

BLODCANCERREGISTRET

Nationellt register för kronisk myeloisk leukemi (KML)

Rapport nr 4

Redovisning av material 2002 – 2008



Regionalt Onkologiskt Centrum

i Uppsala/Örebroregionen

Akademiska sjukhuset

751 85 UPPSALA

Tel 018 - 15 19 10

ROC, september 2010

Finns på ROC:s hemsida www.roc.se

Omslag och layout: Jana Howe

Innehåll

Inledning	1
Nationellt register för KML – Rapport nr 4	2
Inklusionskriterier.....	2
Vilka variabler registreras?	2
Vilka patienter ingår i rapporten?	2
Täckningsgrad och följsamhet i rapportering (Tabell 1, 20 - 21).....	3
Epidemiologi (Tabell 2 - 3 och Figur 1)	3
Deltagande kliniker (Tabell 4 och Bilaga 1).....	3
Hur har diagnosen KML ställts? (Tabell 5 - 7)	3
Kliniska karaktäristika vid diagnos (Tabell 8 - 10 och Figur 2 - 8).....	4
Sokal och Hasford score (Tabell 11 - 13).....	4
Behandlingsmål och inklusion i kliniska studier (Tabell 14 - 17)	4
Primärbehandling (Tabell 18 - 19, 23)	5
Sjukdomsstatus samt utvärdering 12 månader efter diagnos (Tabell 20 - 22, 24 - 26).....	5
Överlevnad (Figur 9 - 11).....	5
Sammanfattning och kommentarer.....	6
Tabeller och figurer	7
Anmälan (2002 - 2008).....	7
6-månadersuppföljning (2002 - 2006)	19
12-månadersuppföljning.....	20
12-månadersuppföljning (2002 - 2006).....	21
Överlevnad.....	23
Bilaga 1. Lista över 60 sjukhus som har rapporterat till KML- registret, med respektive inrapporterade antal nya fall.....	26

Inledning

År 2001 beslutade Svenska KML-gruppen att, i samarbete med Onkologiska Centra (OC) och Svensk Förening för Hematologi (SFH), starta ett nationellt kvalitetsregister för KML enligt modell från dåvarande Nationellt Register för Akut Leukemi för Vuxna (NRALV). ROC i Uppsala/Örebroregionen utsågs till samordnande OC och Martin Höglund (Uppsala) till registerhållare. Registrering startade 1 januari 2002 och har därefter skett vid diagnos, efter sex månader samt årligen. För patienter diagnostiserade 2007 och senare sker dock uppföljning endast en gång per år upp till 6 år och därefter vartannat år.

Juni 2008 startade webbaserad registrering till KML-registret genom den s k INCA-plattformen (www.incanet.se). Alla fall diagnostiserade fr o m 1 januari 2007 registreras via elektronisk formulär i INCA-databasen. I samband med övergången till webbaserad registrering skedde även en översyn av organisationen kring de hematologiska kvalitetsregistren. KML-registret är numera att betrakta som ett delregister i Blodcancerregistret, i vilket samtliga hematologiska kvalitetsregister ingår.

KML-registrets huvudsakliga syften är att

- ge ökade kunskaper om hur patienter med KML utreds, behandlas och följs upp i Sverige. Sådana kunskaper kan ge incitament till förbättringsarbete på olika nivåer – lokalt, regionalt och nationellt.
- ge ökade kunskaper om KML-sjukdomens epidemiologi
- utgöra referensmaterial vid vårdprogramarbete och till behandlingsstudier

Tidigare analyser har omfattat patienter diagnostiserade 2002 - 2003 (Rapport 1), 2002 - 2004 (Rapport 2) respektive 2002 - 2006 (Rapport 3). Nämnda tre rapporter, som främst omfattar data registrerade vid diagnos, har publicerats på ROC:s (www.roc.se) och SFH:s (www.sfhem.se) hemsidor.

I aktuell "Rapport 4" har vi sammanställt data från diagnos för patienter diagnostiserade 2002 - 2008 (n = 593) samt från 6- och 12-månadersuppföljning för de fall som upptäckts 2002 - 2006. Överlevnadsdata för samtliga patienter (2002 - 2008) är hämtade från Folkbokföringsregistret (FBR) april 2010.

Huvudansvariga för denna rapport är överläkare Martin Höglund (Uppsala) samt sjuksköterska/koordinator Karin Hellström vid ROC Uppsala/Örebroregionen. I arbetet har även medverkat biostatistiker Fredrik Sandin, IT-ansvarig Enyat Mavadati och informationssekreterare/webbansvarig Jana Howe, samtliga verksamma vid ROC i Uppsala/Örebro. Rapporten har sammanställts genom god medverkan av samtliga sex OC. Sammanställningar och analyser är utförda i samråd med Svenska KML-gruppen.

Uppsala den 15 september 2010

Martin Höglund
VO Hematologi
Akademiska sjukhuset
Uppsala

Karin Hellström
ROC
Uppsala/Örebroregionen

Nationellt register för KML – Rapport nr 4

Inklusionskriterier

KML-registret omfattar alla patienter ≥ 18 år, mantalskrivna i Sverige och med nyupptäckt KML i kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) eller blastkris (BC), och som diagnostiserats 1 januari 2002 eller senare. Därtill ingår barn 16-18 år vilka vårdas vid vuxenklirik. De fall där diagnosen ställs vid obduktion exkluderas.

För att fastställa diagnosen KML krävs att *Bcr-Abl*-fusionen har påvisats med någon form av cytogenetisk analys (karyotypering, FISH och/eller RT-PCR-teknik). Även de fall där cytogenetik ej utförts eller misslyckats, men den samlade bilden ändå klart talar för KML, ska dock anmälas till KML-registret (och ingår i denna sammanställning).

Vilka variabler registreras?

Vid diagnos registreras kön, ålder, hemort, diagnosdatum, kliniskt stadium (CP, AP, BC), funktionsstatus enligt WHO performance score (PS), datum för terapistart samt om patienten ingår/planeras ingå i terapistudie.

Från primärutredningen registreras dessutom mjältstorlek (palpatoriskt, cm under arcus), Hb, LPK, TPK, andel/antal blaster, eosinofiler respektive basofiler i blod samt andel blaster i benmärgsaspirat. Dessa variabler har, undantaget LPK, känd prognostisk innebörd. Beträffande cytogenetik registreras med vilken metod *Bcr-Abl*-fusionen påvisats, andel Ph⁺ celler, samt förekomst av eventuella ytterligare kromosomförändringar.

Diagnosformulären ifylls och inskickas till respektive OC så snart diagnosen KML är helt klar. Fr o m 2007 gäller anmälningsformuläret även som klinikens canceranmälan.

Vid årlig uppföljning registreras bl a sjukdomsstatus (CP/AP/BC), terapivar, ev genomgången allogen stamcellstransplantation (alloSCT) samt om ev dödsfall varit relaterat till KML-sjukdomen eller dess behandling. Fr o m 2007 registreras årligen även uppgifter om "vilken huvudsaklig behandling har givits senaste året", "aktuell terapi" samt "behandlingens syfte" – major molecular respons (MMR), komplett cytogenetisk remission (CCgR) eller palliation.

Under perioden 2002 - 2006 skickades en första uppföljningsblankett ("Blankett 2") ut från respektive OC cirka sex månader efter diagnos, varvid bl a efterfrågades "vilket är syftet med patientens behandling" och "vilken primär behandling har patienten fått".

Vilka patienter ingår i rapporten?

Denna sammanställning (Rapport 4) omfattar patienter diagnostiserade 2002 01 01 - 2008 12 31 och som rapporterats in före april 2010. Totalt har 593 patienter från 60 olika kliniker registrerats. Vad gäller de som diagnostiserats 2002 - 2006 ingår även uppföljningsdata från 6 respektive 12 månader efter diagnos. Beträffande överlevnad finns det genom folkbokföringsregistret (FBR) tillgång till uppföljningsdata på samtliga patienter (cut-off april 2008).

Data har sammanställts av respektive regionalt OC under vintern/våren 2010 och sedan vidarebefordrats till ROC i Uppsala/Örebro för bearbetning. Datakvaliteten har förbättrats genom att respektive OC-monitor systematisk gått igenom rapporterade data, vilket innefattar bl a logiska kontroller av datum, justering av uppenbara skrivfel samt i vissa fall komplettering av saknade data.

Täckningsgrad och följsamhet i rapportering (Tabell 1, 20 - 21)

Registrets täckningsgrad kontrolleras av varje OC genom avstämning mot canceranmälan i de regionala tumörregistren. Canceranmälan är gjord av patologiklinik utifrån granskning av diagnosmärg (fram till 2007 i vissa regioner även av kliniken vid sidan av kvalitetsregisteranmälan). I de fall KML-registeranmälan saknas skickar OC påminnelse till den klinik som förmodas stå för diagnosen. En betydande del av patienterna rapporteras först efter sådan påminnelse.

Täckningsgraden är 96% (Tabell 1) med viss variation mellan regionerna (87-100%). Bortfallet motsvarar 23 orapporterade patienter. Diagnosformulären är i regel väl ifyllda.

Vad gäller de 423 patienter som diagnostiserats 2002 - 2006 finns 6-månadersuppföljning ("blankett 2") i 396 fall (94%) respektive 12-månadersuppföljning ("blankett 3") hos 355 (84%). Uppföljningsblanketterna är liksom tidigare i en del fall ofullständigt ifyllda, inte minst saknas ibland uppgifter om cytogenetiskt svar på genomgången terapi.

För patienter diagnostiserade 2007 - 2008, d v s efter start av webbaserad registrering, saknas ännu 12-månadersuppföljning hos drygt 1/4 av alla patienter. Hos de som diagnostiserats 2002 - 2004 och som är i livet finns 5-årsuppföljning i 115 av 189 fall (61%). På det fortfarande stora bortfallet har vi valt att vänta med redovisning av dessa data till nästa rapport.

Epidemiologi (Tabell 2 - 3, Figur 1)

Totalt har under den aktuella 7-årsperioden inrapporterats 593 fall varav 316 män (53,3%) och 277 kvinnor (46,7%). Detta motsvarar i genomsnitt 85 fall/år, d v s en årlig incidens på 0,9 fall/100 000 invånare. Antal rapporterade fall per år har varierat, utan någon klar trend, mellan 74 och 94 fall/år, vilket motsvarar en incidens på 0,8 - 1,0/100 000. På små tal är det inte meningsfullt analysera eventuella regionala skillnader i incidens.

Medianålder vid KML-debut var 59 år (17-99), varav 103 patienter (17%) var yngre än 40 år, medan 158 (27%) var 70 år eller äldre. En högre incidens kan anas i åldersgruppen 50-70 år. Noterbart är att endast 8 patienter var i gruppen 16-18 år. Patienter i denna ålderskategori diagnostiseras dock ibland vid barnklinik och kommer då inte med i KML-registret.

Deltagande kliniker (Tabell 4 och Bilaga 1)

Totalt 60 kliniker har registrerat ett eller flera nya KML-fall varav 56 enheter rapporterat in 1-årsuppföljning. Knappt hälften av patienterna (48%) är rapporterade från någon av de nio universitetsklinikerna (Karolinska-Solna och Karolinska-Huddinge har, liksom Lund och Malmö, separata sjukhuskoder) under det att länsjukhusen står för 34% och länsdelsjukhusen för 18%. Noterbart är att endast sju kliniker diagnostiserat genomsnittligen fler än tre nya fall per år.

Omhändertagandet av våra KML-patienter är sålunda decentraliserat. Registret ger dock ingen information om i vilken utsträckning patienter som diagnostiseras och registeranmäls vid mindre sjukhus, remitteras till läns- eller regionklinik för ställningstagande till inklusion i studie och/eller start av behandling.

Hur har diagnosen KML ställts? (Tabell 5 - 7)

För att ställa diagnosen KML krävs att *Bcr-Abl*-fusionen påvisats. Detta kan göras med karyotypering (vanligen på benmärgsaspirat), FISH (blod eller benmärg) och/eller RT-PCR (vanligen blod). Karyotypering (kromosomanalys) är obligat enligt (inter)nationella riktlinjer, bl a därför att metoden kan påvisa prognostiskt intressanta kromosomförändringar utöver Philadelphia-kromosomen. I en liten andel av KML-fallen (cirka 5%) kan fusionen mellan *bcr*- och *abl*-generna inte påvisas med denna teknik, varför det hos dessa patienter rekommenderas ytterligare undersökning med FISH alternativt RT-PCR.

Hos 479 patienter (81%) har *Bcr-Abl*-fusionen påvisats med hjälp av karyotypering, i vissa fall kompletterad med FISH och/eller RT-PCR för *Bcr-Abl*, medan 51 fall (9%) diagnostiserats med FISH +/- RT-PCR respektive 41 (7%) med enbart RT-PCR. Vid karyotypering har i de flesta fall > 20 metafaser analyserats, vilket är i linje med gällande rekommendationer. Noterbart är att i 22 fall (4%) har KML diagnostiserats utan att *Bcr-Abl*-fusionen påvisats alternativt uppgiften inte rapporterats. Sannolikt har i dessa fall diagnosen ställts på basen av typisk klinisk-morfologisk bild. Huvuddelen (19/22) av dessa patienter är ≥ 70 år (Tabell 6).

Kliniska karaktäristika vid diagnos (Tabell 8 - 10 och Figur 2 - 8)

Vid diagnos var 542 patienter (91%) i kronisk fas, 25 (4%) i AP resp 16 i BC (3%). I 10 fall (2%) saknas uppgift om sjukdomsstadium.

Hos knappt hälften av alla patienter (48%) var mjälten palpabel. I 16% av fallen noterades kraftig splenomegali (mjälte ≥ 10 cm nedom arcus vid palpation).

Tabell 11 - 17 visar Hb, LPK, TPK, eosinofiler och basofiler i blod samt andel blaster i blod respektive benmärg vid diagnos. Noterbart är den stora spridningen i LPK där en dryg $\frac{1}{4}$ har värden $> 200 \times 10^9/l$. Cirka hälften av patienterna (48%) har initialt en trombocytos (TPK $> 450 \times 10^9/l$) under det att polycythemi (Hb över normalvärdet) inte förekommer hos en enda patient i hela materialet. Noterbart är att 24 patienter hade $>20\%$ blaster i märgen vid diagnos, men endast 16 fall är anmälda som BC. Diskrepansen kan bero på att en äldre definition av BC använts i vissa fall.

Det stora flertalet patienter (85%) hade ett gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) vid diagnos (Tabell 10).

Sokal och Hasford score (Tabell 11 - 13)

Sokal score har beräknats av ROC utifrån uppgifter om ålder, mjältstorlek, TPK samt andel blaster i blod på registerblanketten. Om vi utgår från endast patienter i kronisk fas ($n = 542$) är hela 32% Sokal högrisk, vilket ska jämföras med cirka 20% i litteraturen. En sannolik förklaring till den oväntat höga andelen patienter med Sokal score är att vi i KML-registret utgår från ett oselekerat och därmed jämförelsevis äldre patientmaterial. En felkälla är bortfall (12%) p g a att uppgift om blastantal i blod och/eller mjältstorlek saknas (Tabell 12).

Hasford score är en vidareutveckling av Sokal score och beräknas utifrån samma variabler men med tillägg av andel eosinofiler och basofiler i blod vid diagnos. Andelen patienter (kronisk fas) med Hasford score högrisk är 18% (Tabell 13). Motsvarande siffra i litteraturen är 8-10%.

Behandlingsmål och inklusion i kliniska studier (Tabell 14 - 17)

"Datum för diagnos" är definitionsmässigt den dag då diagnostisk benmärgspunktion utfördes. Hos de flesta patienter (61%) är tid mellan "datum för diagnos" och "datum för terapistart" ≤ 2 veckor, men i 17% av fallen har det tagit mer än 4 veckor innan terapi startats. En möjlig förklaring till detta är att klinikern avvaktat cytogenetiksvar innan terapistart i förening med långa svarstider för cytogenetisk diagnostik(?)

Vid 6-månadersuppföljning (2002 - 2006) respektive diagnos (2007 - 2008) ställs frågan "vilken är behandlingens syfte". Hos 80% anges detta vara "cytogenetisk remission" alternativt "major molekular respons" under det att 15% behandlas palliativt respektive svar saknas i 5% av fallen. Inte oväntat är det främst äldre patienter som behandlas palliativt (medianålder 80 år). Av de 88 patienter som behandlats palliativt hade 56 WHO PS 0-1 respektive 26 WHO 2-4, (uppgift saknas i 6 fall).

Hos 89 (m48/kv41) patienter (15%) planerade man vid diagnos att inkludera patienten i en klinisk studie. Åldern (median) för dessa patienter var 55 år jämfört med 60 år hos dem som inte planerades ingå i studier. Man ser en betydande variation från år till år i antalet patienter

där intentionen vid diagnos är att inkludera i kliniskt studieprotokoll. Sistnämnda kan åtminstone delvis förklaras av variationer i utbudet av uppföljningsstudier vid svenska centra. Högst sannolikt skulle dock betydligt fler patienter än nu kunna behandlas inom ramen för studier.

Primärbehandling (Tabell 18 - 19, 23) (Patienter diagnostiserade 2002 - 2006)

Vid den tidigare 6-månadersuppföljningen (2002 - 2006) efterfrågades "vilken primär behandling har patienten fått?" (fr o m 2007 efterfrågas på det årliga uppföljningsformuläret "vilken behandling har huvudsakligen givits det senaste året"). Vid den årliga uppföljningen frågas om "alloSCT genomförts".

Flertalet patienter har behandlats med imatinib. En klar förskjutning mot imatinib har ägt rum under ovanstående tidsperiod, exempelvis behandlades 2002 endast 40% med imatinib primärt medan motsvarande siffra för 2006 är 84%. Förändringen torde avspegla det faktum att läkemedlet registrerades som förstahandsbehandling vid KML i kronisk fas först under år 2002. Hos patienter ≥ 70 år är, sett över hela 5-årsperioden, den andel av patienterna som erhållit behandling baserad på hydroxyurea ungefär lika stor som den som erhållit imatinib.

Endast 21 patienter (medianålder 44 år) rapporteras ha genomgått alloSCT under det första året efter diagnos (Tabell 23).

Sjukdomsstatus samt utvärdering 12 månader efter diagnos (Tabell 20 - 22, 24 - 26) (Patienter diagnostiserade 2002 - 2006)

Av de 388 patienter som registrerats vid diagnos och lever efter 1 år finns 12-månadersdata rapporterade hos 320 (82%) medan uppföljning ännu saknas i 68 fall (18%).

Den stora majoriteten av dessa patienter (300/320) är i fortsatt kronisk fas medan endast 11 är i AP/BC vid tidpunkt för 12-månadersrapportering.

Hos de patienter som behandlats med intention MMR/CCgR har cytogenetisk utvärdering med karyotypering och/eller FISH med säkerhet gjort hos endast 57%, inte gjorts hos 24% respektive inte rapporterats i 19%. Ålder (median, range) på patienter där cytogenetik utförts är 55 år (17-83) respektive ej utförts/ej rapporterats 58 år (18-89).

Motsvarande siffror för molekylärgenetisk utvärdering är 73, 23 respektive 4%. Hos 14% (39 fall; medianålder 54 år) har vare sig cytogenetisk (karyotypering och/el FISH) eller molekylärgenetisk utvärdering utförts alternativt utförts men inte rapporterats.

Hos de 157 fall där resultatet av cytogenetisk utvärdering vid 12 månader föreligger uppvisar 90% major cytogenetisk respons, respektive 69% i CCgR. Resultat av molekylärgenetisk utvärdering framgår av Tabell 26.

Överlevnad (Figur 9 - 11)

Vid avstämning mot FBR april 2010 var 474/593 patienter (80%) i livet. Uppföljningstiden är 3,85 år (median). Av de 119 som avlidit, hade 45 gjort detta inom 12 månader från diagnos. Överlevnad för totalmaterialet, per sjukstadium och per riskgrupp (Sokal) framgår av figur 9 - 11. Noterbart är att den skattade 5-årsöverlevnaden för patienter med KML CP och AP/BC är 81% (77-85) respektive 43% (28-65), (95% konfidensintervall). Patienter i CP med Sokal LR/IR har en signifikant bättre 5-årsöverlevnad jämfört de med Sokal HR: 87 % (83-91) versus 73% (63-85) (Figur 11).

Uppföljningsformulärets fråga "var dödsorsaken relaterad till KML-sjukdomen eller dess behandling" är besvarad för 56 avlidna patienter. I 25 fall har dödsfallet bedömts relaterat till KML-sjukdomen eller dess behandling (data ej visade).

Sammanfattning och kommentarer

Rapporteringen av nydiagnostiserade fall till KML-registret är fortsatt god med en täckningsgrad mot Cancerregistret på 96%. En betydande andel fall rapporteras dock först efter påminnelse snarare än spontant, vilket orsakar en eftersläpning i rapporteringen. Diagnosformulären är i regel väl ifyllda. Problematiskt är svårigheterna att i rimlig tid få in uppföljningsformulären samt att dessa inte sällan är ofullständigt ifyllda. Införandet av webb-baserad registrering (www.incanet.se) tycks hitintills inte ha minskat problemet. Förhoppningsvis får vi en snabbare rapportering och bättre följsamhet till uppföljningsformulären när klinikernas rutiner för INCA-rapportering slipats och, på sikt, ökade resurser för rapportering tillförts.

Incidensen KML under aktuell sjuårsperiod (2002 - 2008) varierar mellan 0.8-1.0/100 000 invånare/år motsvarande ett genomsnitt på 85 fall/år, utan någon tydlig könsskillnad och med en medianålder på 59 år. Dessa siffror stämmer relativt väl med publicerade internationella material, där dock ibland något högre incidenssiffror anges. Antalet nydiagnostiserade fall under den 10-årsperiod som föregick KML-registret, d v s 1992 - 2001, var *enligt cancerregistret* marginellt högre (87/fall per år).

För att ställa diagnosen KML krävs i princip att *Bcr-Abl*-fusionen påvisats genom karyotypering, FISH och/eller RT-PCR. Hos endast ett fåtal, huvudsakligen äldre patienter (4%) har diagnosen ställts utifrån endast klinisk-morfologisk bedömning. Resultaten talar för en adekvat hög ambitionsnivå i diagnostiken av KML.

Hela 32% av patienterna med nyupptäckt KML i kronisk fas har Sokal score hög risk, vilket ska jämföras med 20% i tidigare internationella publikationer. Skillnaden kan bero på att vi utgår från ett populationsbaserat och därmed också äldre patientmaterial jämfört med i kliniska studier.

Under perioden 2002 - 2006 ökade andelen patienter där den primära behandlingen varit imatinib från 40 till 84%. Endast en liten andel (6%) har genomgått alloSCT under första året efter diagnos. En förvånansvärt hög andel äldre patienter har behandlats med hydroxyurea. Detta avspeglar sannolikt faktum att imatinib registrerades för behandling av KML CP först under 2002 i förening med ett relativt långsamt genomslag av grundrekommendationen om imatinib som förstahandsbehandling vid nyupptäckt KML även hos äldre.

För endast 15% av nydiagnostiserade KML-patienter finns intentionen att inkludera i klinisk studie, men dock en betydande variation från år till år. Även om utbudet av studieprotokoll vid upfront-behandling av KML givetvis påverkar antalet inkluderade patienter, är det sannolikt att vi totalt sett "underrekryterat" till kliniska studier.

Utvärdering med hjälp av cytogenetik (karyotypering eller FISH) cirka 1 år efter diagnos betonas starkt i nationella såväl som internationella guidelines. Det är därför mycket anmärkningsvärt att resultat av cytogenetisk utvärdering efter cirka 1 år saknas alternativt ej rapporterats hos 43% av patienterna (palliativt behandlade exkluderade). Molekylärgenetisk utvärdering med qRT-PCR utförs i något högre omfattning och har kanske ansetts ersätta 1-års utvärdering med konventionell cytogenetik? Uppgifterna tyder på brister i uppföljningen av våra KML-patienter.

Svenska KML-registret är ett oselekerat, populationsbaserat patientmaterial. Med reservation för att uppföljningstiden ännu är relativt kort (median 3,85 år) är det därför intressant att notera en skattad 5-årsöverlevnad på 81% för patienter i kronisk fas, vilket står sig väl vid jämförelse med aktuella internationella (men mer selekterade) material (exempelvis de Lavallade, JCO, 2008) - och givetvis är dramatiskt bättre jämfört innan introduktionen av imatinib. Intressant är även att den estimerade 5-årsöverlevnaden är bättre hos de med Sokal LR/IR jämfört med Sokal HR, d v s Sokal score är en prognostisk faktor även i ett populationsbaserat material där huvuddelen av patienterna behandllas med imatinib.

Tabeller och figurer

Anmälan (2002 – 2008)

Tabell 1. Täckningsgrad i procent mot cancerregistret

Region	Diagnosår							Totalt
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Stockholm/Gotland	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	88.2	98.3
Uppsala/Örebro	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Sydöstra	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Södra	93.3	100.0	94.1	100.0	94.4	100.0	100.0	97.5
Västra	100.0	95.5	100.0	83.3	83.3	71.4	80.0	86.8
Norra	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	83.3	96.4
Totalt	98.7	98.9	99.0	97.3	95.7	91.8	93.0	96.3

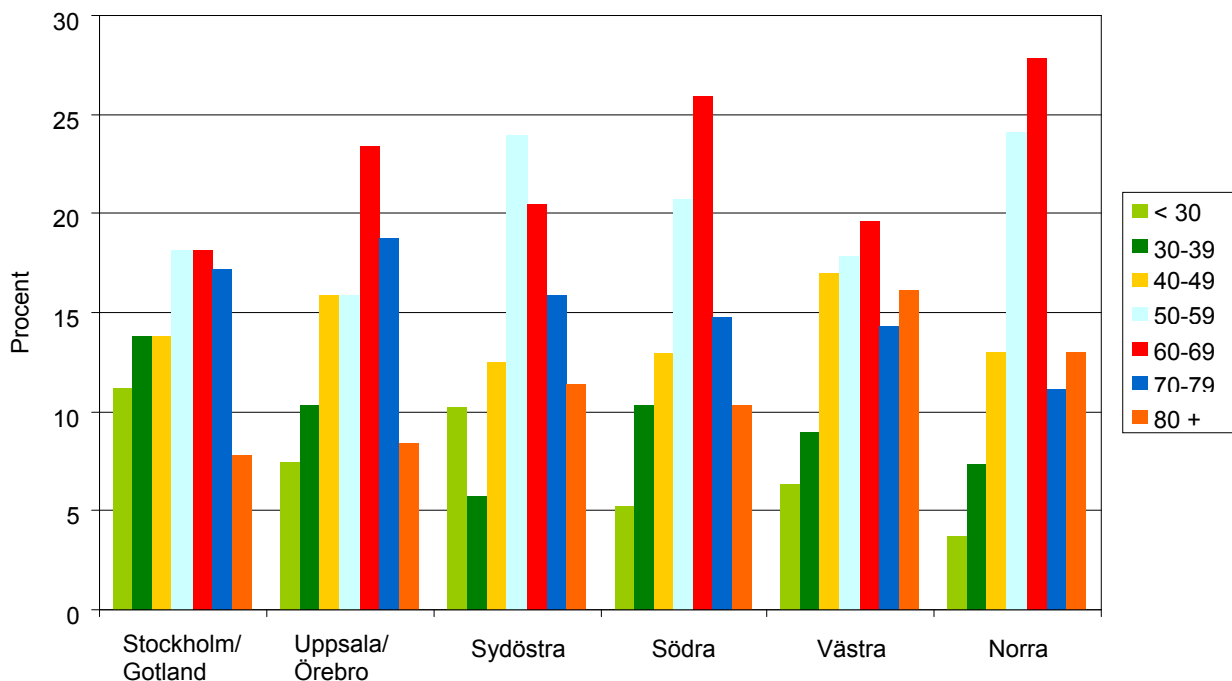
Tabell 2. Antal fall per år och region

Region	Diagnosår							Totalt
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Stockholm/Gotland	18	14	17	18	16	18	15	116
Uppsala/Örebro	6	20	17	13	20	12	19	107
Sydöstra	17	9	17	7	13	17	8	88
Södra	14	17	16	18	17	17	17	116
Västra	14	21	20	10	15	20	12	112
Norra	5	10	7	8	9	5	10	54
Totalt	74	91	94	74	90	89	81	593

Tabell 3. Antal fall per kön och diagnosår

Diagnosår	Män		Kvinnor		Totalt
	Antal	%	Antal	%	
2002	35	47.3	39	52.7	74
2003	49	53.8	42	46.2	91
2004	42	44.7	52	55.3	94
2005	38	51.4	36	48.6	74
2006	48	53.3	42	46.7	90
2007	53	59.6	36	40.4	89
2008	51	63.0	30	37.0	81
Totalt	316	53.3	277	46.7	593

Figur 1. Ålder vid diagnos per region



Median	59.0
Minimum	17.0
Maximum	99.0

Tabell 4. Antal fall per rapporterade sjukhus¹

Antal fall	Antal sjukhus	%
1 - 7	35	58.3
8 - 14	13	21.7
15 - 21	5	8.3
22+	7	11.7
Totalt	60	100.0

¹ se även Bilaga 1, sid 26.

Tabell 5. Metod för påvisande av BCR-ABL translokation

BCR-ABL translokation påvisad med	Antal	%
Karyotypering	209	35.2
Karyotypering + FISH	74	12.5
Karyotypering + RT-PCR	97	16.4
Karyotypering + FISH + RT-PCR	99	16.7
FISH	36	6.1
FISH + RT-PCR	15	2.5
RT-PCR	41	6.9
Ej utförd/uppgift saknas	22	3.7
Totalt	593	100.0

Tabell 6. Ålder vid diagnos hos patienter där uppgift saknas om hur BCR-ABL translokation påvisats

Ålder	Antal							Totalt
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
< 30	.	1	1
30 - 39
40 - 49
50 - 59
60 - 69	2	2
70 - 79	4	2	1	7
80 +	6	1	2	.	1	1	1	12
Totalt	12	4	2	.	1	1	2	22

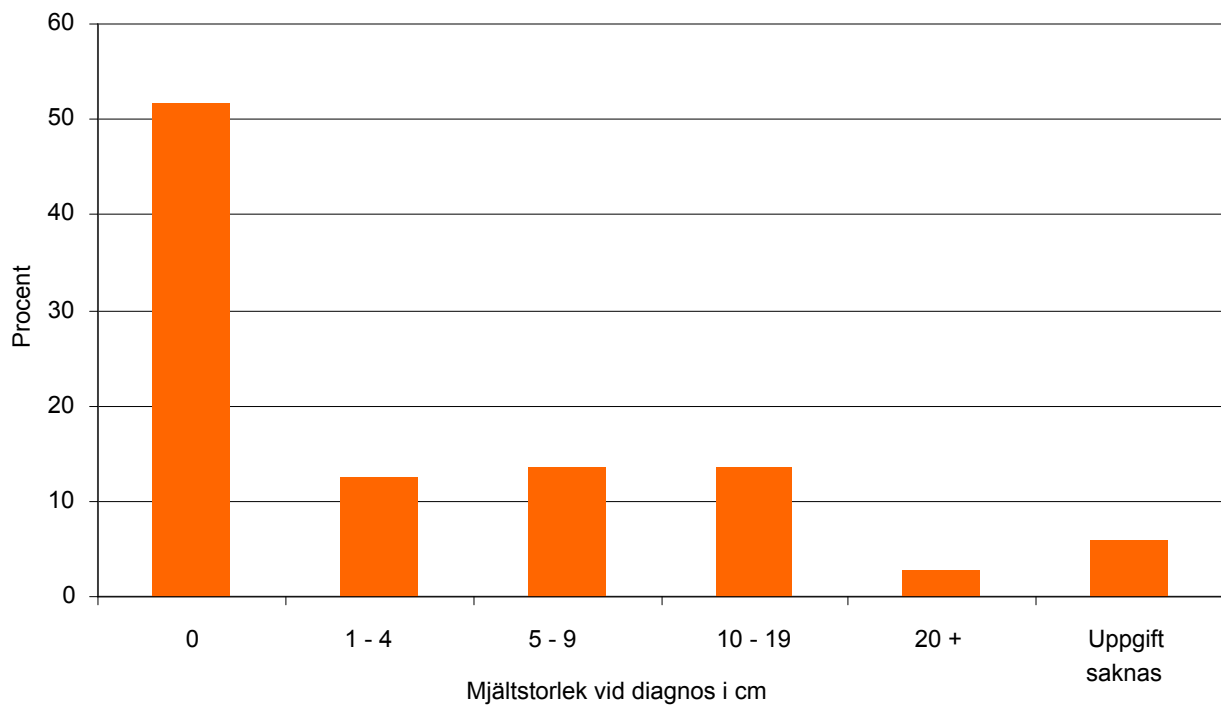
Tabell 7. Antal studerade celler (metafaser) vid karyotypering

Studerade celler	Antal	%
1 - 9	15	2.5
10 - 19	48	8.1
20 +	445	75.0
Uppgift saknas	85	14.3
Totalt	593	100.0

Tabell 8. Sjukdomsstadium vid diagnos

Sjukdomsstadium	Antal	%
Kronisk fas	542	91.4
Accelerad fas	25	4.2
Blastkris	16	2.7
Uppgift saknas	10	1.7
Totalt	593	100.0

Figur 2. Mjältstorlek¹ vid diagnos

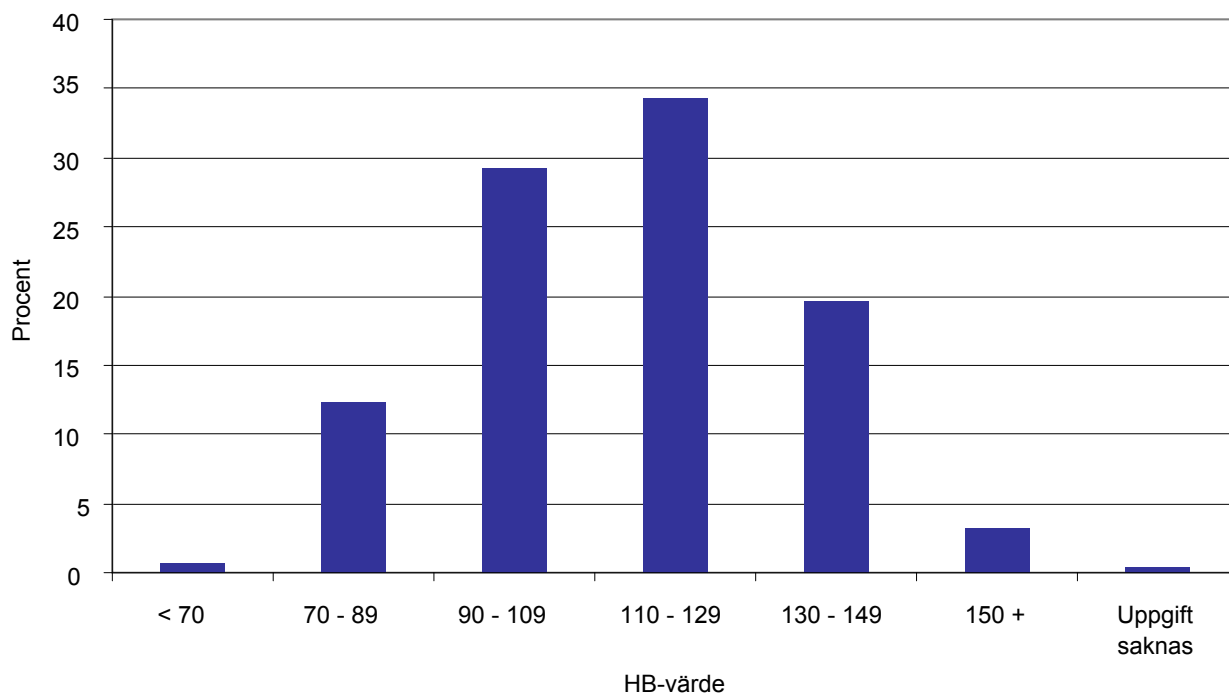


¹ cm under arcus vid palpation

Mjältstorleksvärden

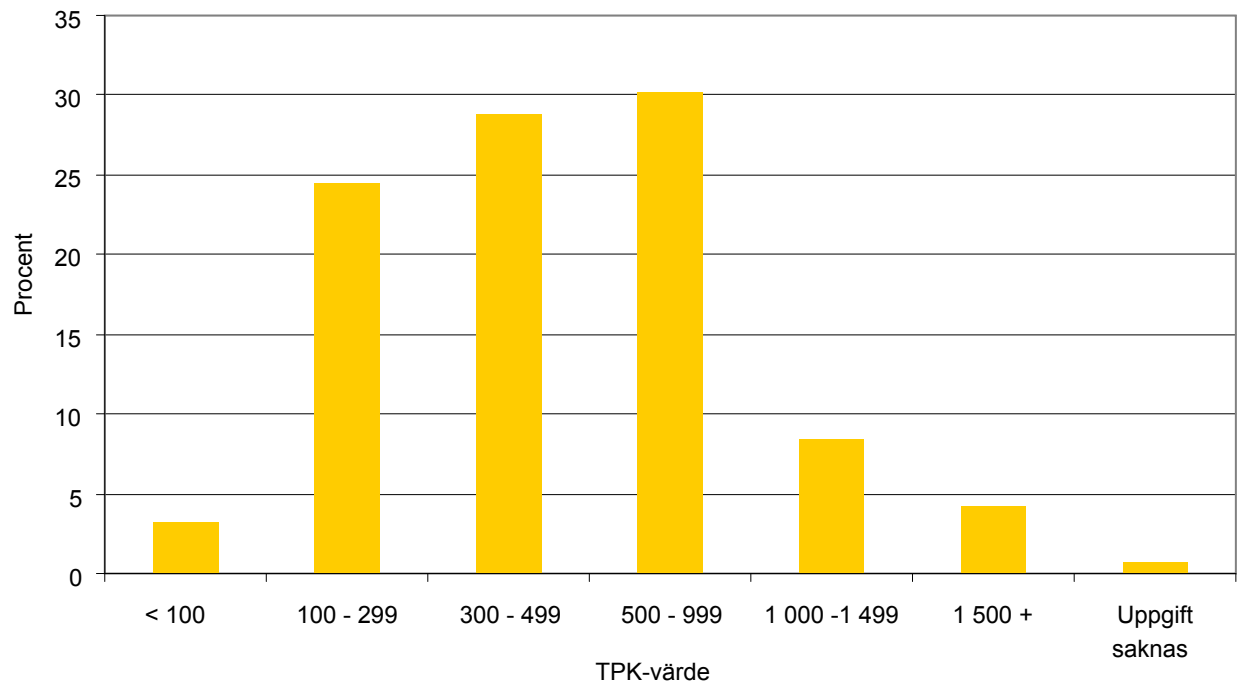
Median	0
Minimum	0
Maximum	30.0

Figur 3. Hb (g/l) vid diagnos



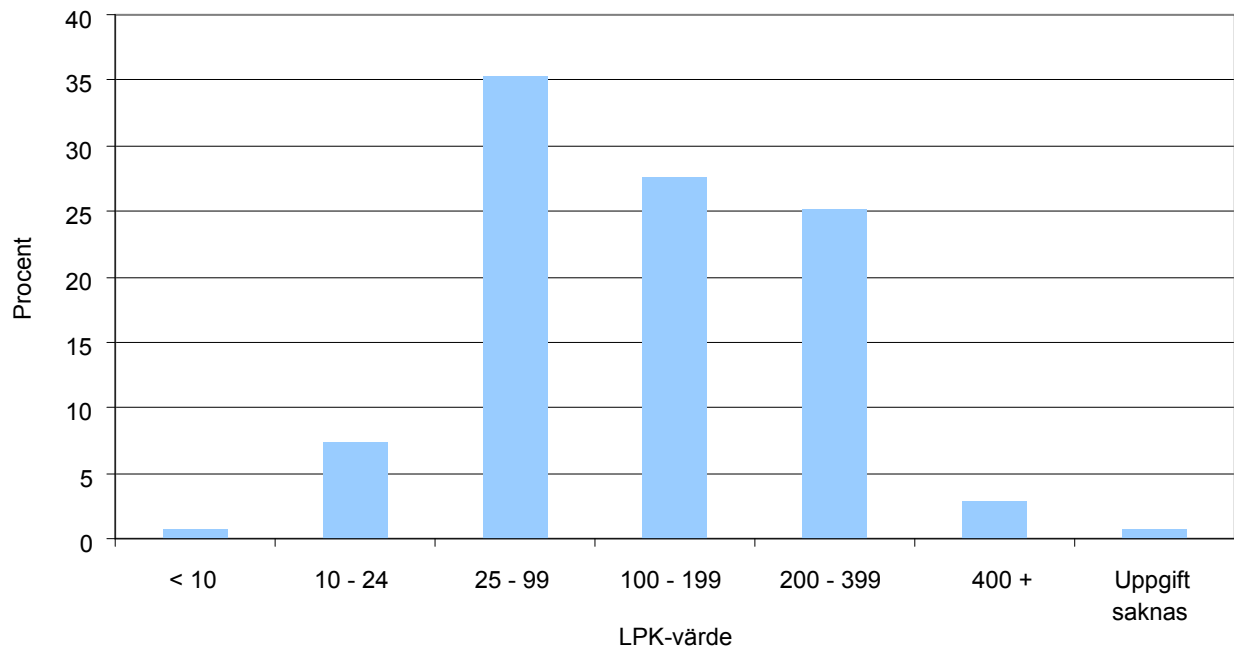
Median	113.0
Minimum	53.0
Maximum	168.0

Figur 4. TPK (x 10⁹/l) vid diagnos



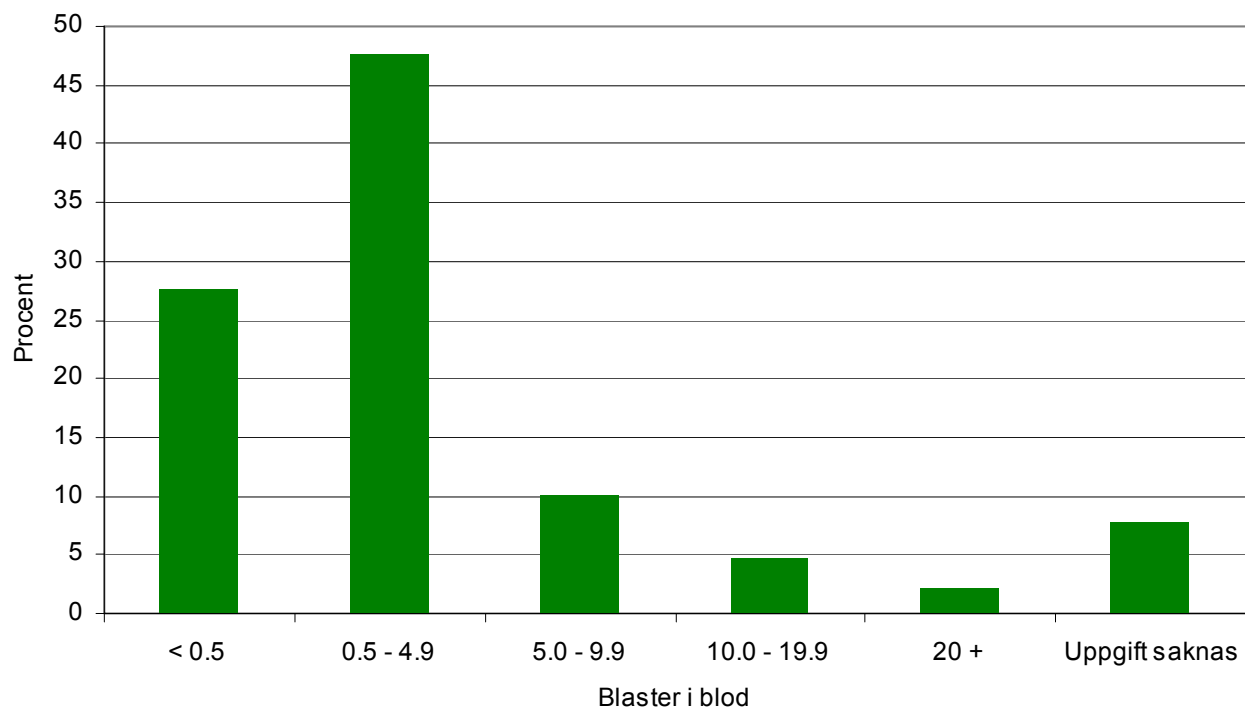
Median	443.0
Minimum	4.0
Maximum	6 114.0

Figur 5. LPK (x 10⁹/l) vid diagnos



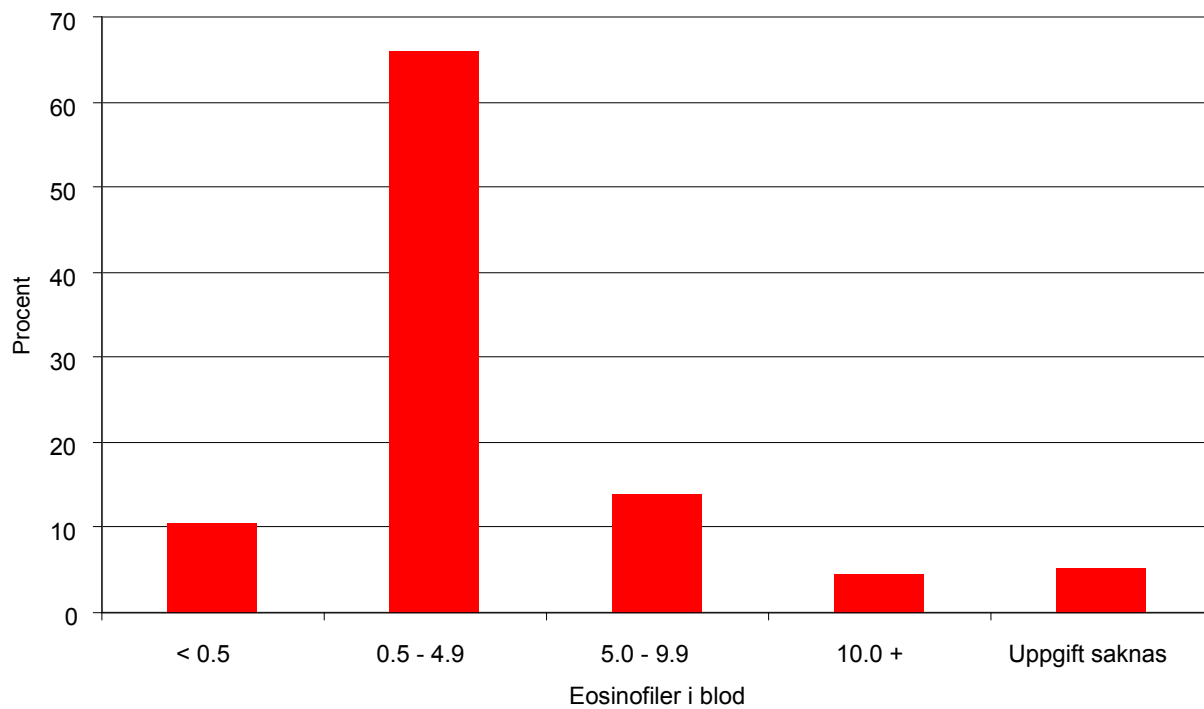
Median	117.0
Minimum	3.0
Maximum	896.0

Figur 6. Andel blaster i blod (%)



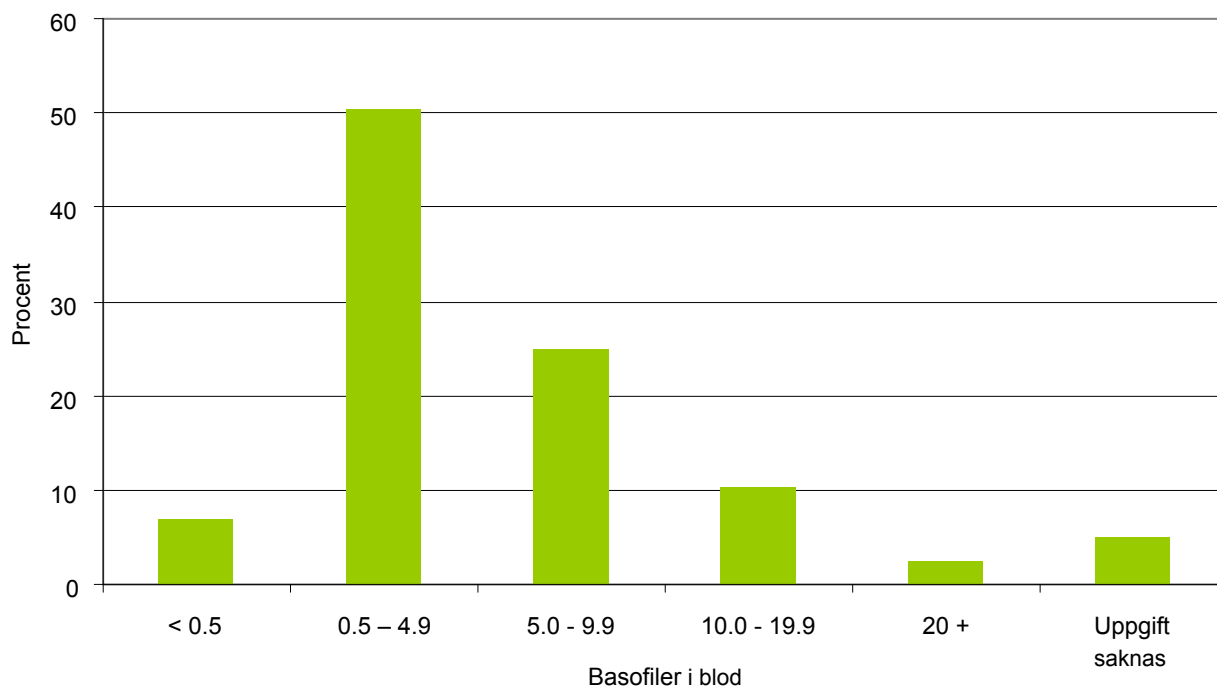
Median	1.2
Minimum	0
Maximum	70.3

Figur 7. Andel eosinofiler i blod (%)



Median	2.0
Minimum	0
Maximum	54.2

Figur 8. Andel basofiler i blod (%)



Median	3.95
Minimum	0
Maximum	40.0

Tabell 9. Andel blaster i benmärgsaspirat (%)

Benmärg	Antal	%
< 5.0	411	69.3
5.0 - 9.9	66	11.1
10.0 - 19.9	24	4.0
20 +	24	4.0
Uppgift saknas	10	1.7
Totalt	82	13.8

Median	2.0
Minimum	0
Maximum	80.0

Tabell 10. WHO performance status vid diagnos

WHO performance status	Antal	%
WHO 0	336	56.7
WHO 1	170	28.7
WHO 2	42	7.1
WHO 3	20	3.4
WHO 4	5	0.8
Uppgift saknas	20	3.4
Totalt	593	100.0

Tabell 11. Fördelning av Sokal score för patienter i kronisk fas vid diagnos

Sokal score	Antal	%
Låg risk	110	20.3
Intermediär risk	195	36.0
Hög risk	171	31.5
Uppgift saknas	66	12.2
Totalt	542	100.0

Tabell 12. Saknade variabler för beräkning av Sokal score för patienter i kronisk fas per region

Sokal score	Region						Totalt
	Antal						
	Stockholm/Gotland	Uppsala/Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	
Inget saknas	82	101	66	88	90	49	476
Mjältstorlek	4	2	1	5	8	2	22
TPK	.	1	1
Blaster i blod	16	.	9	9	2	.	36
Mjältstorlek och blaster i blod	2	.	1	1	.	1	5
TPK och blaster i blod	2	.	2
Totalt	104	104	77	103	102	52	542

Tabell 13. Hasford score beräknad för patienter i kronisk fas

Beräknad Hasford score	Antal	%
Låg risk	144	26.6
Intermediär risk	231	42.6
Hög risk	96	17.7
Uppgift saknas	71	13.1
Totalt	542	100.0

Tabell 14. Tid från diagnos¹ till terapistart

Tid	Antal	%
Behandlingsstart före diagnos	26	4.4
Högst 2 veckor	336	56.7
Inom 2 - 4 veckor	97	16.4
Mer än 4 veckor	102	17.2
Uppgift saknas	32	5.4
Totalt	593	100.0

¹ diagnosdag = den dag benmärgspunktion utfördes

Tabell 15. Syfte med patientens behandling

Behandlingssyfte	Antal	%
Cytogenetisk remission/MMR	474	79.9
Enbart palliation	88	14.8
Uppgift saknas	31	5.2
Totalt	593	100.0

MMR = major molecular respons

Tabell 16. Fördelning av ålder och WHO-status för patienter med enbart palliativt syftande behandling

	Diagnosåldersgrupp									
	< 50		50 - 69		70 - 79		80 +		Totalt	
WHO-status	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
WHO 0 - 1	1	100	10	66.7	22	75.9	23	53.5	56	63.6
WHO 2 – 4 ¹	.	.	2	13.3	6	20.7	18	41.9	26	29.5
Uppgift saknas	.	.	3	20.0	1	3.4	2	4.7	6	6.8
Totalt	1		15		21		35		88	100

¹ Antal patienter med WHO 2 och WHO 3 är 13 (14,8%) resp 13 (14,8%). Ingen patient hade WHO 4.

Tabell 17. Deltagande i klinisk studie upfront per diagnosår

	Diagnosår															
	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		Totalt	
Studiedeltagande	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%
Ja	.	.	1	1.1	16	17.0	15	20.3	27	30.0	14	15.7	16	19.8	89	15.0
Nej	66	89.2	86	94.5	75	79.8	55	74.3	60	66.7	75	84.3	63	77.8	480	80.9
Uppgift saknas	8	10.8	4	4.4	3	3.2	4	5.4	3	3.3	.	.	2	2.5	24	4.0
Totalt	74	100	91	100	94	100	74	100	90	100	89	100	81	100	593	100

6-månaders uppföljning (2002 - 2006)

Tabell 18. Vilken primärbehandling har patienten fått?

	Diagnosår											
	2002		2003		2004		2005		2006		Totalt	
Primärbehandling	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Imatinib	28	40	56	65,9	69	78,4	56	80	70	84,3	279	70,5
Hydroxyurea +/- IFN	32	45,7	18	21,1	11	12,5	5	7,2	6	7,2	72	15,3
Allogen SCT	2	2,8	2	2,4	1	1,2	5	1,3
Annan	6	8,6	7	8,2	8	9,1	9	12,9	6	7,2	36	9,1
Uppgift saknas	2	2,9	2	2,4	4	1,0
Totalt	70	100	85	100	88	100	70	100	83	100	396	100

Tabell 19. Vilken primärbehandling har patienten fått per ålderskategori?

	Åldersgrupp									
	< 50		50 - 69		70 - 79		80 +		Totalt	
Primärbehandling	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Imatinib	104	81,8	134	75,2	35	66,1	7	18	279	70,5
Hydroxyurea +/- IFN	11	8,8	17	9,6	16	30,2	28	71,8	72	18,3
Allogen SCT	1	1,6	3	1,8	5	1,4
Annan	10	7,9	22	12,4	1	1,9	3	7,7	36	9,1
Uppgift saknas	.	.	2	1,1	1	1,9	1	2,6	4	1,0
Totalt	126	100	178	100	53	100	39	100	396	100

12-månaders uppföljning

Tabell 20. Förekomst av 12-månadersuppföljningar

	Diagnosår															
	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		Totalt	
12-månadersuppföljning	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%	Ant	%
Ja, lever vid 12 mån	48	64.9	64	70.3	72	76.6	61	82.4	75	83.3	54	60.7	58	71.6	432	72.8
Ja, död inom 12 mån	12	16.2	11	12.1	4	4.3	3	4.1	5	5.6	7	7.9	3	3.7	45	7.6
Saknas, lever vid 12 mån	14	18.9	16	17.6	18	19.1	10	13.5	10	11.1	28	31.5	20	24.7	116	19.6
Saknas, död inom 12 mån
Totalt	74	100	91	100	94	100	74	100	90	100	89	100	81	100	593	100

Tabell 21. Saknade 12-månadersuppföljningar (patienten lever vid 12 månader)

	Diagnosår							
	Antal							
Region	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Totalt
Stockholm/Gotland	9	4	3	2	1	8	7	34
Uppsala/Örebro	3	3	6
Sydöstra	2	1	5	3	2	3	.	16
Södra	4	2	6
Västra	3	11	9	5	6	10	3	47
Norra	.	.	1	.	1	.	5	7
Totalt	14	16	18	10	10	28	20	116

Uppgifterna för åren 2002 - 2006 baseras på data levererade till ROC våren 2010. Uppgifterna för åren 2007 - 2008 är hämtade ur INCA september 2010.

12-månaders uppföljning (2002 - 2006)

Tabell 22. Sjukdomsstadium ca 12 månader efter diagnos

Sjukdomsstadium	Antal	%
Kronisk fas (CP)	300	93.8
Accelererad fas (AP)	5	1.6
Blastkris (BC)	6	1.9
Uppgift saknas	9	2.8
Totalt	320	100.0

Tabell 23. Allogen stamcellstransplantation (SCT) genomförd

Genomförd	Antal	%
Ja	21	5.9
Nej	320	90.1
Uppgift saknas	14	3.9
Totalt	355	100.0

Ålder på patienter som utfört alloCST, ej utfört alloSCT respektive uppgift saknas är (median, range): 43,5 (25-63), 59 (17-99) och 76,5 (29-90).

Tabell 24. Utvärdering efter 12 månader 2002 - 2006

Exklusive patienter där syftet med behandlingen är enbart palliativt

	Antal	%	Ålder ¹
Cytogenetisk ² utvärdering utförd och rapporterad, men ej molekulärgenetik	36	13.1	58
Molekulärgenetisk ³ utvärdering utförd och rapporterad, men ej cytogenetik	78	28.5	52
Både cytogenetik och molekulärgenetik utförd och rapporterad	121	44.2	53
Varken cytogenetik eller molekulärgenetik är rapporterad	39	14.2	54
Totalt	274	100	

¹ Median
² Cytogenetik = karyotypypering och/eller FISH
³ Molekulärgenetik = qRT-PCR BCR/ABL i blod eller benmärg

Tabell 25. Cytogenetisk utvärdering, 2002 - 2006

Exklusive patienter där syftet med behandlingen är enbart palliativt

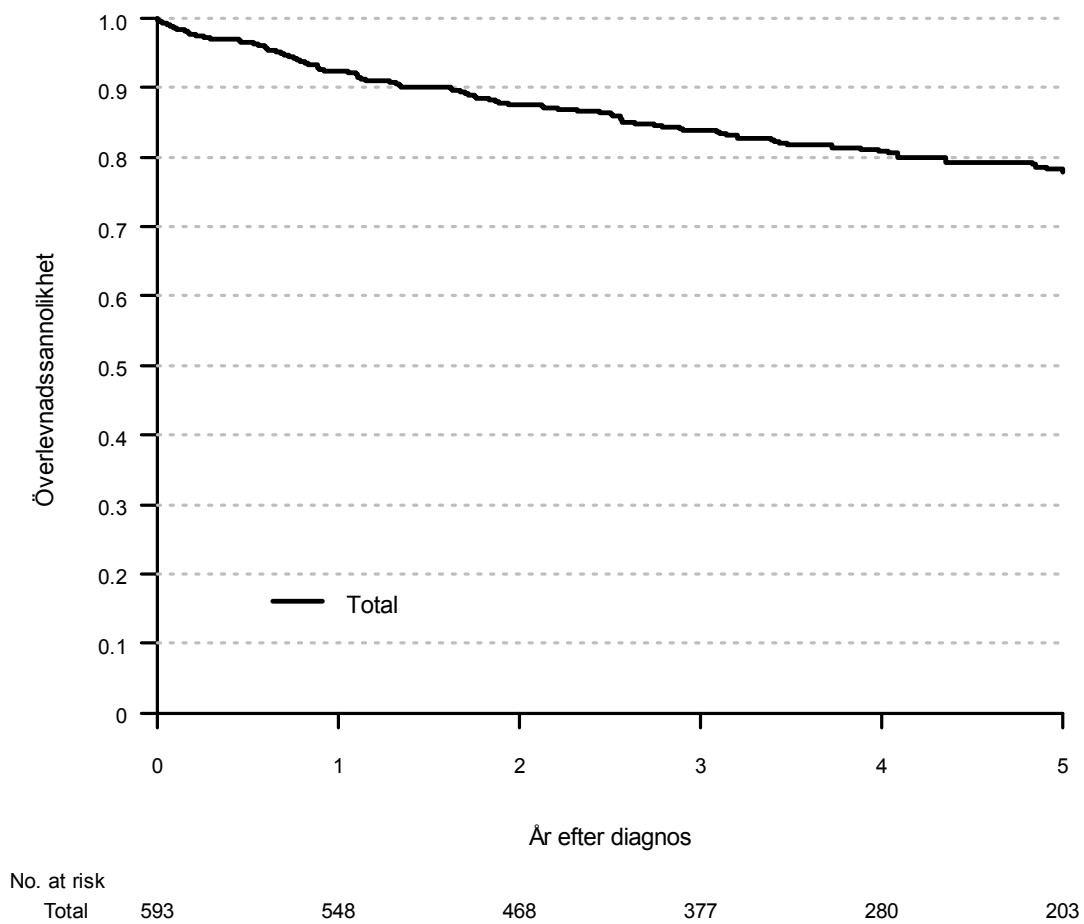
Antal Ph-postiva metafaser	Antal	%
0%	108	39.4
1 - 35%	33	12.0
36 - 65%	3	1.1
66 - 95%	5	1.8
96 - 100%	8	2.9
Ej undersökt	65	23.7
Uppgift saknas	52	19.0
Totalt	274	100.0

Tabell 26. Molekylärgenetisk utvärdering, 2002 - 2006

Exklusive patienter där syftet med behandlingen är enbart palliativt

Molekylärgenetisk respons på given behandling	Antal	%
BCR/ABL mRNA påvisbar i blod med qRT-PCR	161	58.8
BCR/ABL mRNA ej påvisbar i blod med qRT-PCR	38	13.9
Ej undersökt	64	23.4
Uppgift saknas	11	4.0
Totalt	274	100.0

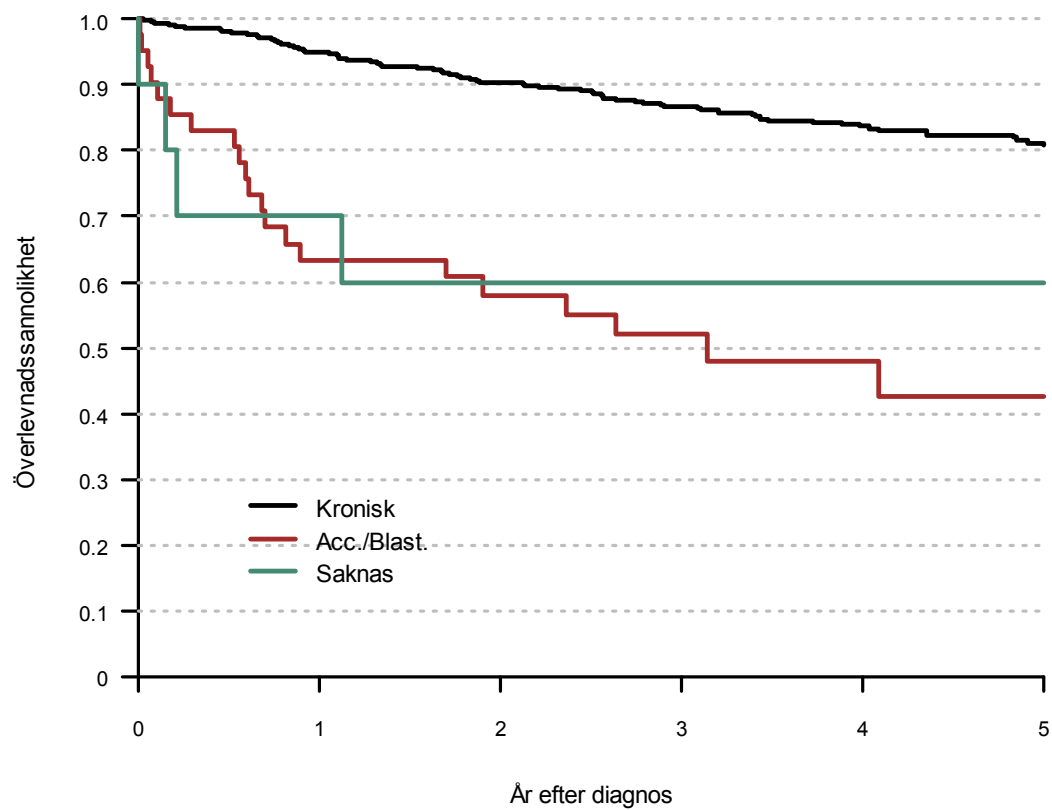
Överlevnad



Median follow-up: 3.85 years

Skattad 5-årsöverlevnad (95% CI): 77.9 (74.2,81.8)

Figur 9. Total överlevnad.



No. at risk						
Kronisk	542	515	442	356	265	194
Acc./Blast.	41	26	20	15	9	6
Saknas	10	7	6	6	6	3

Median follow-up:

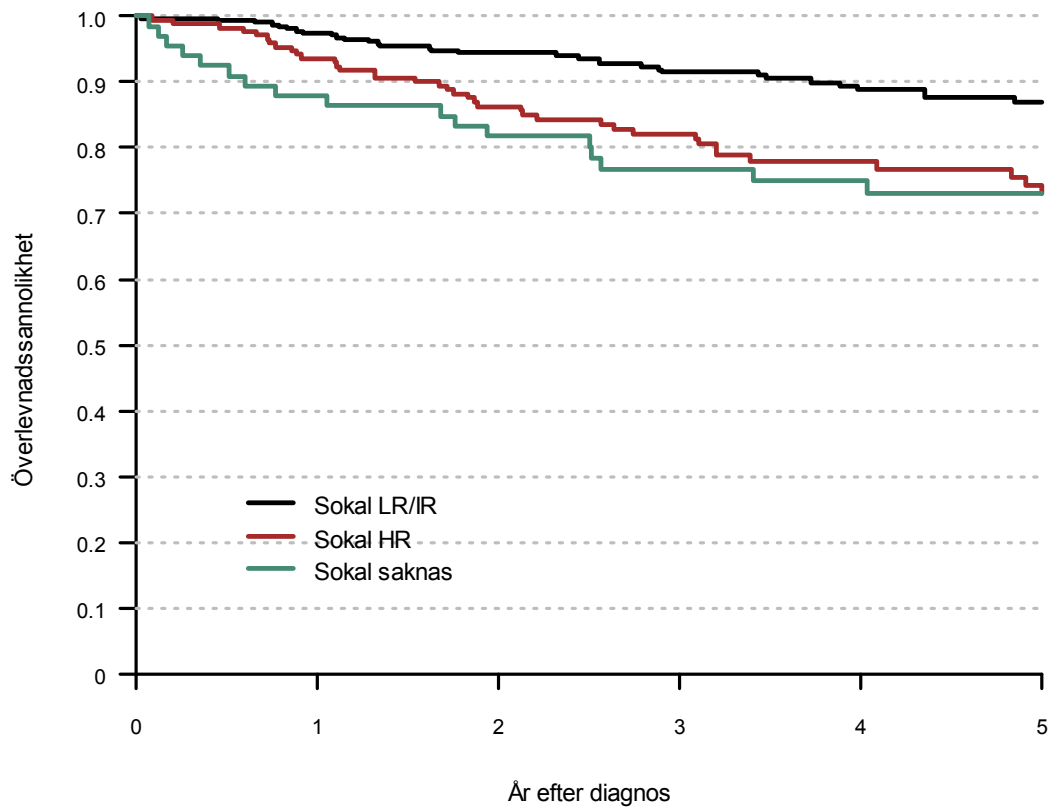
Kronisk: 3.98 years
 Acc./Blast.: 1.98 years
 Saknas: 4.61 years

Signifikant skillnad i överlevnad (log-rank test): $p < 0.001$

Skattad 5-årsöverlevnad (95% CI):

Kronisk: 80.7 (77.0,84.6)
 Acc./Blast.: 42.7 (28.3,64.5)
 Saknas: 60.0 (36.2,99.5)

Figur 10. Överlevnad per sjukdomsstadium.



No. at risk						
Sokal LR/IR	305	297	258	209	153	112
Sokal HR	171	160	133	103	74	55
Sokal saknas	66	58	51	44	38	27

Median follow-up:

Sokal LR/IR: 4.10 years

Sokal HR: 3.36 years

Saknas: 4.56 years

Signifikant skillnad i överlevnad (log-rank test): $p < 0.001$

Skattad 5-årsöverlevnad (95% CI):

Sokal LR/IR: 86.9 (82.5,91.4)

Sokal HR: 73.0 (65.5,81.2)

Saknas: 72.9 (62.7,84.9)

Figur 11. Överlevnad per Sokal score för de i kronisk fas vid diagnos.

Bilaga 1. Lista över 60 sjukhus som har rapporterat till KML-registret, med respektive inrapporterade antal nya fall

Sjukhus	Antal fall	12-månadersuppföljning	
Akademiska sjukhuset	34	33	97,1%
Alingsås lasarett	2	0	0,0%
Blekingesjukhuset Karlskrona	1	1	100,0%
Bollnäs hälsocentral	1	1	100,0%
Bollnäs sjukhus	1	1	100,0%
Borås lasarett	12	10	83,3%
Centralsjukhuset i Karlstad	14	13	92,9%
Centrallasarettet i Västerås	13	12	92,3%
Danderyds sjukhus	3	2	66,7%
Sjukhuset i Falköping	1	1	100,0%
Falu lasarett	5	5	100,0%
Gävle Sjukhus	6	5	83,3%
Halmstads Länssjukhus	7	5	71,4%
Helsingborgs lasarett	16	14	87,5%
Karolinska universitetssjukhuset - Huddinge	38	30	78,9%
Karolinska universitetssjukhuset - Solna	57	42	73,7%
Sjukhuset i Hudiksvall	2	2	100,0%
Höglandssjukhuset (Eksjö-Nässjö lasarett)	11	5	45,5%
Kalmar länssjukhus	13	12	92,3%
Karlshamns lasarett	1	1	100,0%
Centralsjukhuset Kristianstad	7	7	100,0%
Kullbergska sjukhuset	1	1	100,0%
Vårdcentralen Kungsbacka	1	0	0,0%
Kärnsjukhuset Skövde	19	8	42,1%
Sjukhuset i Lidköping	4	4	100,0%
Lindesbergs lasarett	1	1	100,0%
Ljungby lasarett	4	4	100,0%
Mora lasarett	2	2	100,0%
Motala lasarett	2	1	50,0%
Mälarsjukhuset i Eskilstuna	9	8	88,9%
Nyköpings lasarett	6	5	83,3%
Oskarshamns sjukhus	1	1	100,0%
Piteå lasarett	4	4	100,0%

Sjukhus	Antal fall	12-månadersuppföljning	
Ryhov, länssjukhuset (Jönköpings lasarett)	14	11	78,6%
S:t Görans sjukhus AB	8	3	37,5%
SU/Möndal	3	1	33,3%
Sahlgrenska Universitetssjukhuset - Östra	3	1	33,3%
Sahlgrenska Universitetssjukhuset	35	27	77,1%
Skellefteå lasarett	4	3	75,0%
Sollefteå sjukhus	4	1	25,0%
Sophiahemmet	1	0	0,0%
Sunderby sjukhus	12	10	83,3%
Sundsvalls sjukhus	9	9	100,0%
Södersjukhuset	9	7	77,8%
Trelleborgs lasarett	2	2	100,0%
Uddevalla sjukhus	20	6	30,0%
Norrlands universitetssjukhus i Umeå	16	15	93,8%
Universitetssjukhuset MAS i Malmö	23	21	91,3%
Universitetssjukhuset i Linköping	25	20	80,0%
Universitetssjukhuset i Lund	45	44	97,8%
Varbergs sjukhus	10	6	60,0%
Visby lasarett	2	0	0,0%
Vrinnevisjukhuset i Norrköping	15	15	100,0%
Värnamo sjukhus	4	4	100,0%
Västerviks sjukhus	4	4	100,0%
Växjö lasarett	4	4	100,0%
Ystads lasarett	2	2	100,0%
Sjukhuset i Ängelholm	5	5	100,0%
Universitetssjukhuset i Örebro	11	11	100,0%
Östersunds sjukhus	4	4	100,0%
Totalt	593	477	80,4%