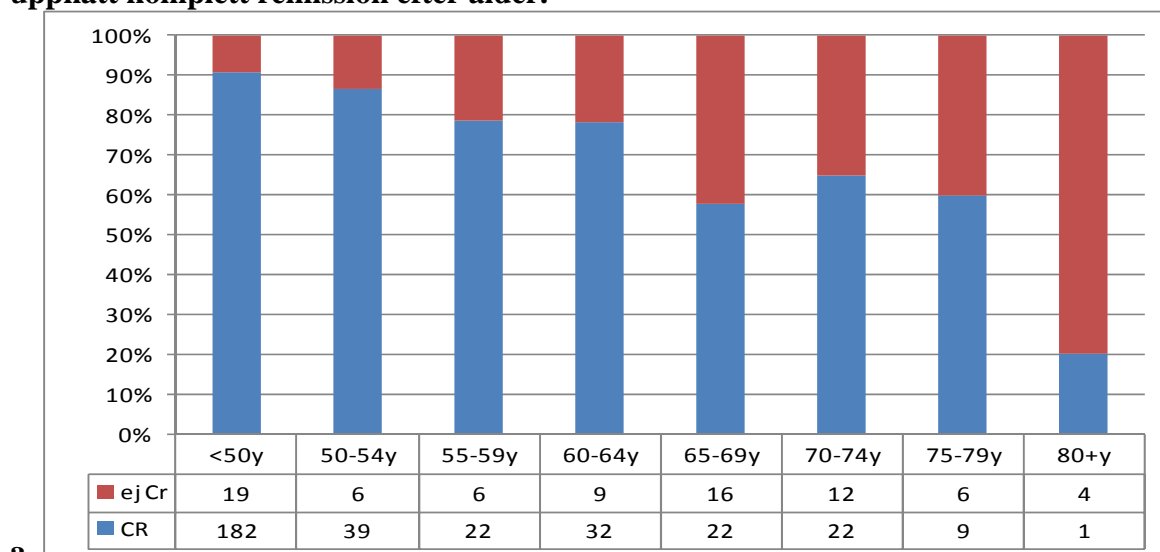
Figur 6:1. Andel patienter med AML som intensivbehandlats med remissionsintention efter kön, ålder och tidsperiod.



Behandlingsintentionen styrs i stor utsträckning av patientens ålder, men inte av kön. Vi ser möjligen en tendens till ökning av andelen intensivbehandlade i åldersgruppen 65-74 år. I tidigare rapporter har region, funktionsstatus och förekomst av tidigare hematologisk sjukdom också påvisats spela roll (Rapport 5). I det nya nätbaserade Blodcancerregistret kommer vi att få möjlighet att även värdera betydelsen av cytogenetisk riskgrupp och komorbiditet för behandlingsbeslutet.

7. Kompletta remissioner

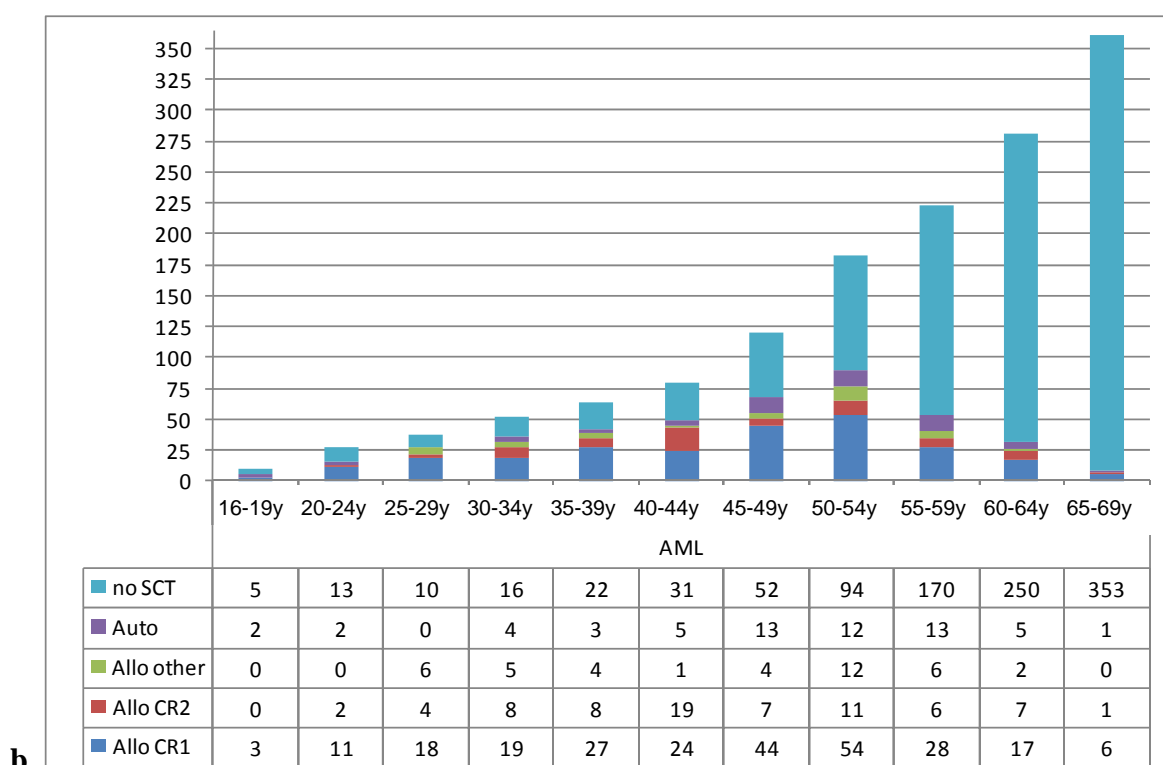
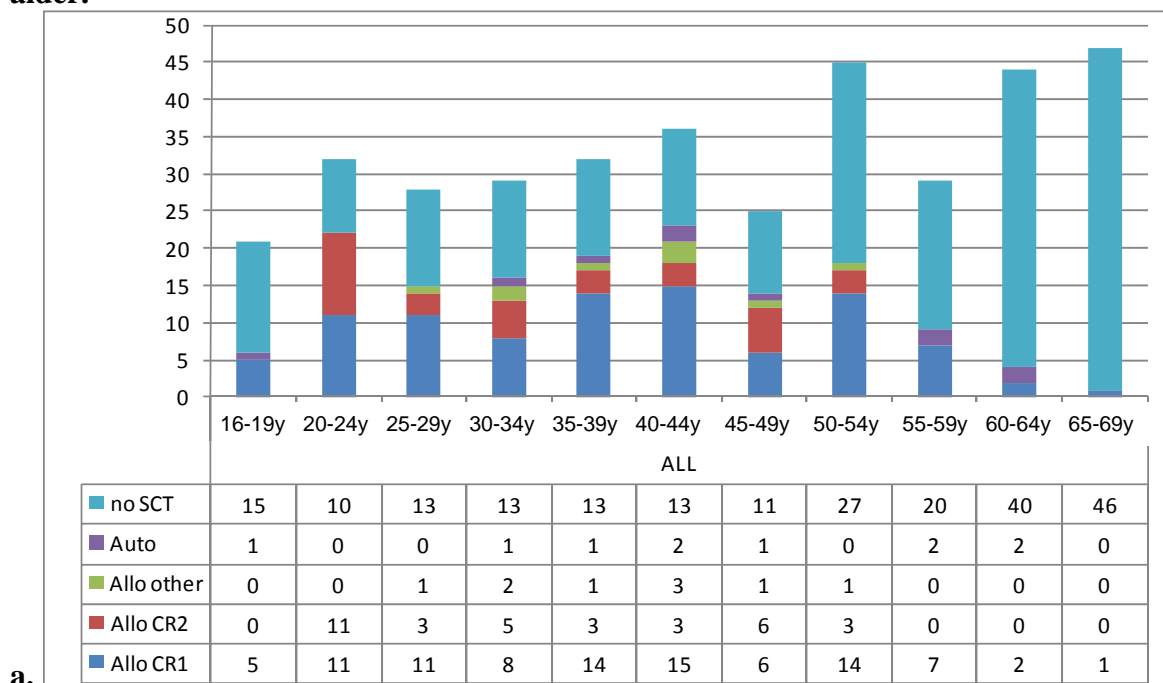
Figur 7:1ab. Andel av intensivbehandlade patienter med ALL (a) och AML (b) som uppnått komplett remission efter ålder.



Andelen ALL-patienter som uppnår komplett remission är mycket hög upp till 55 års ålder, och alltså nära två tredjedelar hos de äldsta. Antalet patienter över 75 år är mycket litet. Andelen AML-patienter som uppnår komplett remission är mycket hög upp till 50 års ålder, därefter fortfarande hög upp till 70 års ålder. Även hos de allra äldsta uppnås komplett remission i över en tredjedel av fallen där remissionssyftande terapi planeras, och antalet patienter här möjliggör en säker bedömning, även om de individuella selektionskriterierna för intensivbehandling av de äldsta inte låter sig analyseras.

8. Stamcellstransplantation

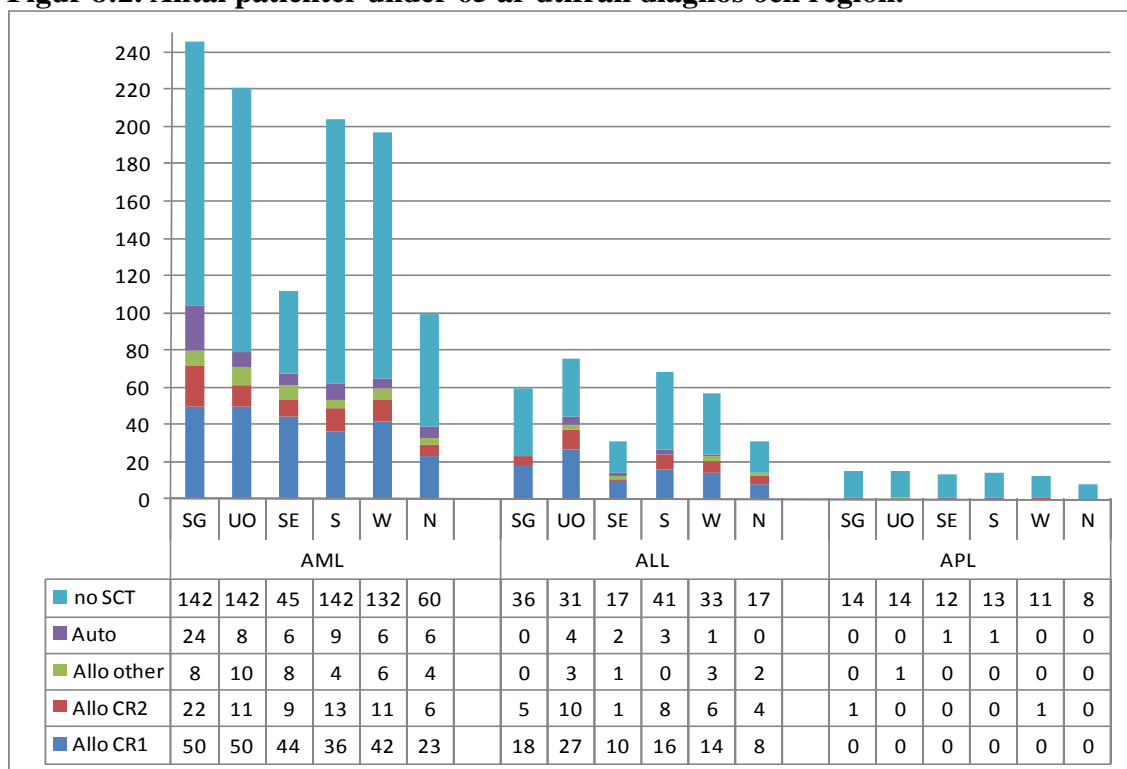
Figur 8:1ab. Antal patienter under 70 år med ALL (a) och AML utom APL (b) som genomgår autolog eller allogen stamcellstransplantation i olika sjukdomsfaser utifrån ålder.



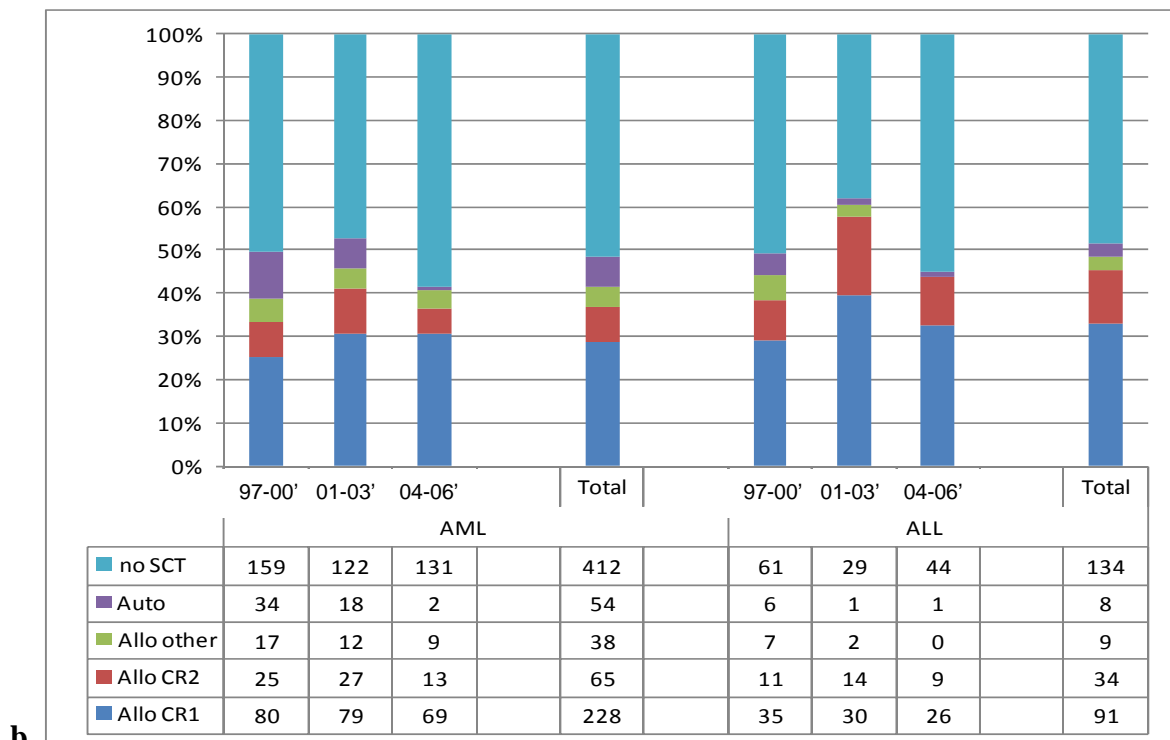
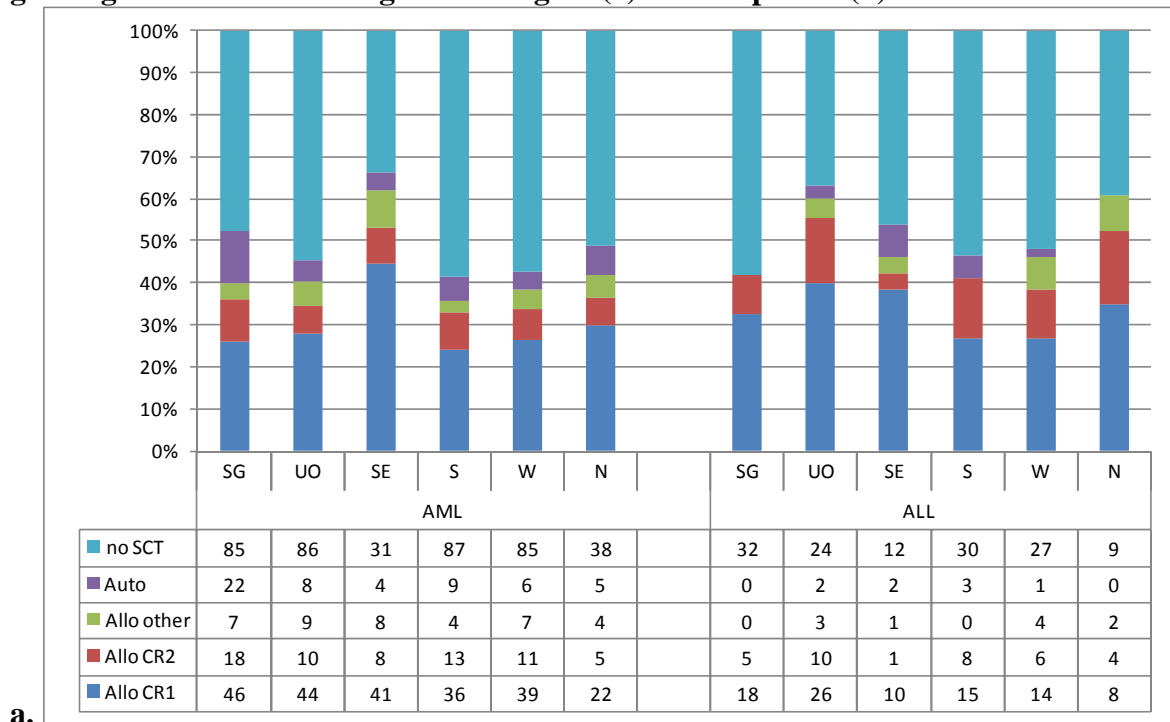
Status vid transplantation är inte specifikt rapporterat i registret, utan har individuellt bedömts utifrån datum för remissioner, recidiv och transplantation. Autologa transplantationer har i alla fall utom 4 utförts i första komplett remission. Allogen SCT i andra sjukdomsfaser innefattar inkomplett remission och tidigt recidiv, men även en patient med AML och en

patient med ALL från region W där status vid transplantation inte kunnat säkert definieras utifrån registerrapporten.

Figur 8:2. Antal patienter under 65 år utifrån diagnos och region.

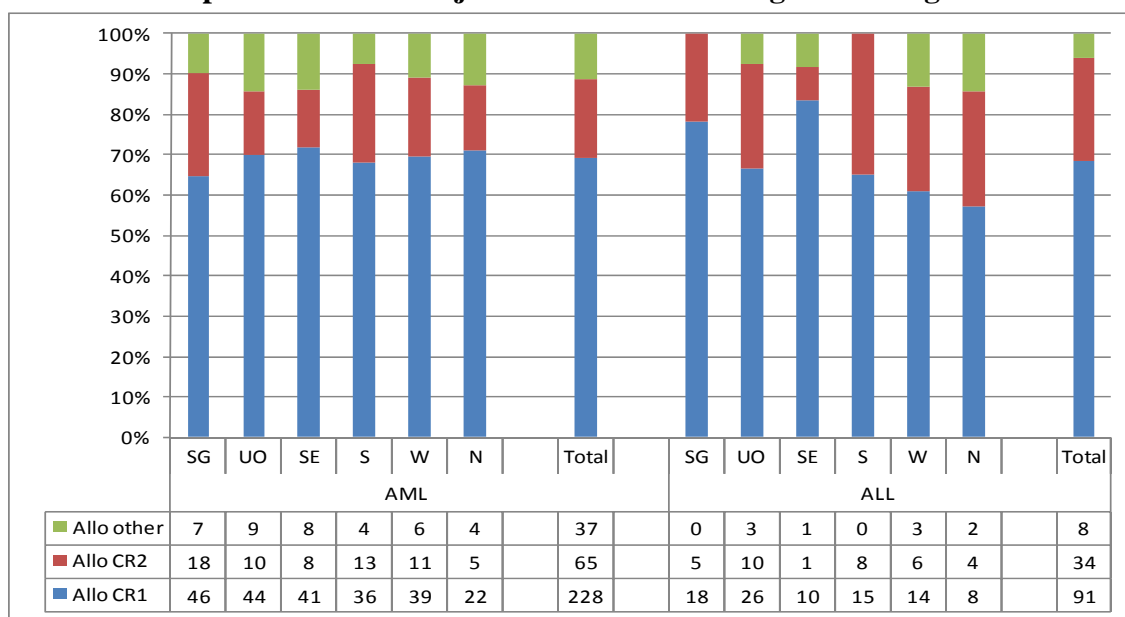


Figur 8:3ab. Antal och andel patienter under 60 år med AML (utom APL) och ALL som genomgått SCT utifrån diagnos och region (a) och tidsperiod (b).



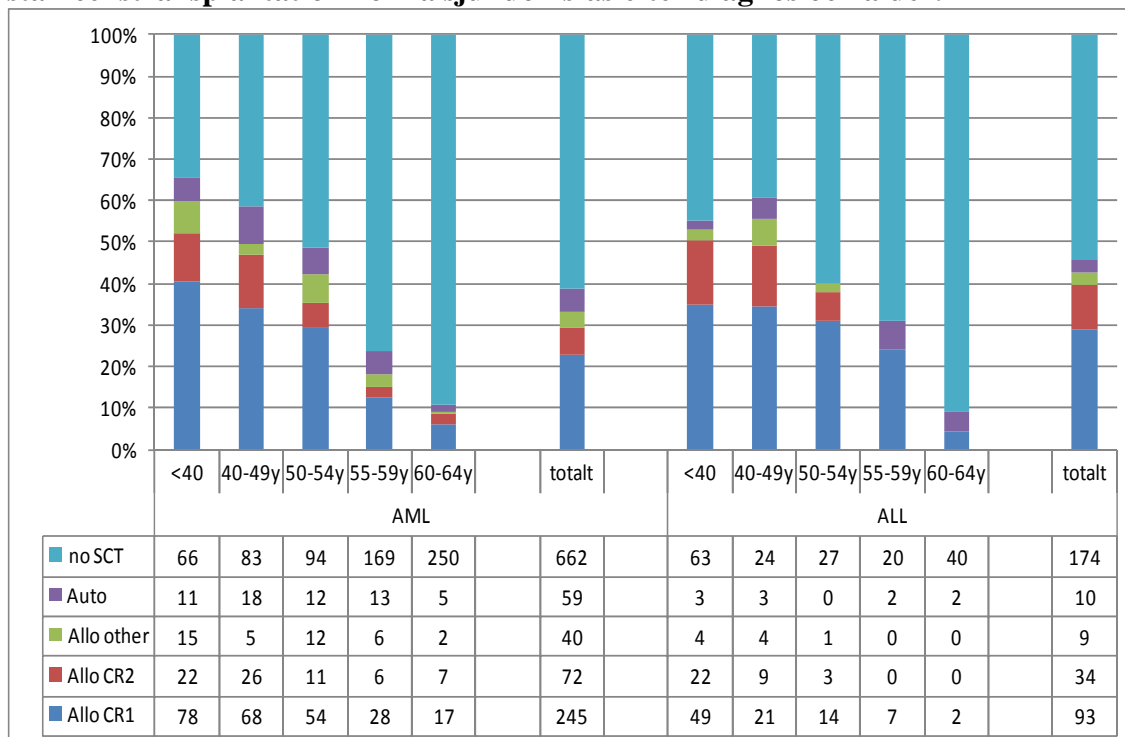
Allogen stamcellstransplantation genomförs i något större utsträckning vid ALL än vid AML. I Uppsala-Örebroregionen utförs allogen SCT i större utsträckning vid ALL än vid AML, medan det omvända är fallet i Sydöstra regionen, där en stor andel av AML-patienterna genomgått allogen SCT. Autolog SCT har i mycket liten utsträckning utförts under den senaste tidsperioden.

Figur 8:4. Antal och andel patienter under 60 år som genomgått allogen stamcellstransplantation i olika sjukdomsfas utifrån diagnos och region.



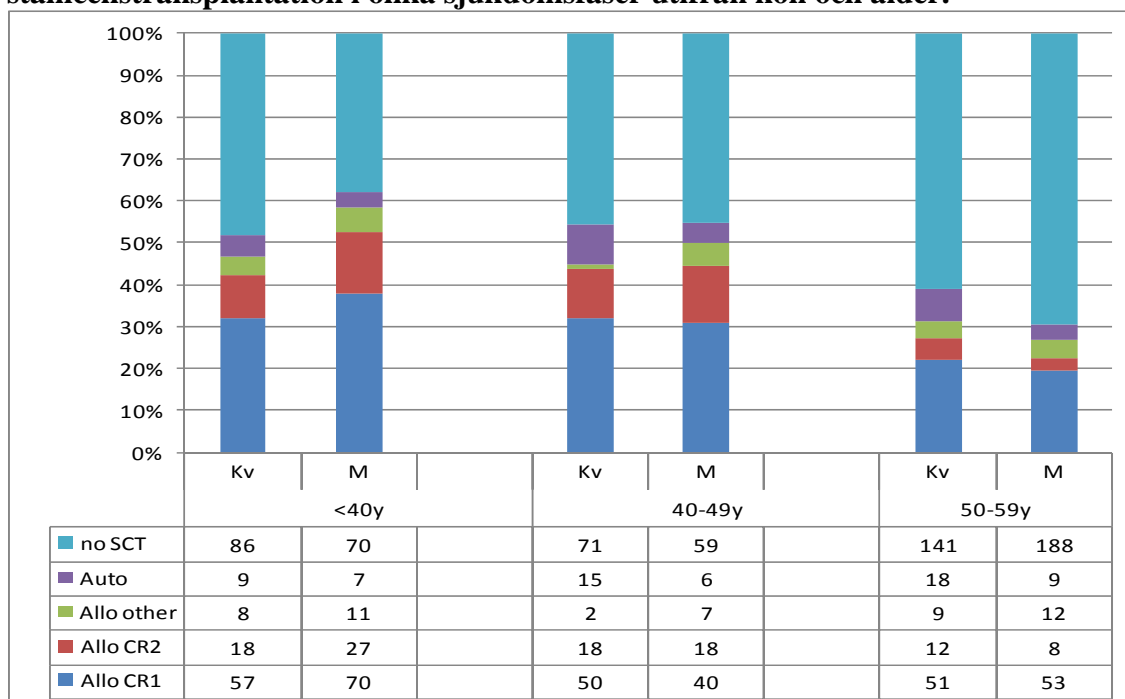
Autolog transplantation har utförts i liten utsträckning och i första kompletta remissionen utom i fyra fall totalt som utförts i andra remission. Allogen stamcellstransplantation har i 70% av fallen utförts i första kompletta remissionen, i 20% i andra kompletta remissionen, och i 10% i andra sjukdomsfaser. Denna fördelning är anmärkningsvärt konstant i alla sjukvårdsregioner vid AML, och även väsentligen lika vid ALL.

Figur 8:5. Antal och andel patienter med AML (utom APL) och ALL som genomgått stamcellstransplantation i olika sjukdomsfas efter diagnos och ålder.



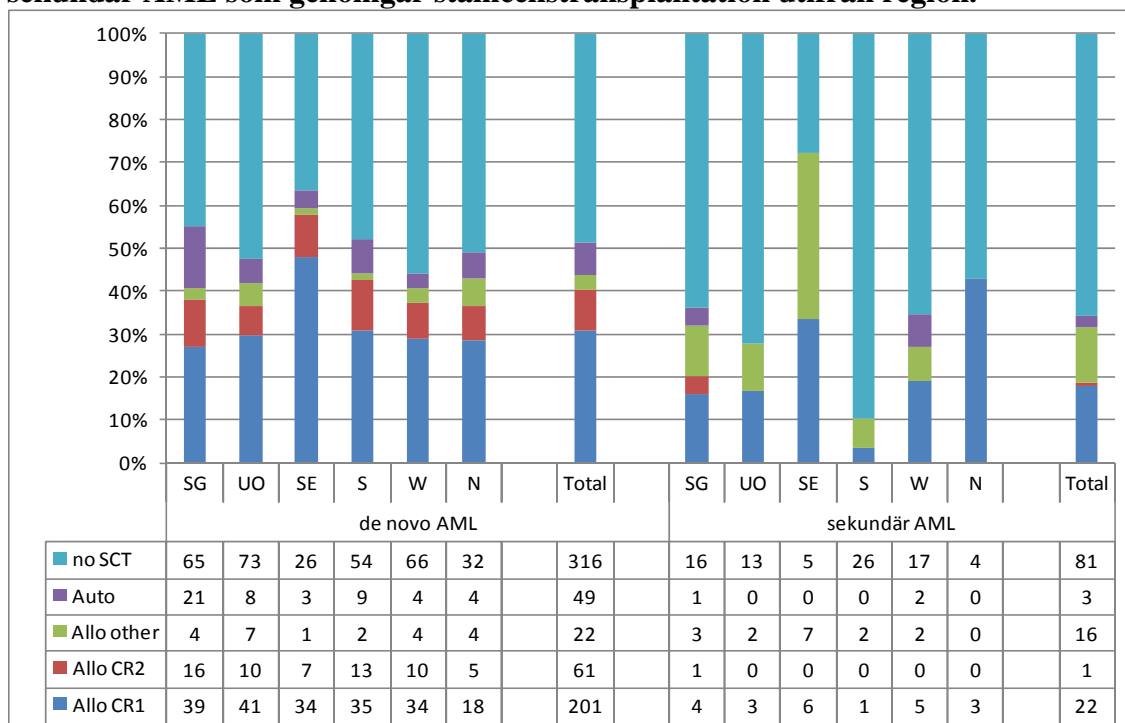
Andelen transplanterade minskar snabbt med stigande ålder, med olika brytpunkt för AML och ALL.

Figur 8:6. Antal och andel patienter med akut leukemi som genomgått stamcellstransplantation i olika sjukdomsfaser utifrån kön och ålder.



Åldern men inte könet påverkar andelen AML-patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation. Åldersfaktorn synes möjligen större för män än kvinnor.

Figur 8:7. Antal och andel patienter under 60 år med de novo AML (utom APL) vs sekundär AML som genomgår stamcellstransplantation utifrån region.



En lägre andel av patienterna under 60 år med sekundär AML jmf med de novo AML genomgår allogen SCT. Betydelsen av sekundär AML för ställningstagandet till AlloSCT förefaller skilja mellan regionerna.

Tabell 8:1ab. Ålder och WHO-status för patienter under 60 år med ALL och AML (utom APL) som genomgått stamcellstransplantation i olika sjukdomsfaser, med mediantid från diagnos till transplantation och från datum för första komplett remission till SCT (a), och efter region (b).

	Antal	Ålder medel	Ålder median (range)	WHO medel	Dagar Dx-SCT median	Dagar CR-SCT Median
ALL						
Allo CR1	91	37,9	39 (16-59)	1	139	93
Allo CR2	34	34	32 (20-54)	1,1	833	
Allo annan	9	39,2	41 (27-54)	0,8	170	
Auto	8	41,9	44 (18-58)	1	215	183
Alla ALL<60år	276	38,5	39 (16-59)	1		
AML						
Allo CR1	228	43,4	46 (18-59)	0,9	156	107
Allo CR2	65	42,4	42 (20-58)	0,9	609	
Allo annan	38	43,8	47 (27-59)	1	132	
Auto	54	46,5	49 (18-58)	1	168	132
Alla AML<60år	797	46,6	50 (17-59)	1,1		

a.

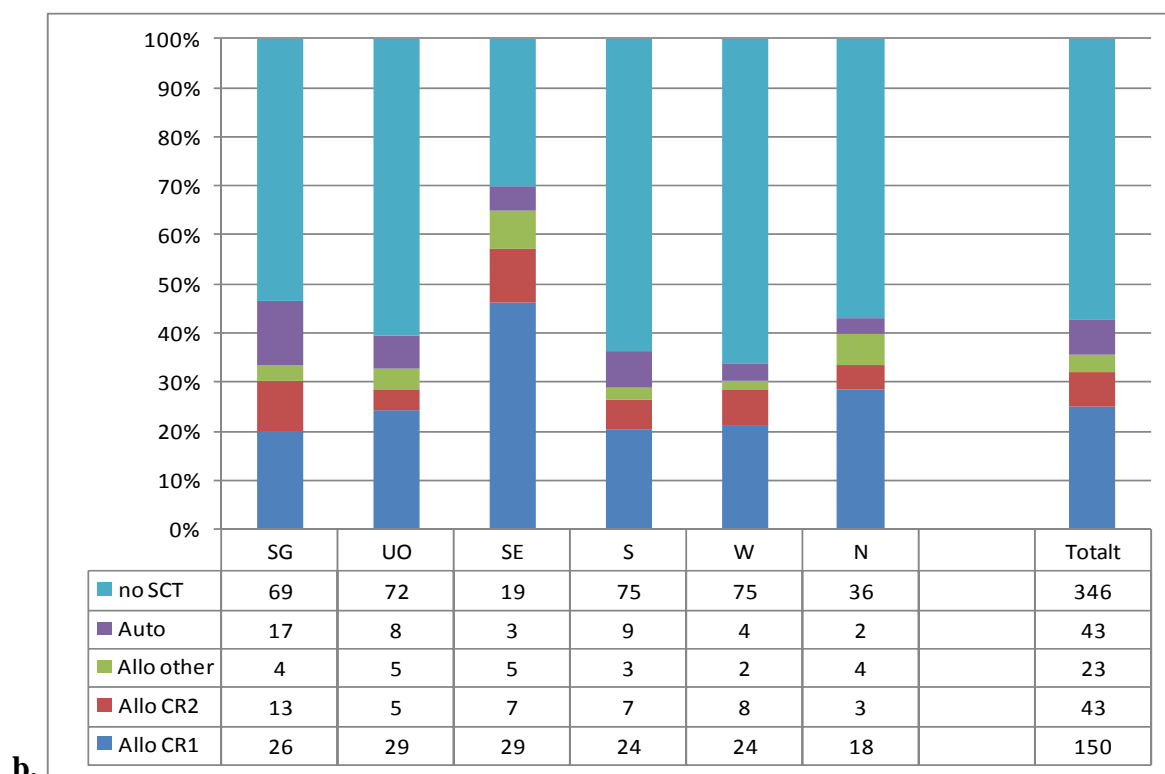
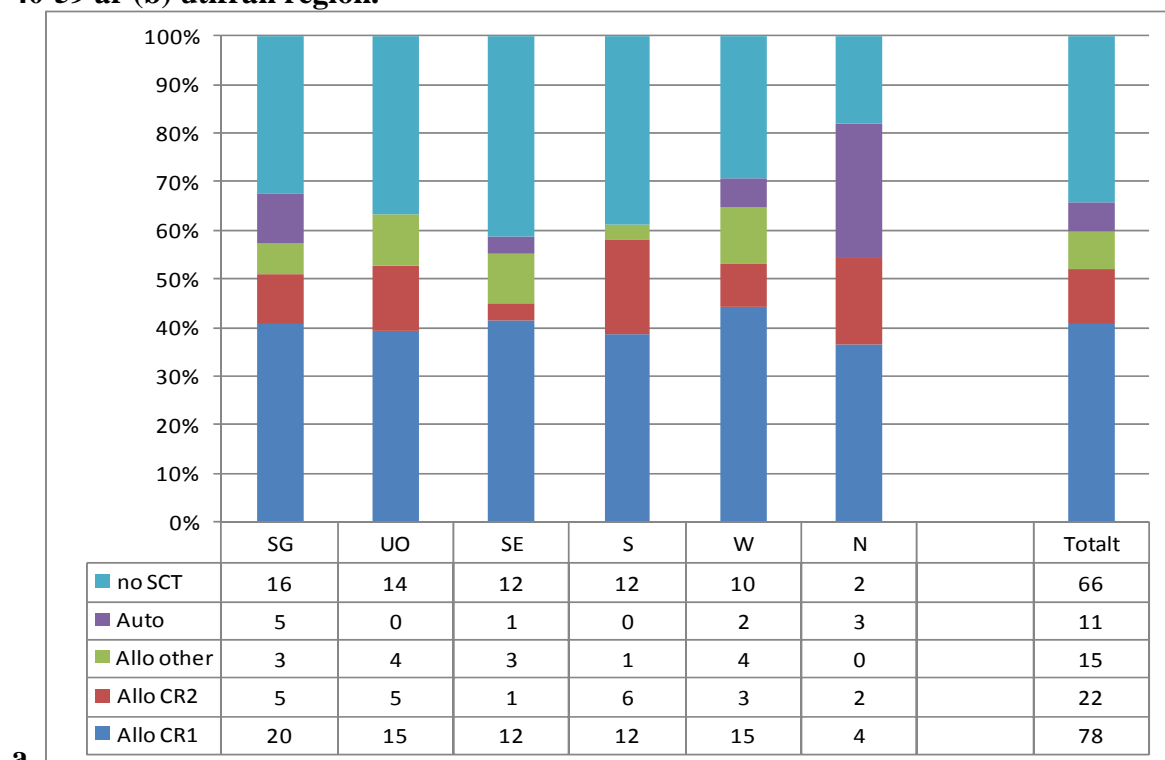
'Allo annan' inkluderar en ALL- och en AML-patient med okänt status vid SCT. ALL-patienter är yngre vid transplantation än AML-patienter, och allogen transplantation i CR1 genomförs något tidigare. ALL-patienter som genomgår AlloSCT i CR1 är dock representativa avseende ålder och WHO-status för alla ALL-patienter under 60 år, medan transplanterade AML-patienter är yngre än icke transplanterade under 60 år.

AML Allo CR1	Antal	Ålder medel	Ålder median (range)	WHO medel	Dagar Dx-SCT median	Dagar CR-SCT median
SG	46	41,3	44 (18-59)	0,7	156	102
UO	43	42,3	44 (18-59)	0,7	142	105
SE	41	44,6	47 (22-59)	1,0	160	86
S	36	44	47 (20-58)	1,0	158	115
W	39	43,5	47 (28-59)	1,1	187	145
N	22	46,4	50 (22-57)	1,1	142	85
AML Allo CR2						
SG	18	42,6	43 (28-58)	0,9	507	
UO	10	43,3	42 (31-55)	0,6	609	
SE	8	42,5	43 (20-55)	1,0	743	
S	13	40,5	40 (26-55)	1,2	388	
W	11	44,6	48 (31-54)	0,7	729	
N	5	40,4	42 (21-57)	1,4	622	
ALL Allo CR1						
SG	18	35,7	33 (19-59)	0,7	133	106
UO	26	38,3	40 (16-58)	1,0	112	82
SE	10	35,5	39 (20-65)	0,9	131	75
S	15	36,3	35 (20-59)	1,2	171	119
W	14	42,1	43 (19-54)	1,2	168	131
N	8	40	44 (20-55)	1,3	150	75

b.

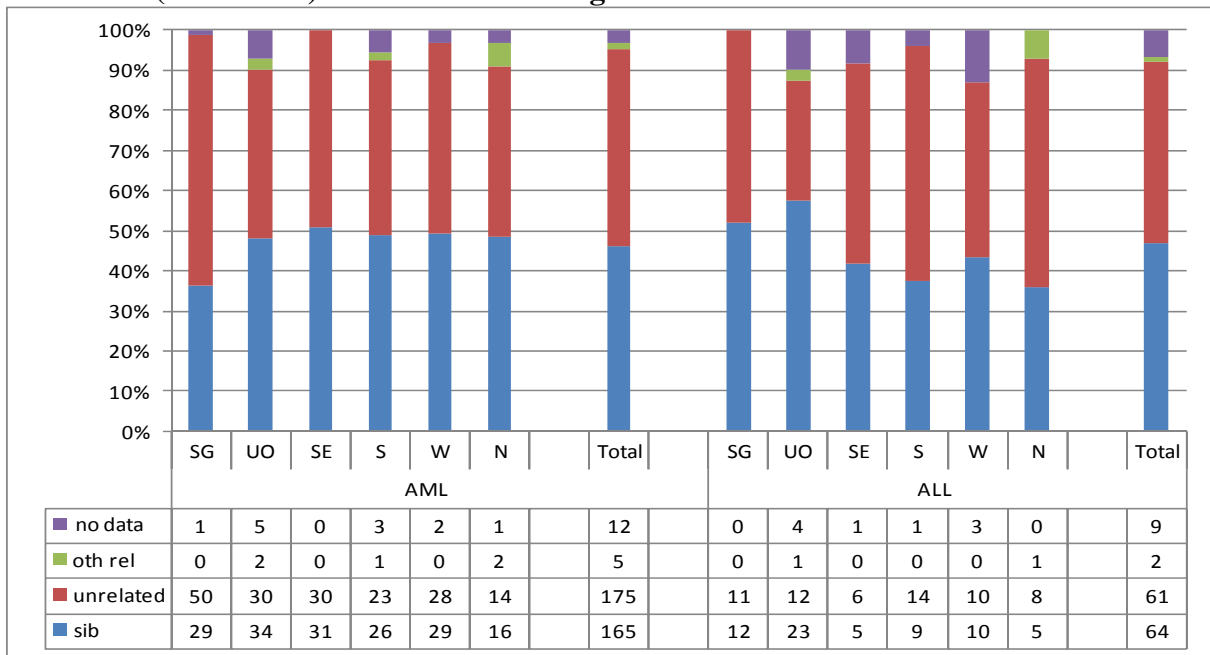
Ålder och WHO-status vid diagnos skiljer bland de som transplanterats i olika regioner. Tiden från diagnos till allogen transplantation tycks även variera något mellan regionerna.

Figur 8:8ab. Antal och andel patienter med AML (utom APL) under 40 år (a), och 40-59 år (b) utifrån region.



Andelen patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation för AML är lika i de olika regionerna för patienter under 40 år, men tydlig skillnad påvisas i den större gruppen av patienter över 40 år.

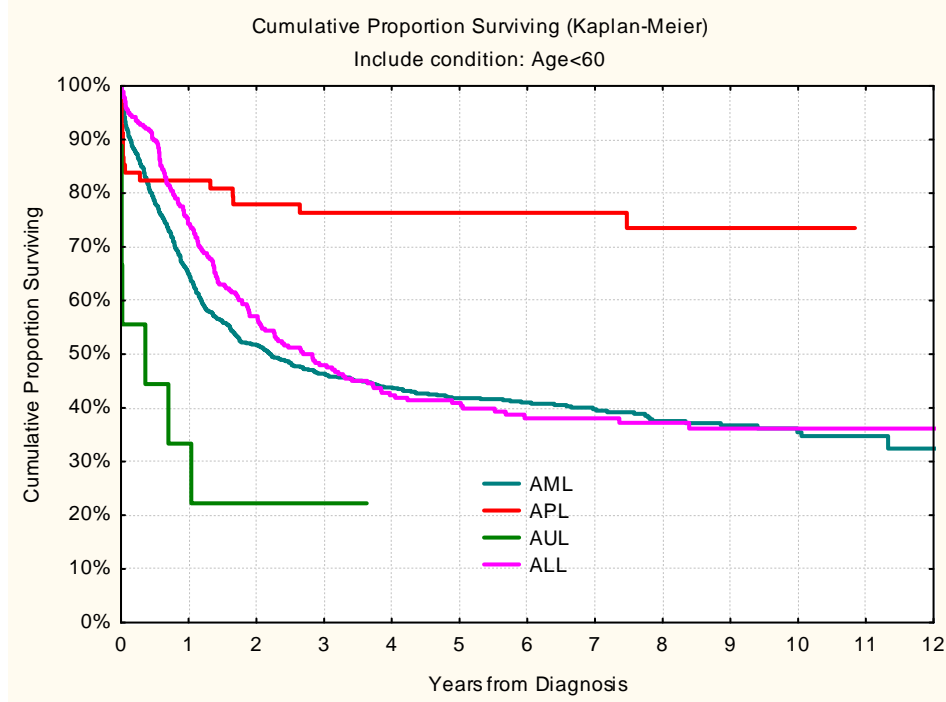
Figur 8:9. Typ av donator vid allogen stamcellstransplantation för patienter under 65 år med AML (utom APL) och ALL utifrån region.



Vid allogen stamcellstransplantation är fördelningen mellan syskongivare och obesläktade givare ungefär likartad i alla regioner utom Stockholm-Gotland, där de obesläktade donatorerna överväger vid AML.

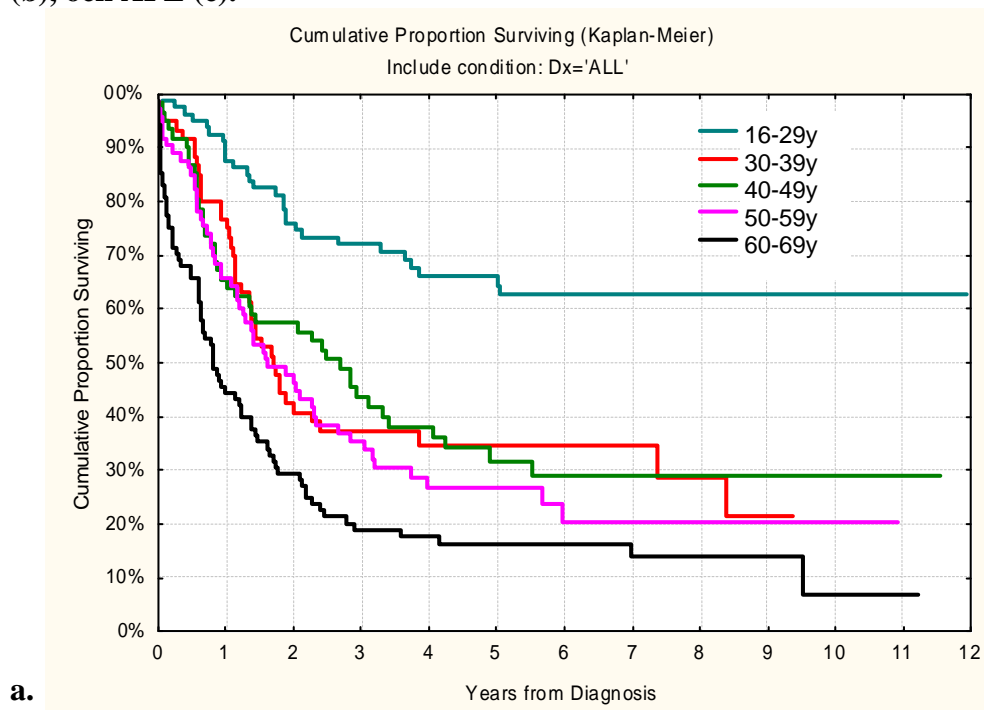
9. Överlevnad

Figur 9:1. Total överlevnad för patienter under 60 år utifrån diagnos.

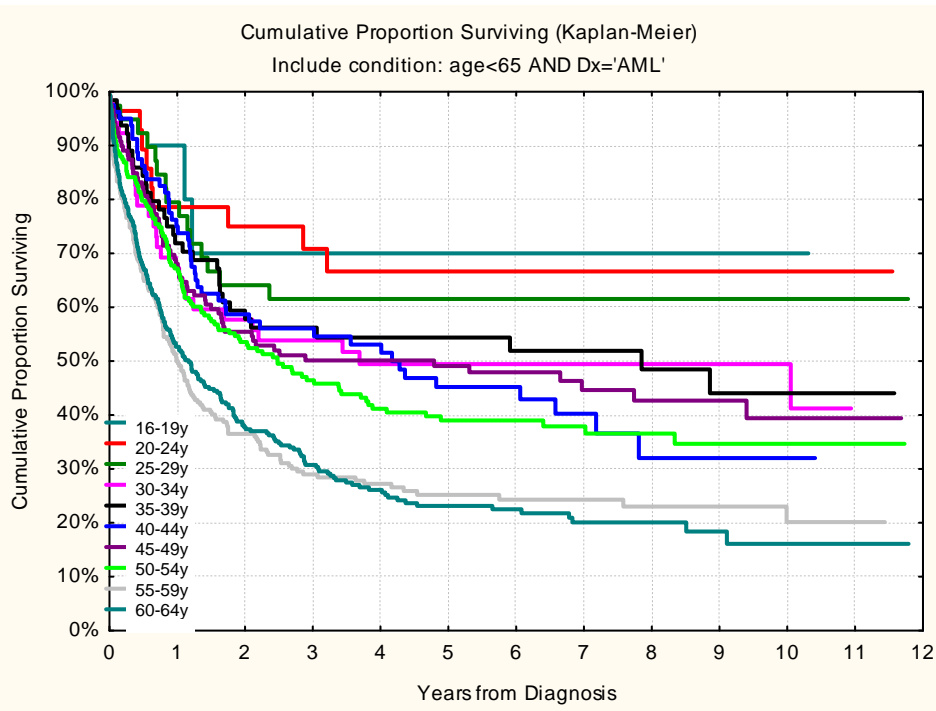


För patienter under 60 år är långtidsöverlevnaden lika för ALL och AML (utom APL). Överlevnaden är god vid APL, men en betydande dödlighet under de första veckorna från diagnos föreligger, främst pga blödningar. Gruppen AUL innehåller patienter där akut leukemi påvisas i icke behandlingsbart skede varför man avstått från vidare diagnostik.

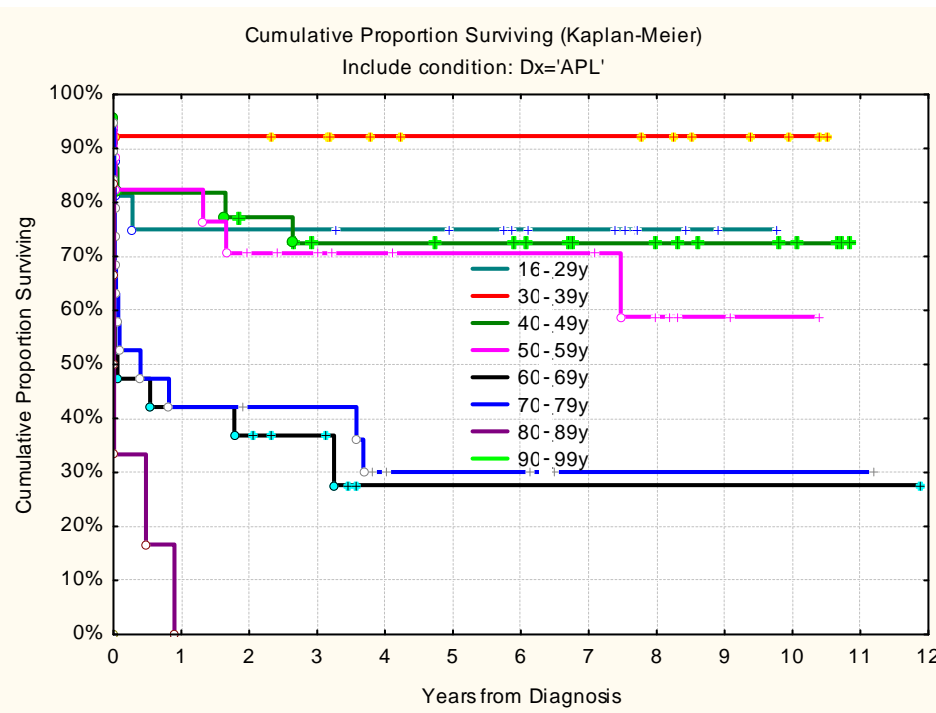
Figur 9:2abc. Total överlevnad efter ålder för patienter med ALL (a), AML utom APL (b), och APL (c).



a.



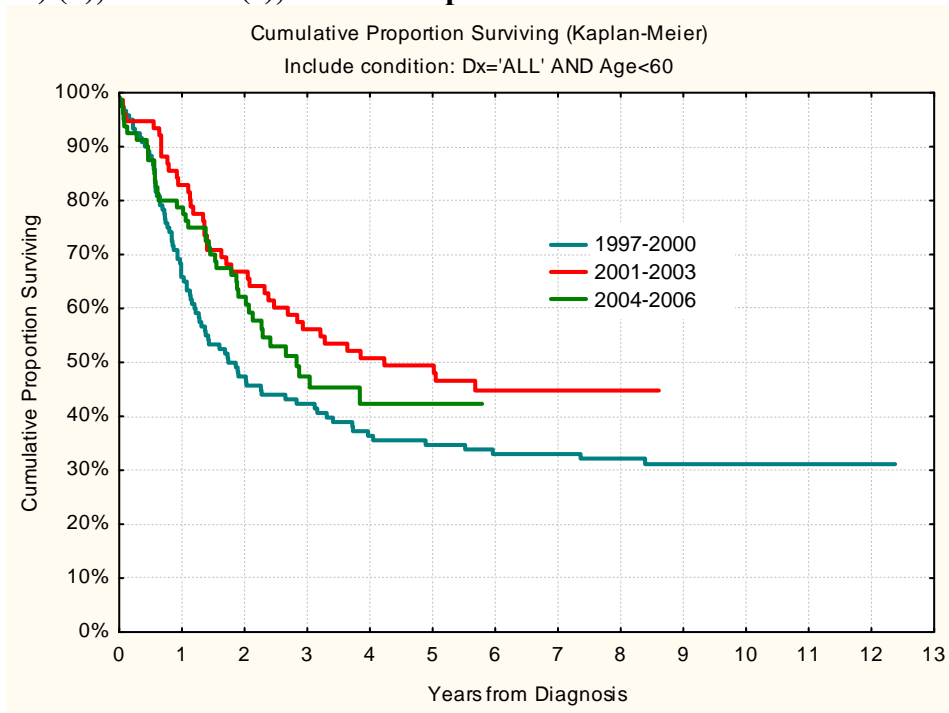
b.



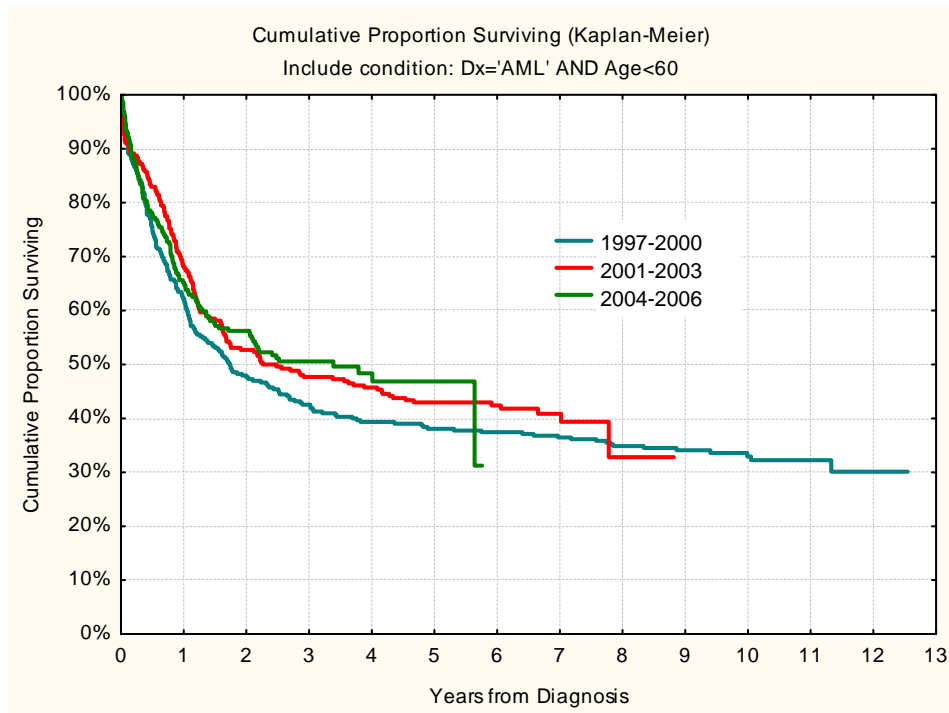
c.

Ålder vid diagnos har mycket stor betydelse för överlevnad vid akut leukemi, även efter korrektion av förväntad överlevnad för åldersmatchade personer utan leukemi (visas inte i denna rapport). Det tycks finnas olika brytpunkter vid de olika diagnoserna, 30 år för ALL och AML, men även 55 år vid AML som kan sammanhänga med bedömningen av transplanteringsindikation (se figur 8:5), och 60 år vid APL.

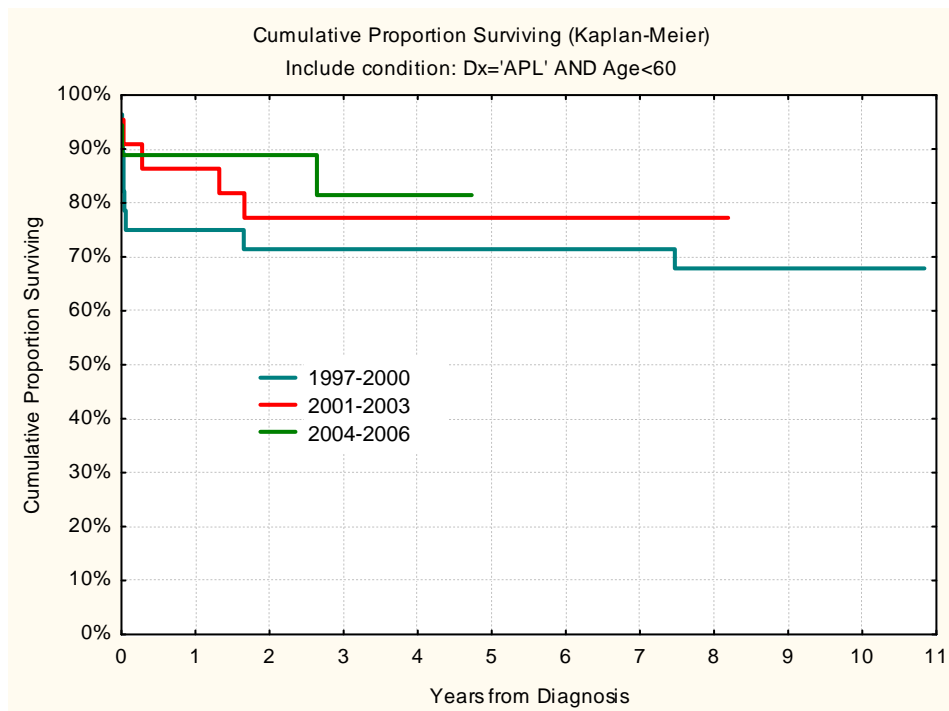
Figur 9:3abc. Total överlevnad för patienter under 60 år med ALL (a), AML (utom APL) (b), och APL (c), utifrån tidsperiod.



a.



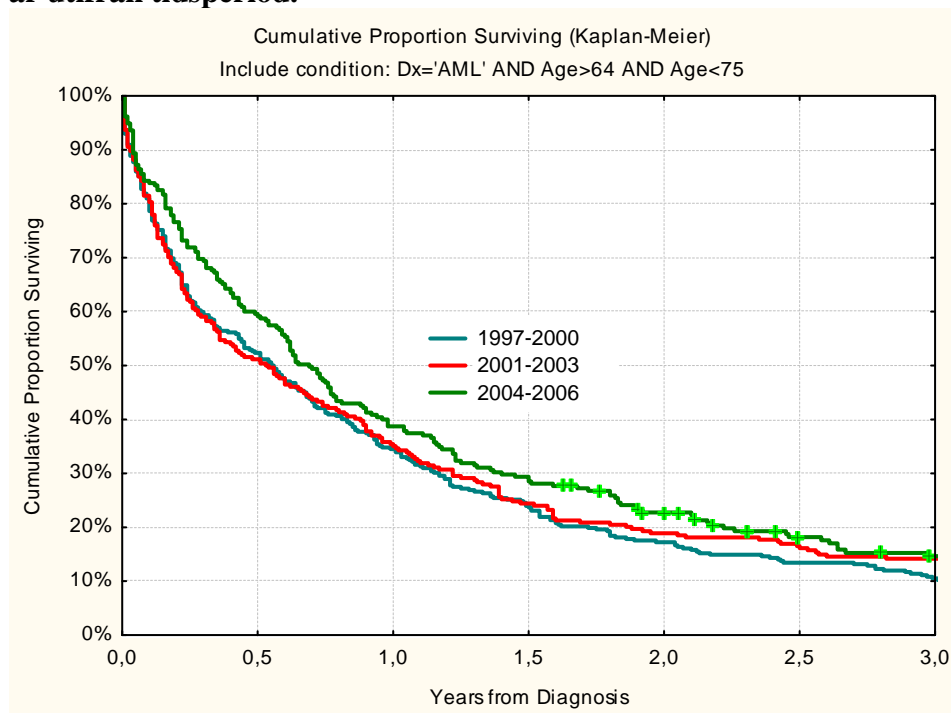
b.



c.

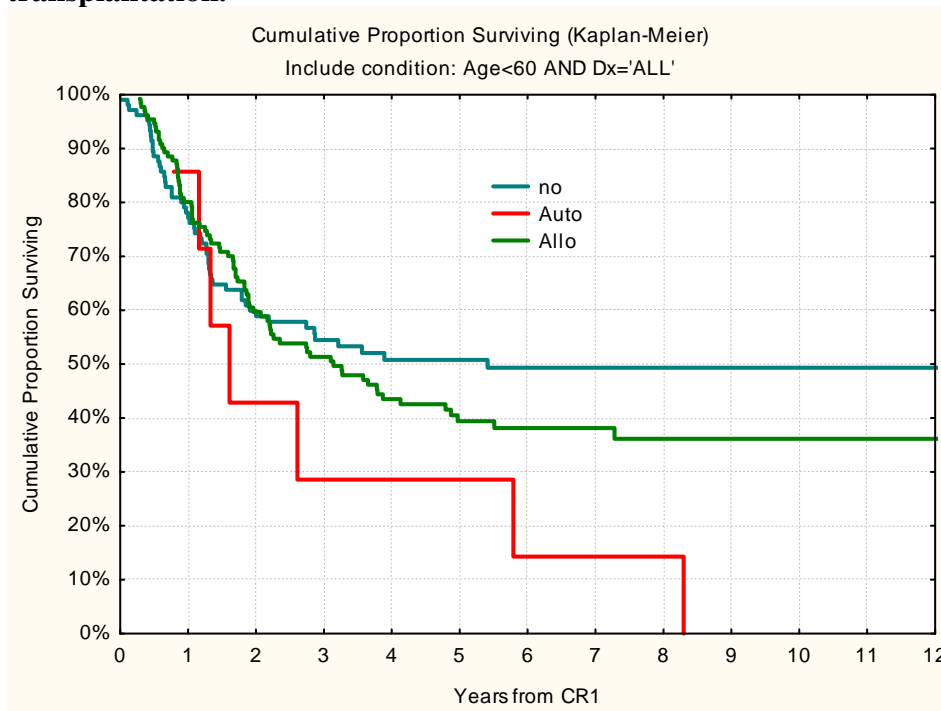
Vid alla diagnoser synes bättring jämfört med den första tidsperioden. Notera att en mindre andel av APL-patienter drabbats av dödliga komplikationer inom den första veckan från diagnos under de senare tidsperioderna. Vid ALL kan olikheter i riskprofil spela roll för utfallet. För ALL kan jämförelse med Figur 8:3b göras för att överväga om skillnad i bedömning av transplanteringsindikation kan ha betydelse.

Figur 9:4. Överlevnad från diagnos för patienter med AML (utom APL) i åldern 65-74 år utifrån tidsperiod.



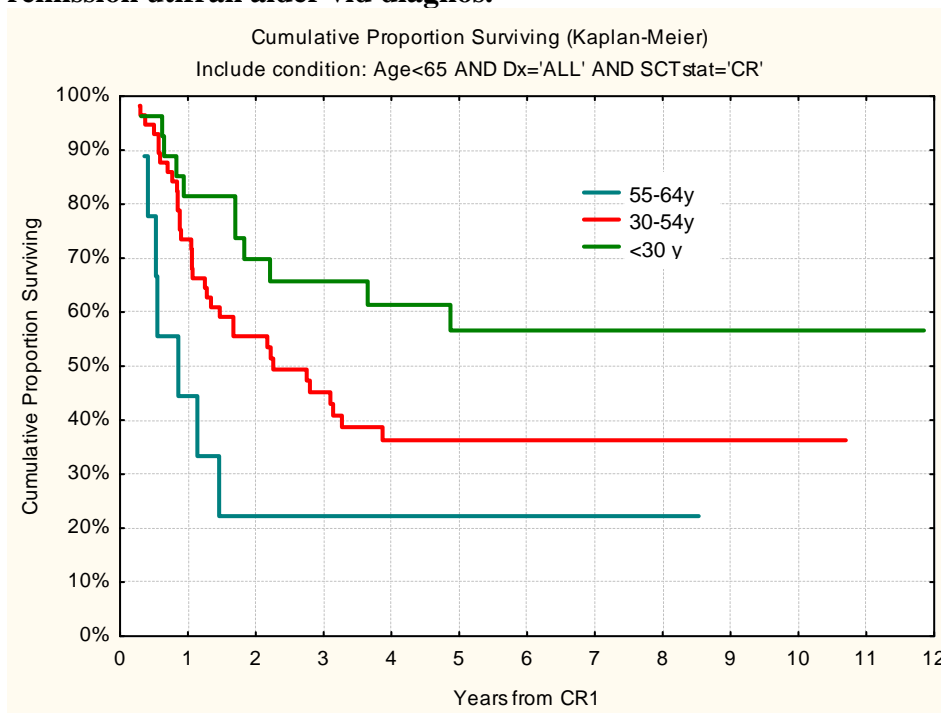
Vi noterade en något ökande andel intensivbehandlade patienter i denna åldersgrupp (figur 6:1), vilket tycks avspeglas i en något förbättrad överlevnad för hela patientgruppen i dessa åldrar under de två första åren från diagnos.

Figur 9:5. Överlevnad från komplett remission vid ALL under 60 år utifrån transplantation.



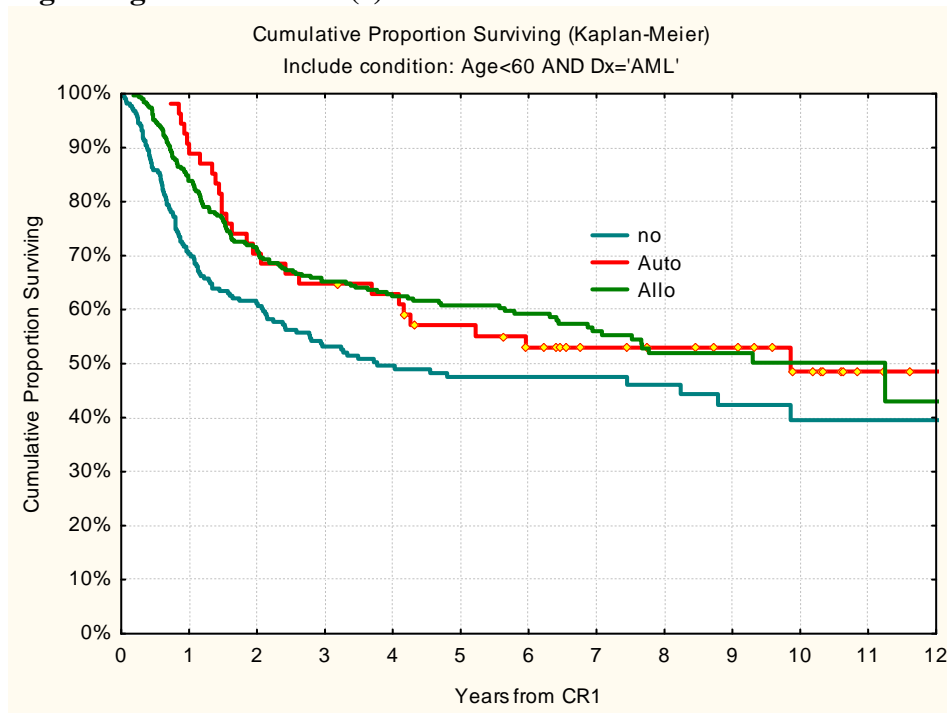
Skillnader i överlevnad beror rimligen i stor utsträckning på selektion av patienter, där huvudsakligen högriskpatienter genomgått transplantation. Långtidsöverlevnaden för de patienter som allogentransplanterats i CR1 är 42%.

Figur 9:6. Överlevnad för patienter med ALL som genomgått AlloSCT i första remission utifrån ålder vid diagnos.

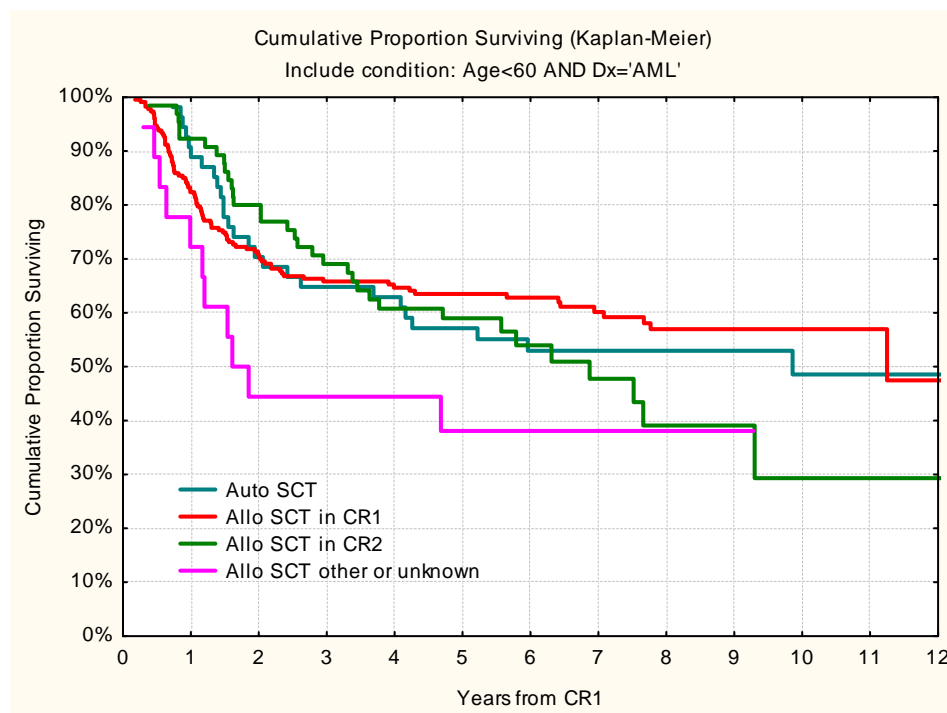


Vid ALL föreligger betydande skillnad i överlevnad utifrån ålder vid allogen transplantation i första remission.

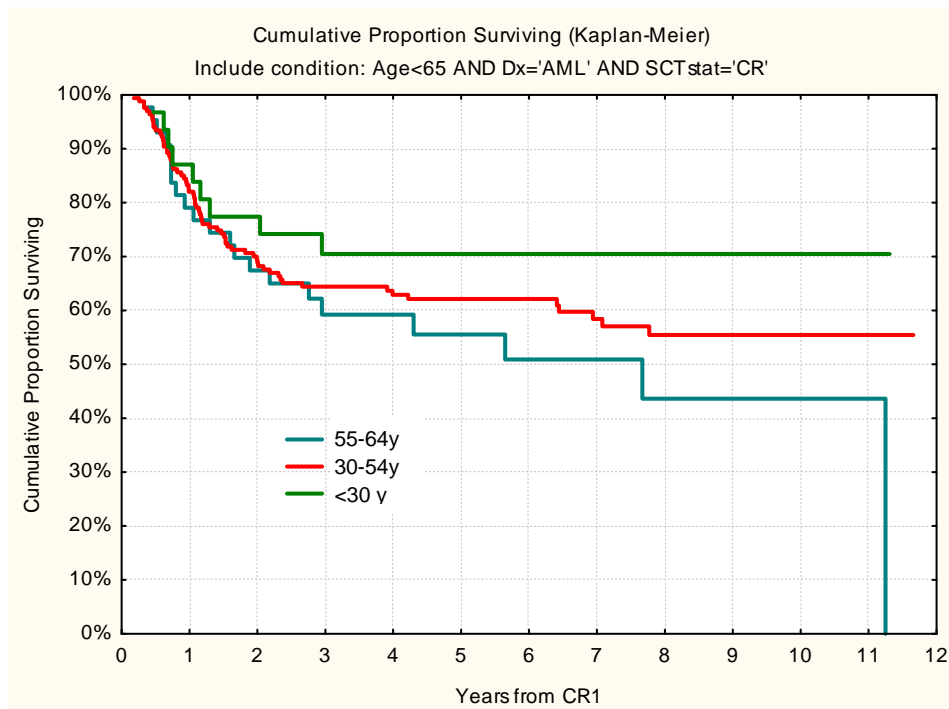
Figur 9:7abc. Överlevnad från uppnådd komplett remission för patienter med AML under 60 år utifrån transplantation (a), sjukdomsfas vid SCT (b) och ålder för patienter som genomgått SCT i CR1 (c).



a.



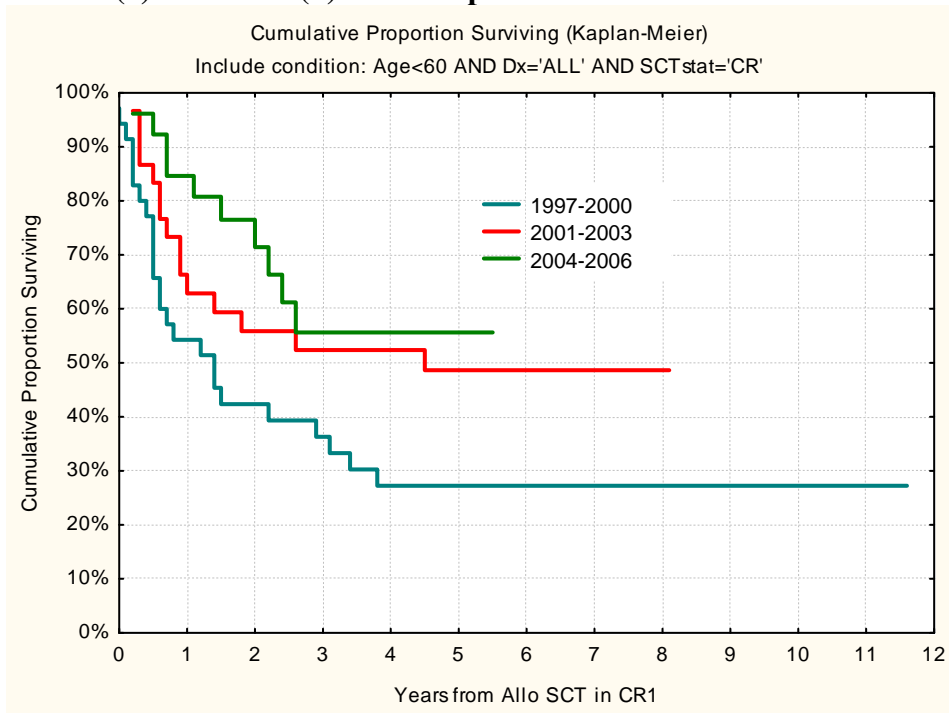
b.



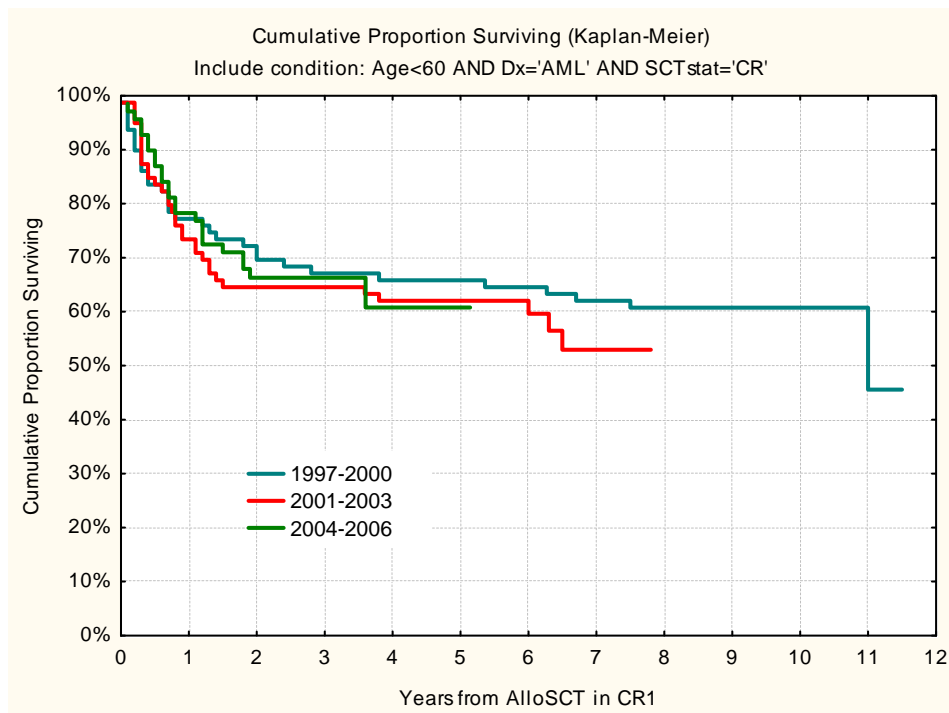
c.

Såväl patienter som genomgått autolog som allogen stamcellstransplantation har bättre överlevnad än icke-transplanterade patienter, även om selektion av patienter till transplantation spelar roll. Patienter som inte uppnått remission är dock exkluderade i denna analys. Sämre långtidsöverlevnad efter transplantation ses i mer avancerat sjukdomsskede. Ålder tycks ha mindre betydelse för utfallet efter allogen SCT vid AML än vid ALL.

Figur 9:8ab. Överlevnad från allogen SCT i första remission för patienter under 60 år med ALL (a) och AML (b) efter tidsperiod.

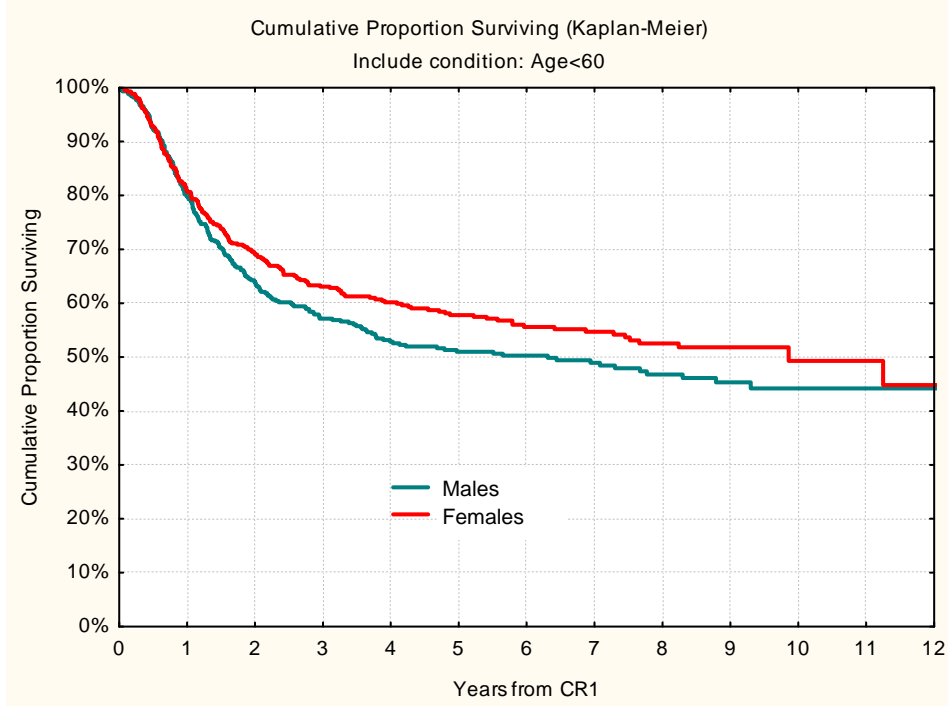


a.

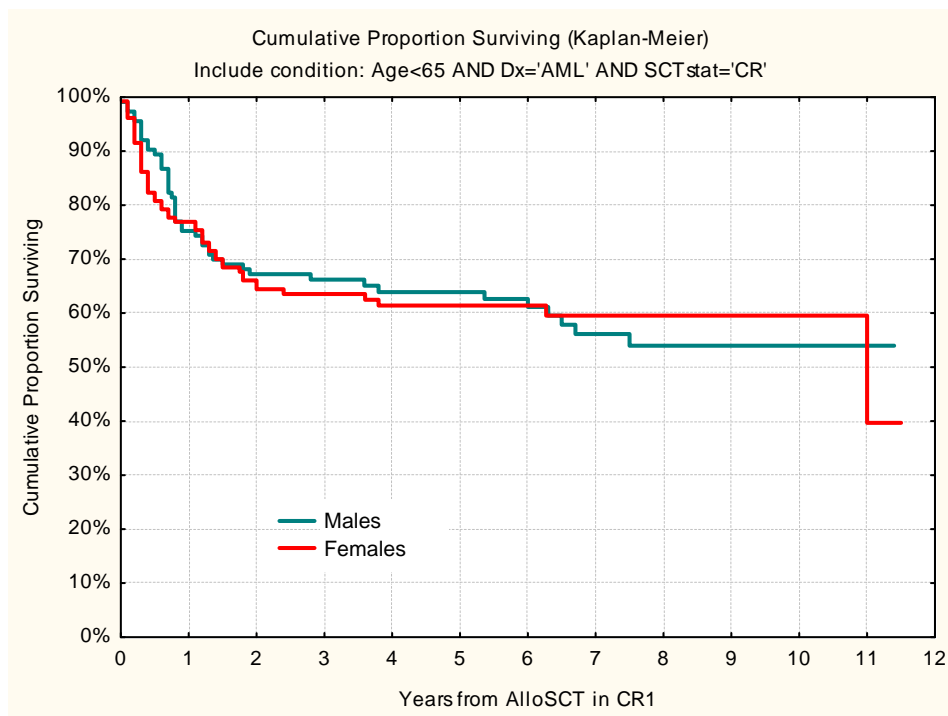


b.

Figur 9:9ab. Total överlevnad utifrån kön för patienter under 60 år, från komplett remission (a), och från allogen SCT i första remission för AML-patienter (b).



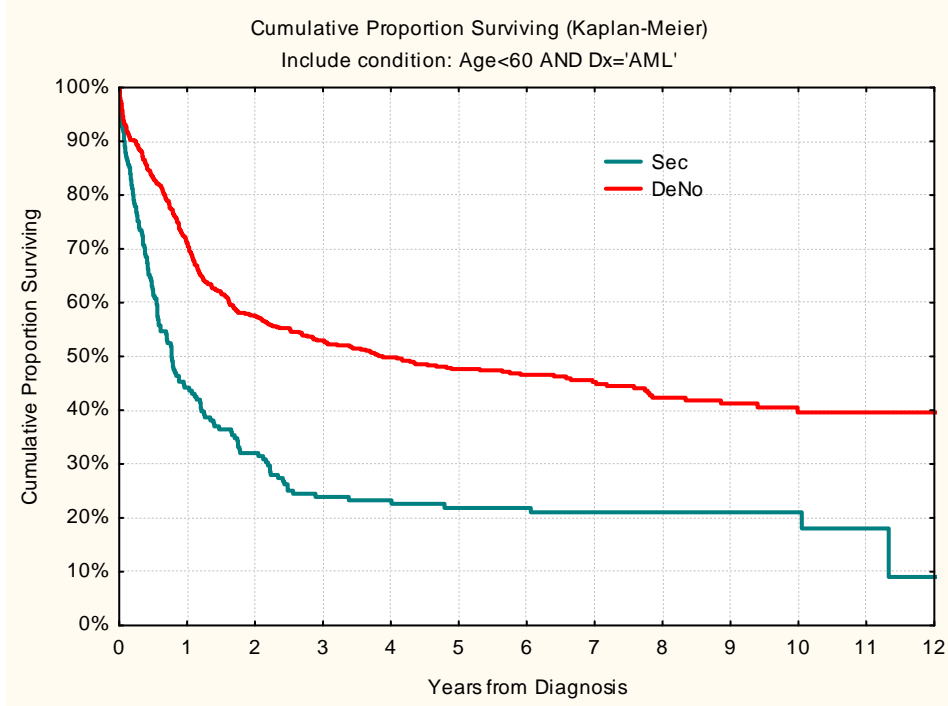
a.



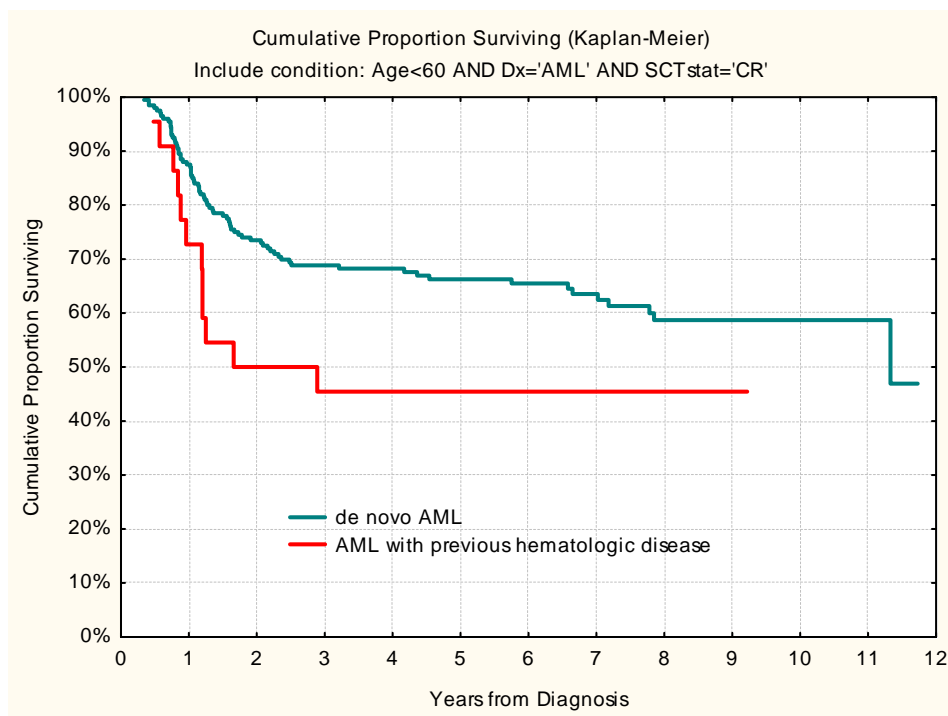
b.

Samma andel män och kvinnor ges intensivbehandling för AML och genomgår allogen SCT, men total överlevnad är bättre för kvinnor. Dock tycks denna könsskillnad reduceras av allogen SCT.

Figur 9:10ab. Total överlevnad från diagnos av de novo vs sekundär AML (utom APL) under 60 år (a), och för dem som genomgått allogen SCT i första komplett remission (b).



a.

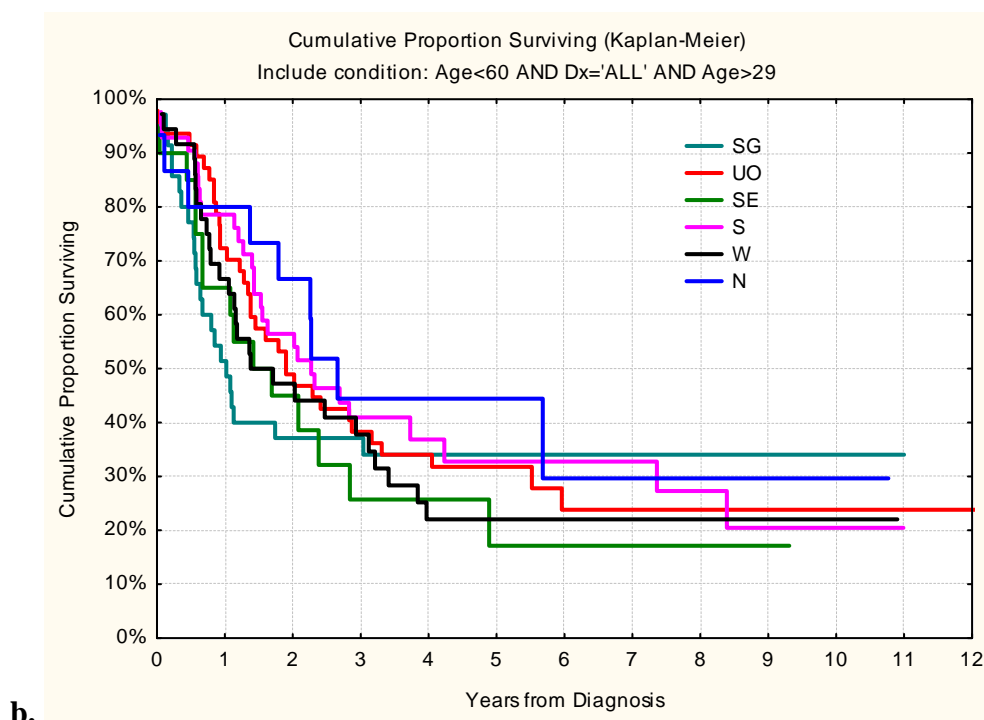
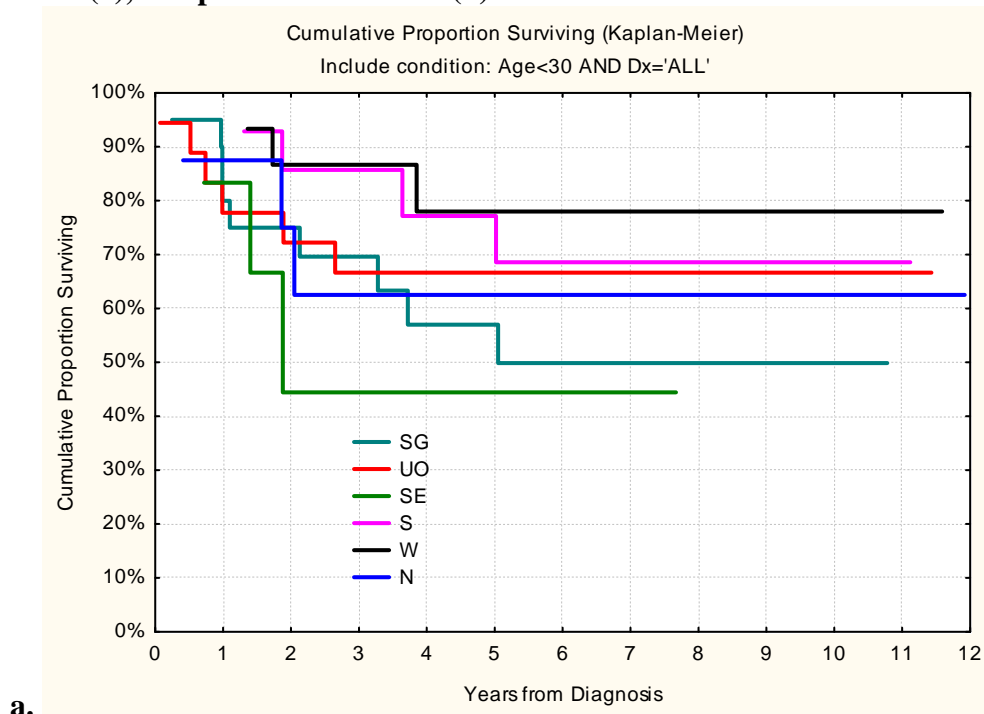


b.

Sekundär leukemi definieras här som patienter med tidigare diagnostiserad hematologisk sjukdom, vanligen myelodysplasi eller myeloproliferativ sjukdom. Överlevnaden vid sekundär AML är dålig utan allogen SCT, men är bättre för den fraktion av patienterna som genomgått alloSCT, även om selektion av patienter i gott skick bidrar till resultatet.

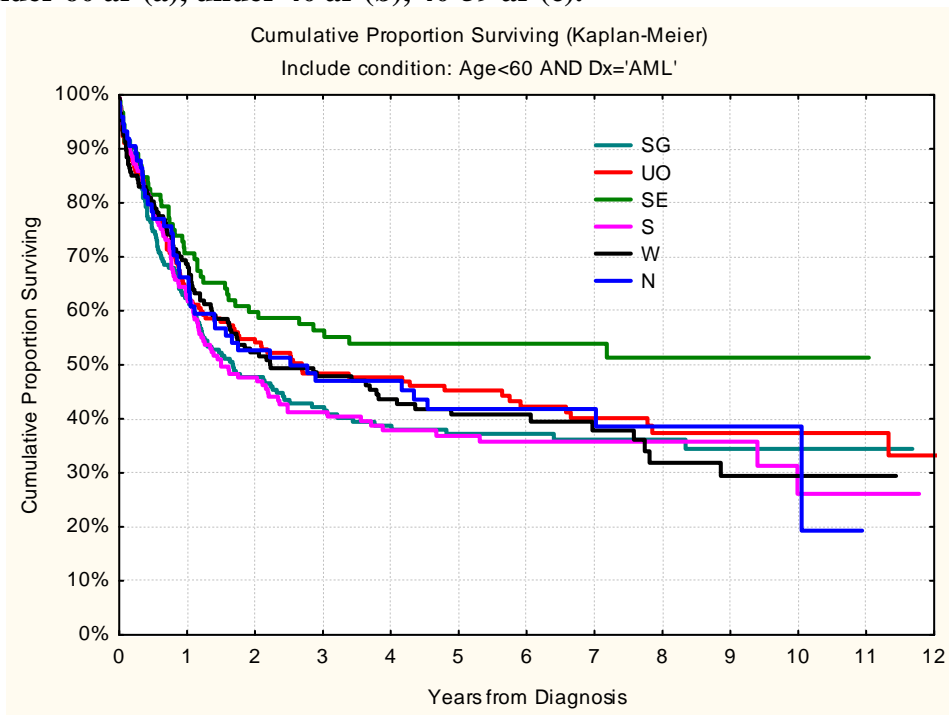
10. Överlevnad i akut leukemi efter region

Figur 10:1ab. Överlevnad från diagnos av ALL efter region. Yngre patienter upp till 30 år (a), och patienter 30-59 år (b).

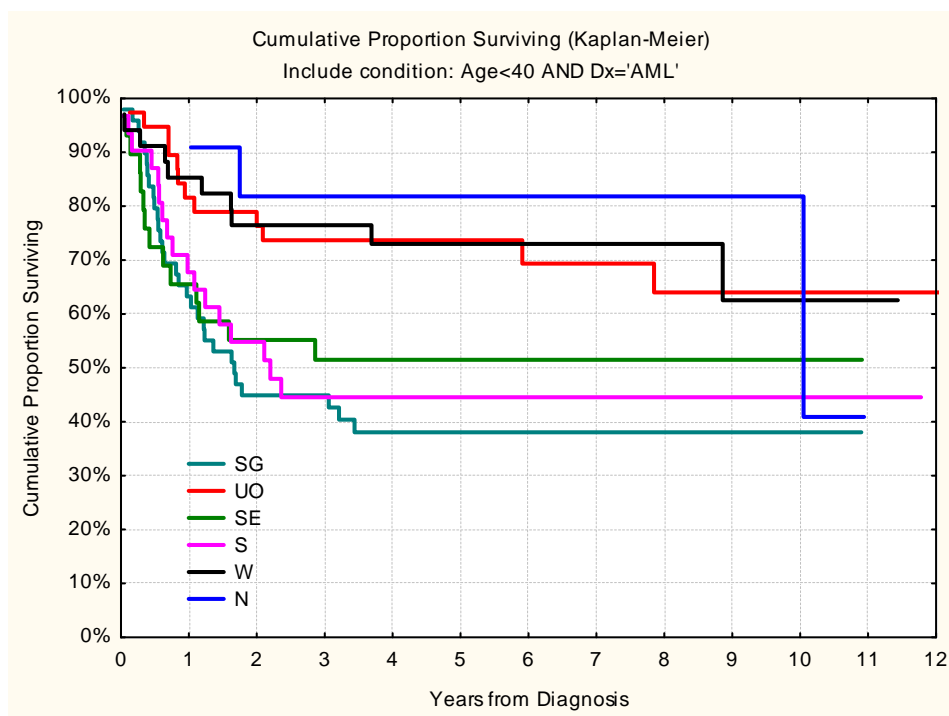


Patientantalet litet för regional subgruppering, och utfallet påverkas potentiellt av skillnader i medianålder (tabell 4:3) och den inte dokumenterade fördelningen av riskfaktorer.

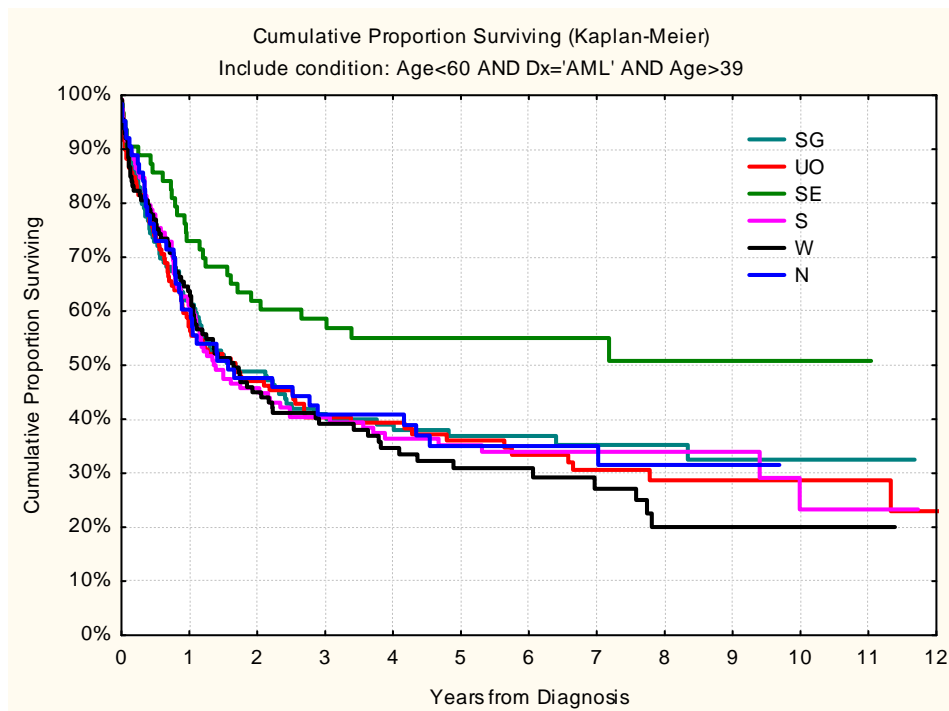
Figur 10:2abc. Överlevnad från diagnos av AML (utom APL) utifrån region. Ålder under 60 år (a), under 40 år (b), 40-59 år (c).



a.



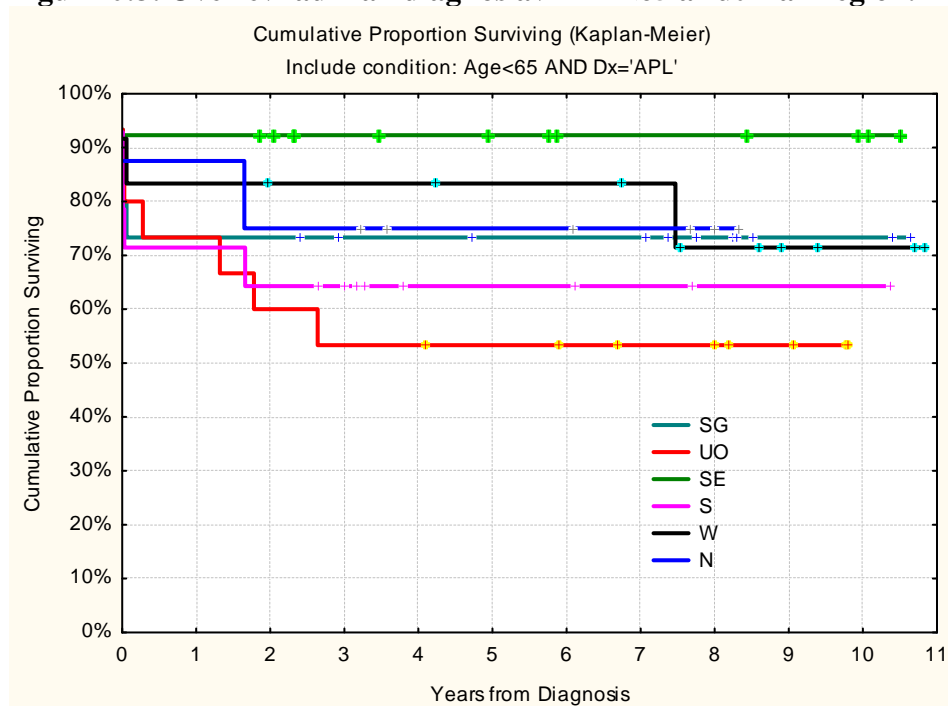
b.



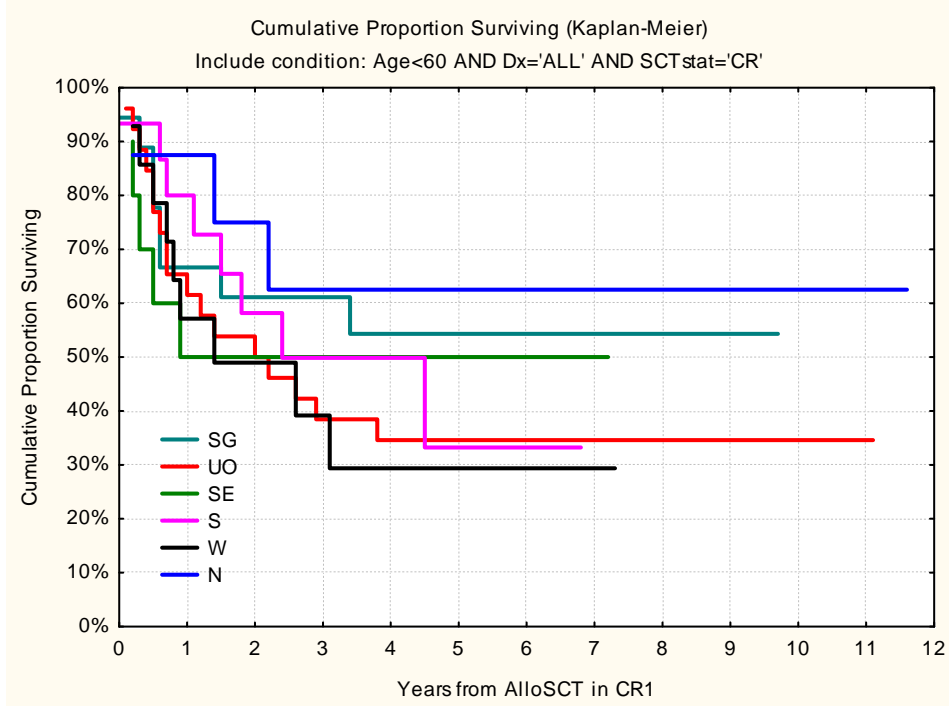
c.

Resultaten vid AML betydligt säkrare på grund av större patientantal, och möjligheten att riskgruppera bättre genom att utesluta APL i analysen. Betydande skillnader i total överlevnad utifrån region föreligger. Överlevnad för patienter 40 år och äldre korrelerar starkt till andelen patienter som genomgått allogen stamcells-transplantation enligt Figurerna 8:3a och 8:7. Signifikansen stärks av att liknande resultat framkommit vid tidigare analyser av AML-registret. Likaledes ses skillnader i utfall för de yngre patienterna, här utan korrelation till andelen transplanterade. Justering av regionindelningen utifrån den systematiska remitteringen för allogen stamcellstransplantation av patienter från Karlstad och Kalmar till Karolinska Huddinge istället för till Uppsala och Linköping, respektive, förändrar antalet patienter, men inte utfallet för övrigt.

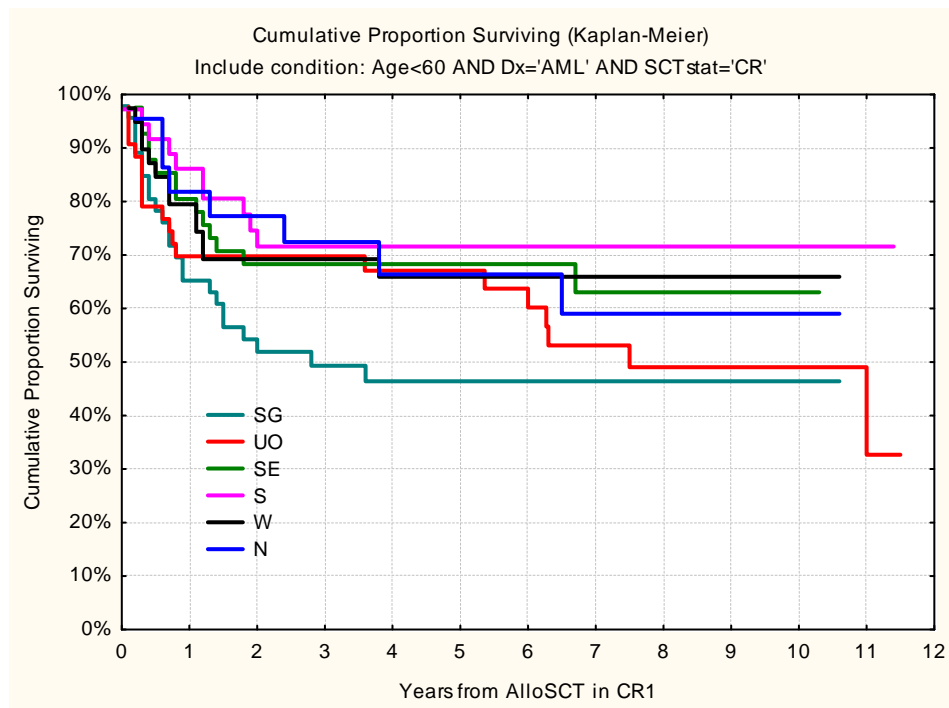
Figur 10:3. Överlevnad från diagnos av APL<65 år utifrån region.



Figur 10:4ab. Total överlevnad för patienter under 60 år från AlloSCT genomförd i första kompletta remission för ALL (a) och AML utom APL (b), utifrån region.

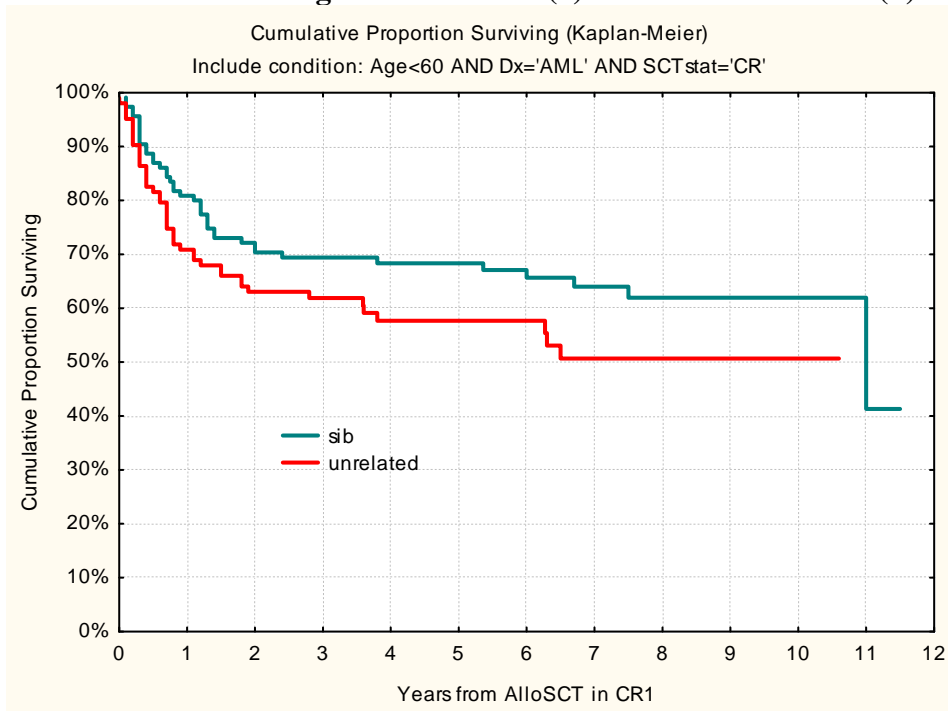


a.

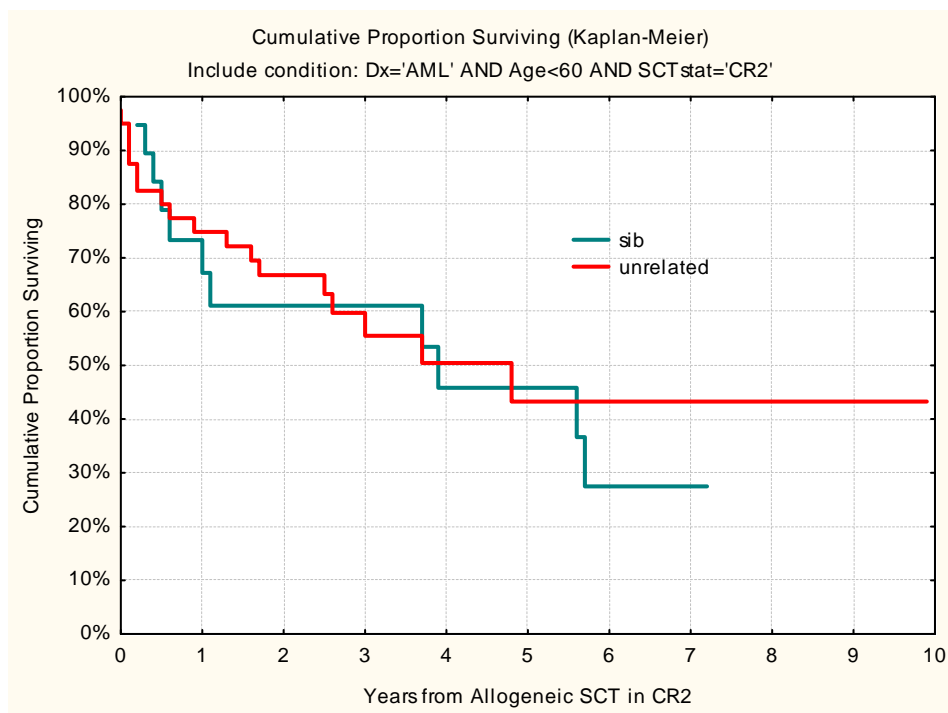


b.

Figur 10:5ab. Total överlevnad vid AML utom APL under 60 år utifrån stamcellsdonator vid alloSCT i första (a) och andra remission (b).



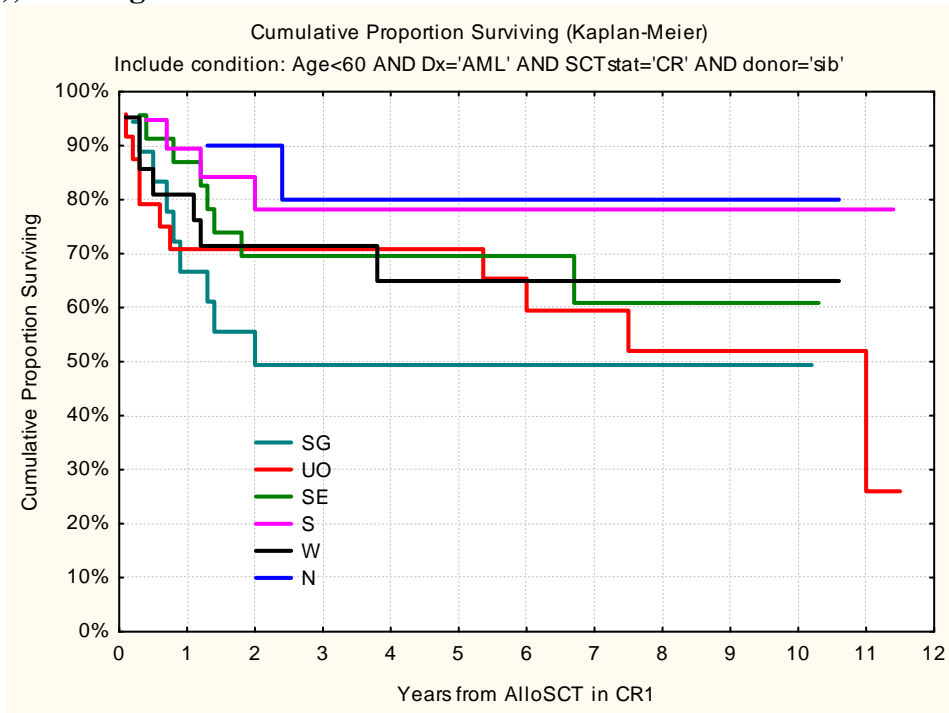
a.



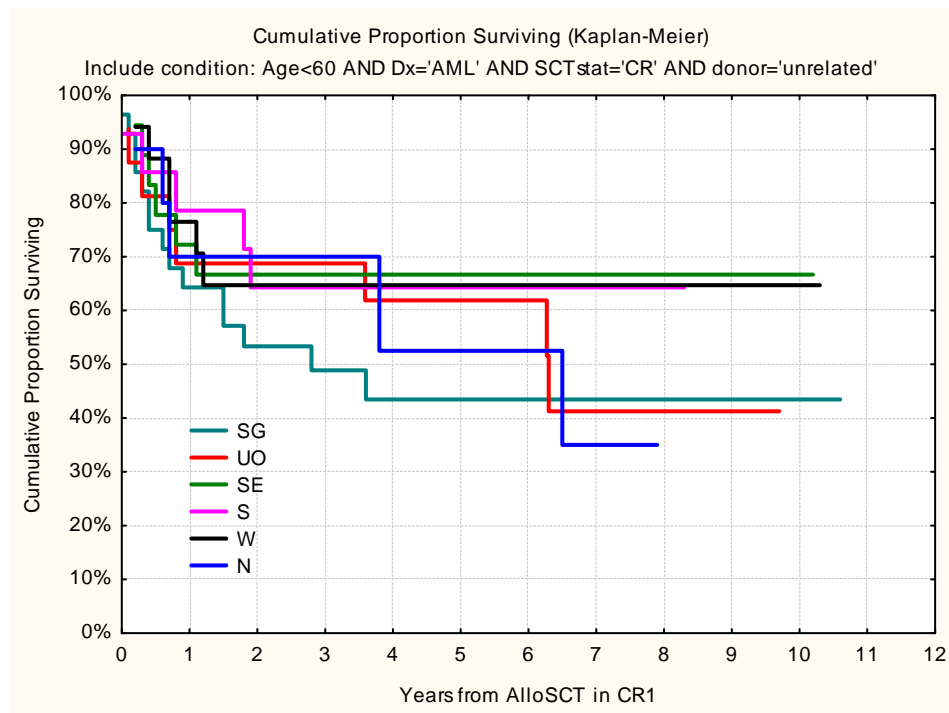
b.

I första kompletta remission ses bättre utfall av alloSCT med syskon donator, vilket till en del kan förklaras av selektionsfaktorer och skillnader i indikationer för transplantation utifrån donator. I andra remission ses ingen skillnad. Dessa fynd är väl förenliga med internationella data.

Figur 10:6ab. Total överlevnad vid AML (utom APL) under 60 år från allogen transplantation i första remission med syskondonator (a) och med obesläktad donator (b), efter region.



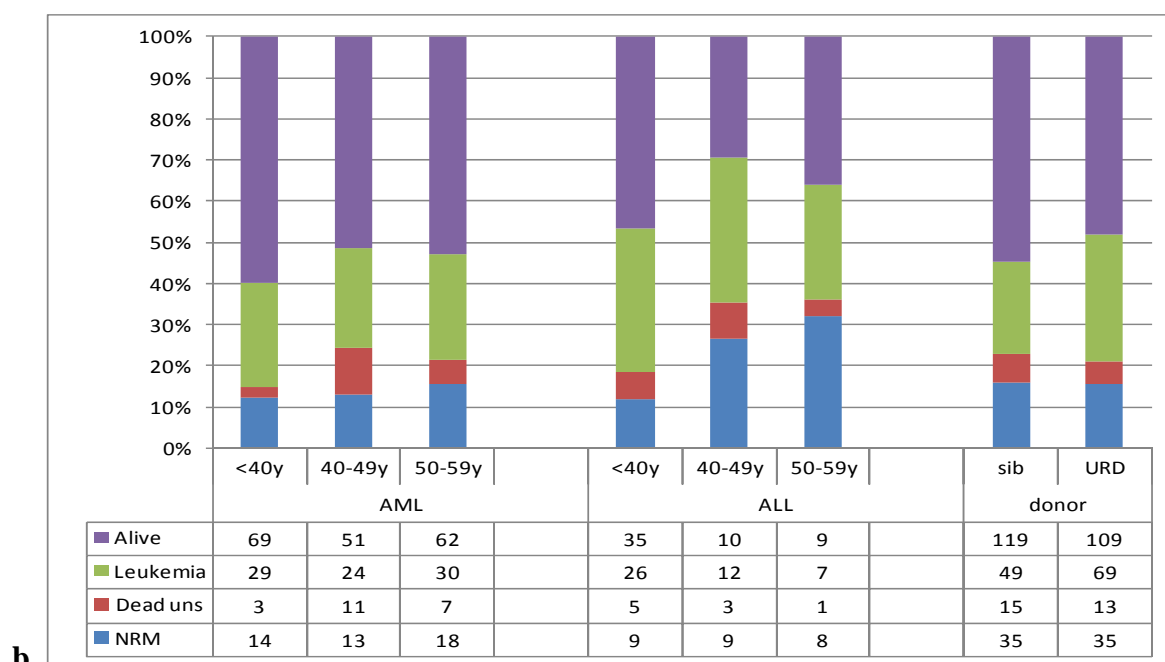
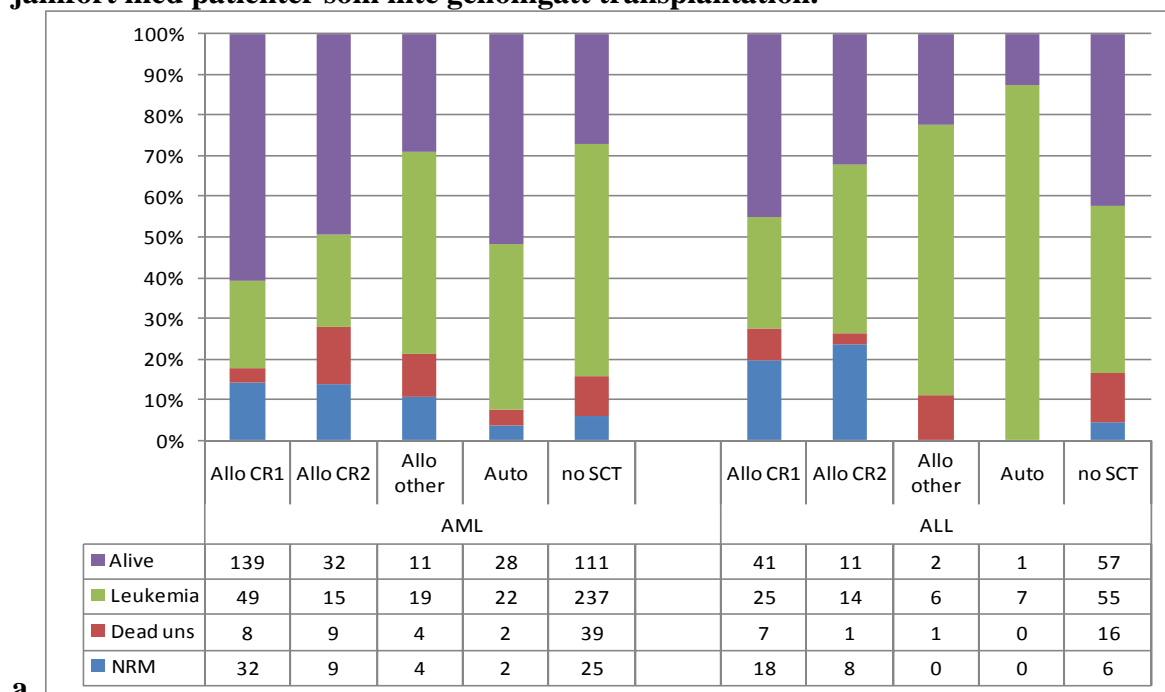
a.



b.

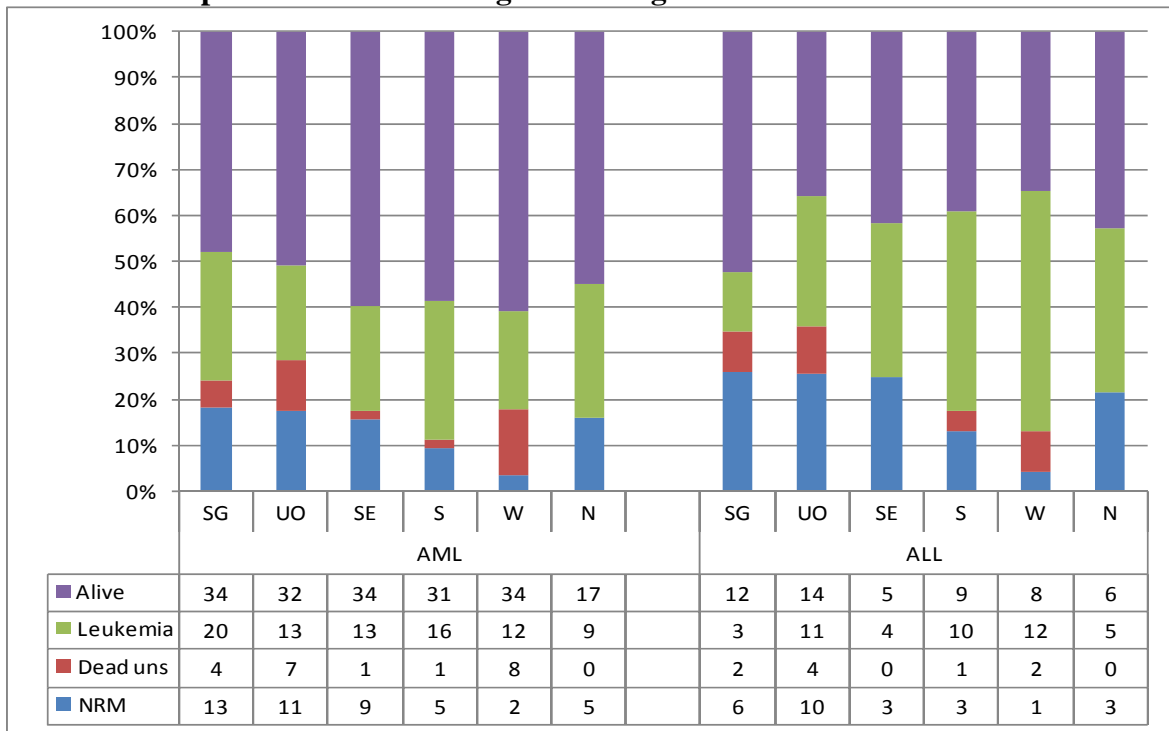
11. Dödsorsaker

Figur 11:1ab. Dödsorsak (behandlingsrelaterad död, och död med leukemi) för patienter under 60 år som genomgått SCT efter diagnos, sjukdomsfas, stamcellsdonator och ålder, jämfört med patienter som inte genomgått transplantation.



NRM står för 'non-relapse mortality', dvs död i remission från leukemi, således behandlingsrelaterad död. Dead unspecified' indikerar avlidna patienter där uppgift om eventuell död i remission saknas. Generellt låg nivå för terapi-relaterad död, och begränsad skillnad mellan standardrisk-transplantation (yngre patienter i första komplett remission, syskon-donator) mot högrisktransplantation (senare sjukdomsfaser, högre åldrar, obesläktad donator). Högre transplantationsrelaterad död ses vid ALL >40 år. Bedömningen försvåras av orapporterade uppgifter.

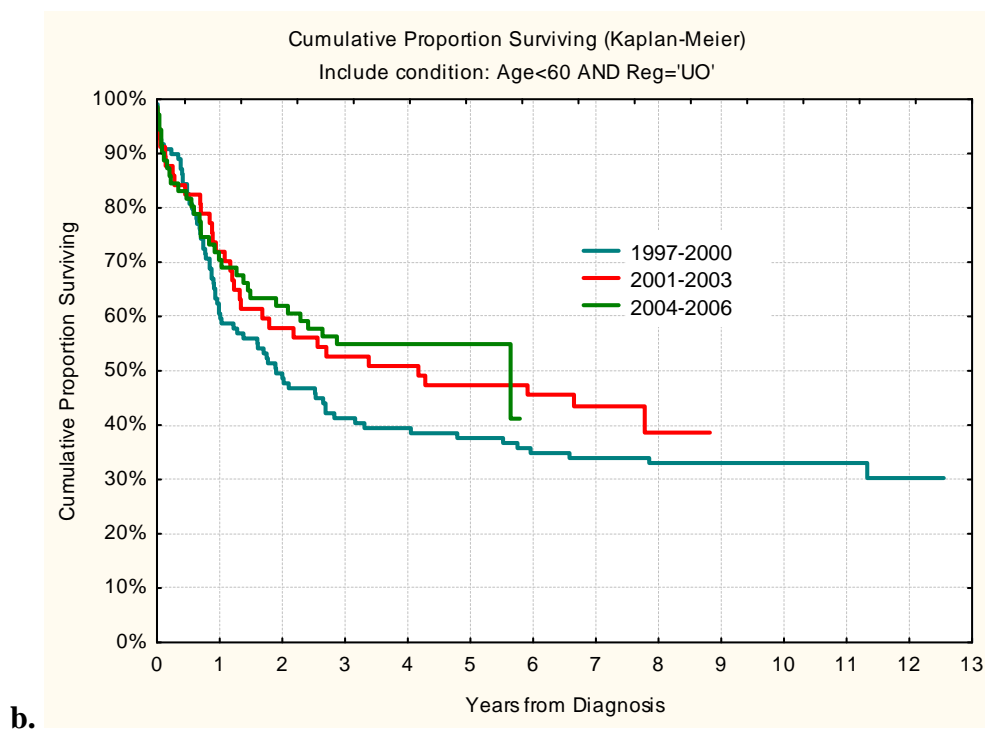
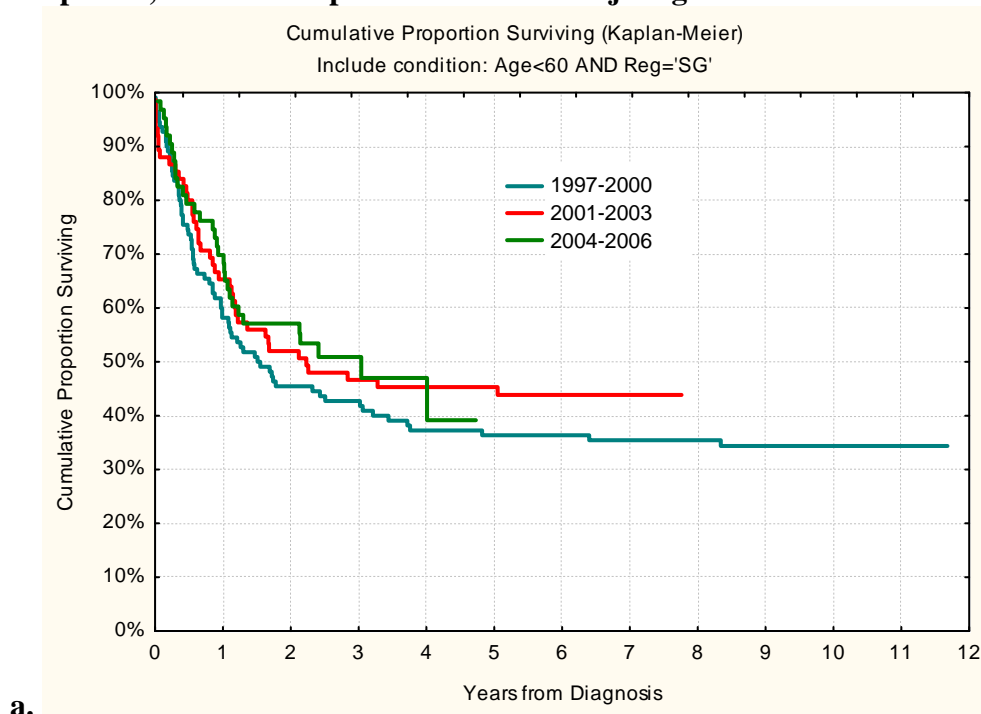
Figur 11:2. Dödsorsak enligt ovan för patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation utifrån diagnos och region.

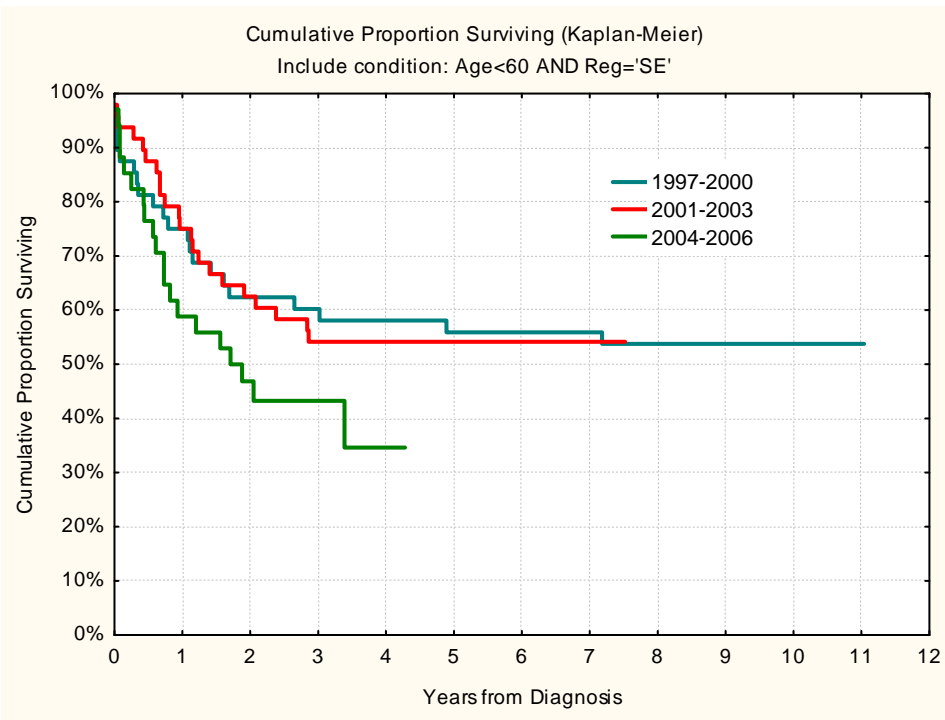


Regionala skillnader kan föreligga i fördelningen mellan behandlingsrelaterad död, NRM, och leukemirelaterad död, men bedömningen försvåras av saknade uppgifter och att avgörandet av huruvida dödsfall ska betraktas som terapirelaterade eller inte kan ibland vara subjektivt.

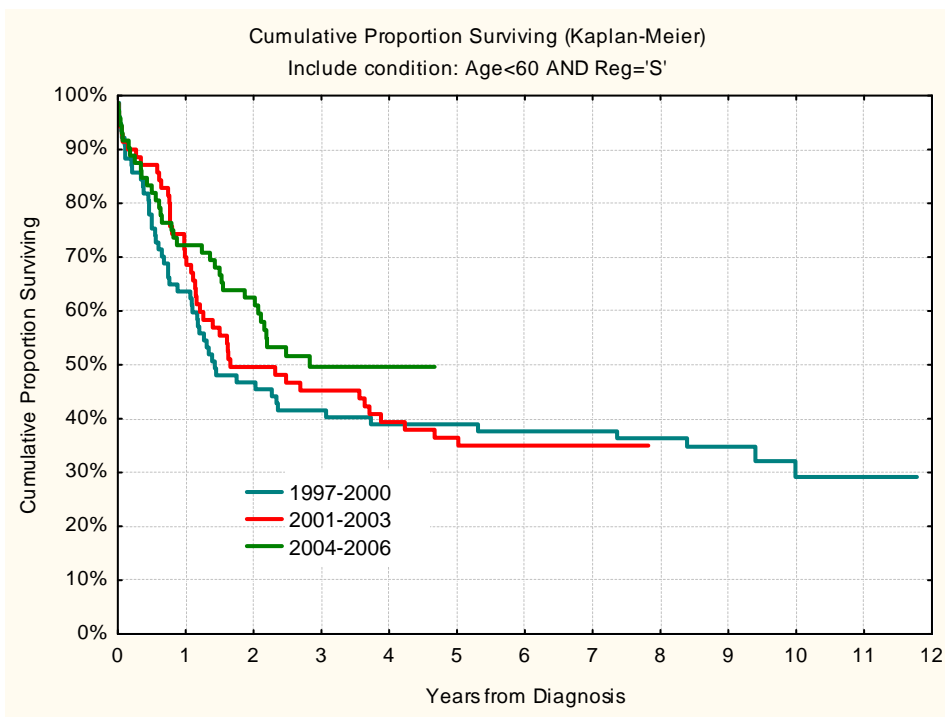
12. Regionala skillnader efter tidsperiod

Figur 12:1abcdef. Överlevnad för patienter under 60 år med akut leukemi efter tidsperiod, individuellt presenterade för varje region.

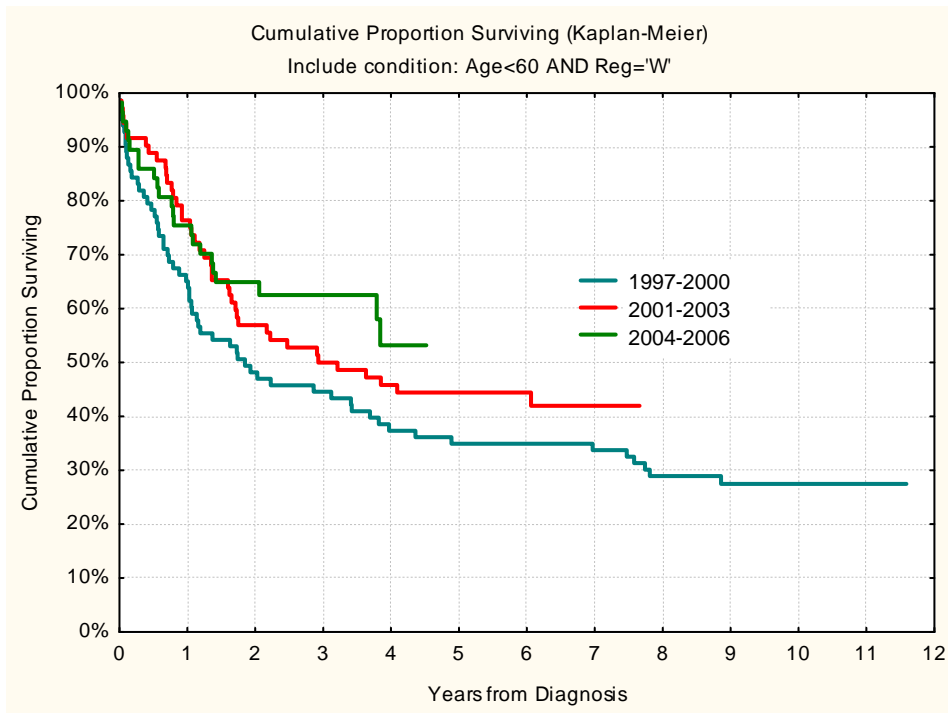




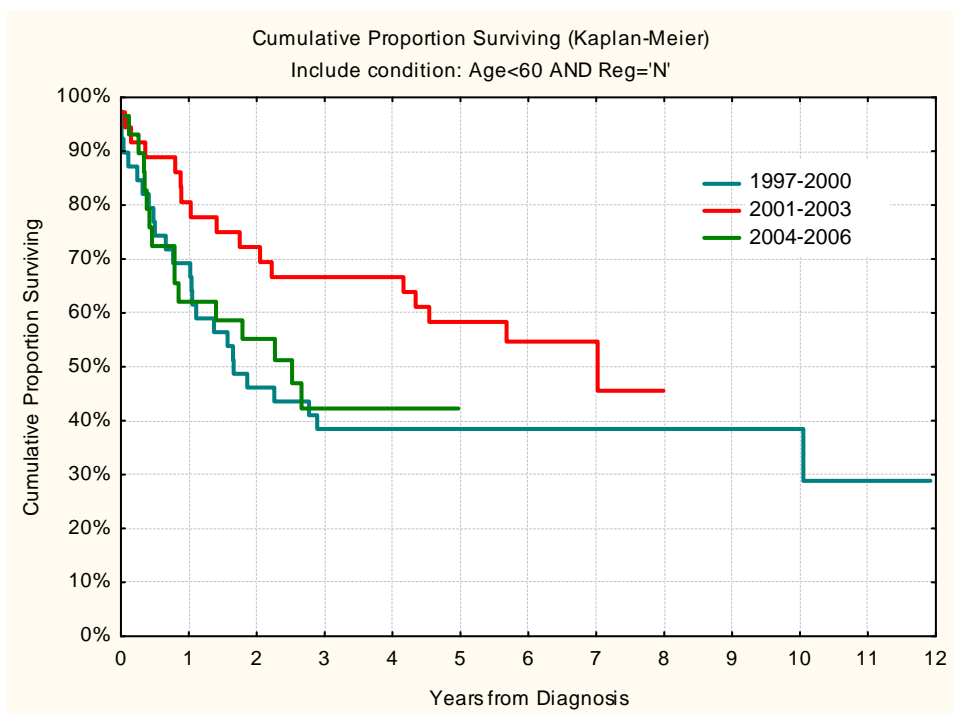
c.



d.



e.



f.

Gruppering efter såväl region som tidsperiod ger mindre patientantal i varje kohort och därmed större osäkerhet. Dock kan dessa uppgifter vara värdefulla för att regionalt relatera till eventuella förändringar i exempelvis behandlingsprogram, organisation eller bemanning.

13. Slutsatser och kommentarer

Denna rapport inkluderar data på i princip alla patienter med akut leukemi som insjuknat i Sverige under en 10-årsperiod, med komplett uppföljning avseende överlevnad. Väsentliga data som redovisas och utgör underlag för analyser i denna rapport gällande stamcellstransplantation har validerats för samtliga patienter mot de lokala patientregistren. De visade utfallen kan således inte ifrågasättas, däremot är ju tolkningen av vilka möjliga orsaker som ligger bakom de observerade resultaten öppen för diskussion och reflektion. Detta är ju kvalitetsregistrets uppgift, att ta fram underlag för att identifiera påverkbara faktorer som inverkar på behandlingsresultaten, så att vi kan utveckla verksamheten och förbättra situationen för våra patienter. Dessa faktorer kan innefatta allt från primärt mottagande, remitteringsvägar och principer, diagnostik, primärt handläggande, behandlingsprogram, selektionsmekanismer för olika behandlingsmöjligheter inklusive stamcellstransplantation, men också frågor som bemanningsgrad, erfarenhet, utbildning, interna kommunikationsvägar, dokumentation, vårdplatstillgång och andra resurser, nätverksarbete etc. Således kan underlaget ligga till grund för lokal och regional verksamhetsanalys, med jämförelser mot motsvarande analyser vid andra regioner.

Analysen avseende regionala skillnader är uppbyggd efter rapporterade region, inte nödvändigtvis den region där viss behandling, ex.vis stamcellstransplantation, genomförts. Detta motsvarar 'intention-to-treat' i kliniska studier, och inkluderar således logistik som leder fram till att en patient där transplantationsindikation kan föreligga verkligen kan genomgå transplantation. Utomregional remittering förekommer avseende stamcellstransplantation, där ex.vis vissa länsjukhus som Karlstad och Kalmar systematiskt remitterat till Karolinska Huddinge istället för till transplanterande regionalt universitetssjukhus. Vi har även utfört analyser där justering för denna utomregionala remittering har tagits hänsyn till, men inget förändrat utfall annat än i antalet fall i kohorterna har påvisats, och dessa analyser redovisas därför inte separat. I mindre utsträckning har även remittering av patienter som behöver allogen stamcellstransplantation med nordamerikansk donator skett i fall där den regionala kliniken ej haft access till sådan donator. Denna utomregionala remittering innebär en begränsad selektion, då remittering inte skett pga specifika svårigheter eller möjligheter för den enskilda patienten. Vi ser också att överlevnad från transplantation för de patienter som verkligen blir transplanterade är mindre uttalad än de skillnader som avser hela patientkohorten oavsett handläggning. Detta talar emot att den regionala 'intention-to-treat'-analysen ger felaktiga signaler beroende på utomregional remittering.

Aktuell rapport som baseras på nära 4000 patienter utgörande 98% av samtliga svenska fall under en tioårsperiod, med komplett uppföljning av överlevnad och med en median-observationstid på 6,2 år innebär en mycket solid kunskapsbas om de aktuella leukemierna, främst AML som utgör majoriteten av patienterna. De flesta uppgifter konsoliderar motsvarande data i tidigare rapporter. Kön fördelningen är jämn; vid AML föreligger en högre åldersmatchad incidens för äldre män i åldrar där populationen består av fler kvinnor (se Rapport 5). Vi ser inga skillnader i handläggningen av kvinnor och män, åldern men inte könet har betydelse för val av intensiv primärbehandling eller inte hos äldre, respektive val av transplantation eller inte hos yngre. Likaså är andelen patienter som går till transplantation starkt beroende av ålder, men i huvudsak likartad vid ALL och AML, primär och sekundär, trots att indikationer och dokumentation av patientnytta är olika. Fördelningen av sjukdomsstatus vid transplantation var olika för autolog och allogen SCT, men förvånansvärt lika mellan regioner och i jämförelsen AML och ALL. Vissa regionala olikheter i könsfördelning förekommer, möjligen beroende på skillnader i totalpopulationen. Antalet

nyinsjuknade totalt, beträffande de olika leukemityperna, och för de olika regionerna är mycket stabilt över tiden, och inga tydliga spår av skillnader i handläggning kan påvisas, även om tendenser till högre andel cytogenetisk diagnostik och högre andel kompletta remissioner under den sista tidsperioden jämfört med den första kan anses.

Vi har även studerat dödsorsaken hos patienter som avlidit. Dessa resultat baseras på frågan 'Död i komplett remission?', varvid patient som rapporterats avliden i komplett remission bedöms ha behandlingsrelaterad orsak, benämnd 'non-relapse mortality', NRM. Svaret nej på denna fråga har bedömts indikera direkt leukemirelaterad orsak. Vissa rapporter på avlidna saknar svar på denna fråga, vilket i resultatet anges som ospecificerad död. Tolkningsproblem kan föreligga vid besvarandet av denna fråga, varför utfallet av omonitorerade analyser inte skall övervärderas. Vi ser dock en låg transplantationsrelaterad mortalitet generellt, och endast en obetydlig ökning vid mer komplicerade transplantationer, som de utförda i högre åldrar, i mer avancerad sjukdomsfas, och med obesläktade donatorer. Validiteten i dessa uppgifter stärks av att den totala mortaliteten, som är en mycket väl validerad uppgift, är generellt låg. En låg behandlingsrelaterad mortalitet är förstås oerhört viktig för att patienten ska kunna dra nytta av att en transplantation minskar risken för återfall i leukemi. Det är sannolikt att en hög transplantationsrelaterad mortalitet har varit den viktigaste orsaken till att man inte kunnat påvisa tydlig överlevnadsvinst med transplantation för standardriskpatienter i vissa internationella studier, som UK MRC AML10-12. De regionala skillnaderna i behandlingsrelaterad dödlighet i denna rapport är osäkra, och bör studeras närmare.

I tidigare rapporter har vi påtalat regionala olikheter i valet av behandlingsintensitet hos äldre patienter med AML, vilket också visats ha betydelse för långtidsöverlevnaden för hela kohorten av äldre AML-patienter. Vi kan nu ana en viss ökning av andelen intensivbehandlade AML-patienter i åldersgruppen 65-74 år, och en motsvarande ökning av överlevnaden för hela denna ålderskohort under de första två åren efter diagnos.

Den mest påtagliga regionala skillnaden i handläggning av yngre patienter i denna studie är andelen patienter med AML som genomgått allogen stamcellstransplantation. I åldern 40-59 år har nära två tredjedelar i sydöstra regionen behandlats med allogen stamcellstransplantation mot en tredjedel i övriga regioner. Vi konstaterar samtidigt att överlevnaden för patienter med AML transplanterade i åldern 55-64 år är bara något sämre än för patienter transplanterade i yngre åldrar, även om förstås äldre patienter som genomgått transplantation är mer selekterade än de yngre. Vi ser sedan att andelen AML-patienter som transplanterats faller kraftigt efter 55 års ålder, samtidigt som totalöverlevnaden blir påtagligt sämre från kohorten 55-59 år och äldre. Slutligen ser vi att 10-årsöverlevnaden för totalpopulationen AML-patienter 40-59 år i Sydöstra regionen (n=63) är mer än 50%, och signifikant bättre än motsvarande population i övriga regioner (33% och lägre). Dessa fynd kan inte förklaras av åldersspektrum, funktionsstatus, sjukdomsstatus vid transplantation eller andra faktorer som registrerats. Sammantaget ger detta stöd för antagandet att, förutsatt att den behandlingsrelaterade mortaliteten efter allogen stamcellstransplantation är låg, så medför en hög transplantationsfrekvens i åldrar upp till 60 år en förbättrad långtidsöverlevnad för totalpopulationen av AML-patienter. Naturligtvis är det många andra faktorer än andelen transplanterade patienter som avgör långtidsutfallet, som de som angivits inledningsvis i denna diskussion. I en jämförelse med stora internationella studier publicerade de senaste åren i de största facktidskrifterna som New England Journal of Medicine och Journal of Clinical Oncology föreligger stora skillnader i det att svenska resultat avseende överlevnad är bättre, och att en högre andel patienter blir transplanterade jämfört med publicerade studieresultat från USA, Storbritannien, Italien, Holland, Frankrike etc. Detta är trots att de svenska

resultaten är baserade på en totalpopulation, medan de internationella studiepatienterna är selekterade in i behandlingsstudier.

För de yngre AML-patienterna noteras också en anmärkningsvärd skillnad i utfall, däremot inte i andel transplanterade, mellan regionerna. Patientantalet här är betydligt mindre, varför dessa resultat är mer osäkra, men skillnaderna motiverar närmare granskning.

ALL utgör en betydligt mindre del av patienterna, och dessutom saknar registret uppgift om riskgrupperingen, vilket kan vara ännu mer väsentligt för utfallet vid ALL än vid AML. Man noterar att patienter under 30 år i stor utsträckning blir långtidsöverlevande, medan äldre patienter har betydligt sämre överlevnad oavsett om transplantation utföres eller ej. Den transplantationsrelaterade mortaliteten förefaller högre vid ALL än vid AML. Det föreligger inga uppenbara regionala skillnader i handläggandet av ALL, även om andelen transplanterade skiljer, och osäkerhet i tolkningen av överlevnadsdata föreligger. Den utvidgade rapporteringen i det nya nätbaserade INCA-registret kommer att medföra betydligt större möjlighet till analyser av ALL-kohorten.

Av intresse är att inga resultatvariabler synes uppvisa en positiv korrelation till volymen av patienter eller transplantationer per center, per år eller totalt, och således föreligger ingen svensk 'Center Size Effect'. Rimligen är detta orsakat av att alla svenska transplantationscentra har tillräcklig volym och erfarenhet för att genomföra primärbehandling och transplantation av hög kvalitet, och att andra faktorer som logistik och organisation har större betydelse än antalet transplantationer per center över ett visst tröskelvärde.

Slutligen redovisas överlevnad av yngre patienter utifrån region och tidsperiod. Patientvolymerna här blir mindre och data därmed mer osäkra. Dock kan utfallet analyseras i relation till eventuella förändringar i behandlingsprotokoll, logistik, men även till bemanning, organisation och vårdresurser, i syfte att identifiera faktorer med potentiell betydelse för vårdkvaliteten för fortsatt utveckling mot förbättrade behandlingsresultat.