

Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)

Årsrapport nationellt kvalitetsregister

Diagnosår: 2007–2016

Nationella kvalitetsregistret för Kronisk
Lymfatisk Leukemi (KLL)

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2019-01-11	

FÖRORD

Det svenska KLL-registret har inkluderat patienter sedan 1 januari, 2007 och i denna tredje rapport presenteras data till och med 2016-12-31 för 5328 inkluderade patienter, varav 5240 har KLL och av dessa har 1543 har blivit behandlingskrävande och har inrapporterade behandlingsformulär. Långsiktighet i rapportering och uppföljning är av stor vikt då KLL fortfarande är en kronisk sjukdom där data måste följas över lång tid för att kunna följa eventuella förändringar i till exempel överlevnad. I kontrast till långsiktigheten står den mycket snabba utvecklingen vad gäller diagnostik, prognostisering samt inte minst behandling av KLL under de senaste åren, en utveckling som av allt att döma också fortsätter. Detta innebär att Nationella vårdprogram och klinisk praxis till stora delar har förändrats vid flera tillfällen under hela tidsperioden som rapporten täcker, vilket är viktigt att ha i åtanke vid läsning och tolkning av resultaten.

I de två tidigare rapporterna presenterades stora mängder data från registret. Sedan rapport nr. 2, 2016 har nu online-mallar införts som möjliggör för inrapportörer att direkt kunna ta ut data ur registret för eget sjukhus, region samt riket. Dessa mallar är användbara idag, men ännu inte färdigutvecklade, och det slutliga målet är att dessa till stor del ska ersätta registerrapporterna.

Med detta som bakgrund har denna rapport renodlats mer än tidigare och vi försöker presentera de data som är av störst intresse vad gäller utredningsmönster, behandlingsmönster och överlevnad. Både med inriktning på jämförelser över tid men också mellan sjukvårdsregioner.

På grund av eftersläpning i rapportering samt behov av noggranna analyser av speciellt överlevnadsdata publiceras rapporten senare än planerat (ursprunglig plan var januari 2018).

Som för alla register är eftersläpningen av inrapportering ett problem. Därför kan inte tillförlitliga data avseende nya behandlingar (B-cellsreceptorhämmare och bcl2-hämmare) presenteras ännu. Inte heller är tiden mogen att presentera data vad gäller typ av recidivbehandling och remissionsduration efter primärbehandling, som ju är data vi kommer att ha framgent efter införandet av registrering av första recidivbehandling som genomfördes 2015. För att ytterligare förbättra data vad gäller speciellt recidivbehandling så pågår förbättrings- och utvecklingsarbete av uppföljningsblanketter, främst för att kunna få en så bra uppföljning som möjligt vad gäller nya behandlingar. De nya blanketterna planeras införas tidigt 2019.

Uppsala 2019-01-11

Mattias Mattsson
Registerhållare

Innehåll

FÖRORD.....	3
KAPITEL 1.....	6
Inledning.....	6
1.1. Sammanfattning.....	6
1.2. Bakgrund och historik.....	9
1.3. Inrapporterande enheter	9
1.4. Organisation och nationell styrgrupp.....	11
KAPITEL 2.....	12
Datakvalitet.....	12
2.1. Inklusionskriterier för registrering	12
2.2. Täckningsgrader och totalt antal inrapporterade fall.....	13
2.3. Förklaring av begrepp och förkortningar.....	14
KAPITEL 3.....	15
Epidemiologi.....	15
3.1. Populationsdata	15
Incidens 15	
3.2. Ålder vid diagnos	16
3.3. Könsfördelning.....	17
KAPITEL 4.....	18
Vårdprocess och standardiserade vårdförlopp.....	18
4.1. Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	18
KAPITEL 5.....	19
Utredning/diagnostik	19
5.1. Diagnostik	19
5.2. Diagnostisk metod	19
KAPITEL 6.....	20
Patient- och sjukdomskaraktäristika vid diagnos och inför behandling	20
6.1. Performance status enligt WHO vid diagnos	20
6.2. Lymfocytantal vid diagnos.....	21
6.3. Stadium vid diagnos enligt Rai och Binet	22
6.4. Övrig utredning vid diagnos.....	23

6.5.	<i>Transformation</i>	24
KAPITEL 7		25
	Patientkaraktistika och utredning inför behandling	25
7.1.	<i>Stadium vid behandlingsstart, enligt Rai och Binet</i>	25
7.2.	<i>FISH</i>	26
7.3.	<i>IGHV-mutation</i>	31
KAPITEL 8		32
	Behandling	32
8.1.	<i>Behandlingskrävande sjukdom vid diagnos</i>	32
8.2.	<i>Tid från diagnos till beslut om behandling</i>	35
8.3.	<i>PRIMÄRBehandling med cytostatika och/eller antikroppar</i>	37
8.4.	<i>Ålder vid behandlingsstart</i>	37
8.5.	<i>Fördelningen av olika behandlingar mellan regioner</i>	39
KAPITEL 9		41
	Respons och responsbedömning.....	41
9.1.	<i>Utvärderingsmetod för respons</i>	41
9.2.	<i>Respons</i>	42
KAPITEL 10		43
	Överlevnad	43
10.1.	<i>Överlevnad efter start av behandling</i>	45
10.2.	<i>Överlevnad fördelat på kön</i>	47
10.3.	<i>Överlevnad fördelat på stadium vid diagnos</i>	49
10.4.	<i>Överlevnad fördelat på ålder</i>	51
10.5.	<i>Överlevnad uppdelad på ålder ≥ 65 år eller < 65 år vid start av behandling</i>	53
10.6.	<i>Överlevnad uppdelad per sjukvårdsregion</i>	55
10.7.	<i>Överlevnad baserat på behandling</i>	60
	Slutsatser och fortsatt utvecklingsarbete.....	62
11.1.	<i>Utvecklingspunkter</i>	62
11.2.	<i>Fokusområde och mål för förbättringsarbete</i>	63
KAPITEL 12		64
	Referenser.....	64
BILAGA		65
	Appendix	65

KAPITEL 1

Inledning

1.1. SAMMANFATTNING

Svenska KLL-registret redovisar mellan 2007 och 2016 data för 5240 patienter med KLL (ej inräknat de fåtaliga patienter med T-PLL och B-PLL som också registreras) med en i förhållande till Cancerregistret god täckningsgrad som uppnår kvalitetsmålet >95 %, men med viss eftersläpning i tid. KLL är, som tidigare känt, den vanligaste leukemin i Sverige med i rapporten redovisad årlig incidens på cirka 500 fall/år (5,5 fall/100 000 invånare och år) där ingen förändring av incidensen ses över tid. Prevalensen av KLL i Sverige (och andra länder) är idag okänd.

KLL är, i likhet med de flesta blodmaligniteter, en sjukdom som drabbar företrädesvis äldre personer med, vid diagnos, en medianålder på 72 år och medelålder som är 71 år. 27 % av patienterna är dock <65 år vid diagnos. Sjukdomen är vanligare hos män än hos kvinnor med en könsfördelning 1,6:1.

Sjukdomen diagnostiseras hos majoriteten av patienterna i tidigt stadium. 68 % av patienterna klassificeras i stadium Binet A och 76 % stadium Rai 0–I vid diagnos. Att medianvärde för lymfocytnivå vid diagnos är $17 \times 10^9/L$ visar också att sjukdomen diagnostiseras tidigt i de flesta fall. Någon förändring över tid av detta ses inte vilket talar för att KLL-patienter inte diagnostiseras tidigare i förloppet i dagsläget jämfört med för 10 år sedan.

Av de 5240 patienterna med KLL hade 728 (14 %) behov av behandling redan vid diagnos. Totalt finns 1543 primärbehandlingsformulär inrapporterade.

Av stor vikt för val av behandling är värdering om det föreligger defekt i p53-genen eller ej. Under perioden 2007–2016 har rekommendationerna avseende analys av eventuellt förekommande deletion 17p med FISH ändrats och analysen rekommenderas nu att genomföras i alla fall före både primär- och recidivbehandling. Under hela perioden har FISH utförts hos 60 % av patienterna innan start av behandling, med en successiv ökning av andelen där FISH genomförs till 69 % för åren 2014–2015. Vad gäller analys av cytogenetiska avvikelser med FISH innan start av behandling förelåg tidigare betydande regionala skillnader över landet, som dock successivt har minskat över tid. Hos de 915 patienter där FISH utförts hittades deletion 17p hos 13 %, vilket är en anmärkningsvärt hög siffra hos tidigare obehandlade patienter. Man har i andra material rapporterat cirka 5 % med deletion 17p inför primärbehandling.

Analys av eventuell p53-defekt innan start av behandling används som kvalitetsindikator där målvärde är satt till >90 % av patienterna. Att siffran i denna rapport är så pass låg beror sannolikt till stor del på att rekommendationerna och användningen av FISH har förändrats avsevärt under observationstiden.

Eftersom så få patienter har behandlingsbehov vid diagnos är inte tid från diagnos till behandling ett bra kvalitetsmått. Som kvalitetsindikator används istället tiden från diagnos till beslut om behandling eller aktiv expektans. Målvärde under aktuell period har satts till att beslut ska ha fattats inom 28 dagar hos minst 80 % av patienterna. Under perioden har detta mål nåtts hos 68 % av patienterna utan större förändringar över tid eller geografiskt.

Vid analys av behandlingsval (första linjens behandling) ses trender överensstämmande med tillkomst av nya studiedata och därav ändrade rekommendationer i Nationella vårdprogram under perioden. Klorambucil har använts i relativt stor utsträckning, främst hos äldre (medelålder 79 år) men med en tydlig minskning av andelen patienter från 52 % år 2007 till 17 % år 2015 och 7 % av de rapporterade 2016. Detta i linje med intentionerna i Nationella rekommendationer där vi idag ser Klorambucil ensamt som ett behandlingsalternativ till ett fåtal patienter. Användningen av FCR (Fludarabin+Cyklofosfamid+Rituximab) har successivt ökat och ges nu till cirka 26 % av patienterna, med en medelålder på 63 år. De senaste åren ses också en successiv ökning av behandling med BR (Bendamustin+Rituximab) med medelålder 71 år vid behandlingsstart och där denna behandling fyller en plats som ersättare för FCR men kanske främst Klorambucil. Användningen av CHOP och Fludarabin som singelbehandling är låg vilket är i linje med rekommendationer. Tillkomsten av nya preparat (B-cellsreceptorhämmare, bcl2-hämmare och nya antikroppar) har kommit sent och användandet av dessa rapporteras inte här. Tidsmässigt har förändringar i behandlingsmönster varit snabba och generella över landet efter publikation av nya data och förändrade nationella riktlinjer.

KLL ses ofta som en indolent sjukdom, vilket det för många patienter också är. De patienter där det föreligger behandlingsbehov, vare sig det är vid diagnos eller senare under förloppet, har dock en signifikant förkortad överlevnad jämfört med personer i samma åldersgrupp. Speciellt är detta tydligt för äldre patienter (≥ 65 år) och visar att det föreligger ett stort behov av nya behandlingar med bättre effekt och mindre toxicitet.

Den relativa 5-årsöverlevnaden för alla patienter med KLL < 65 år är 92 % medan den för gruppen ≥ 65 år är 77 %. För de patienter där det föreligger behandlingsbehov är den relativa 5-årsöverlevnaden från start av behandling för de < 65 år 80 % och för de ≥ 65 år endast 52 %.

Det föreligger även en skillnad i överlevnad mellan könen där kvinnor har en relativ 5-årsöverlevnad på 84 % medan den för män är 79 %. Orsaken till detta är okänd.

Vid undersökning av överlevnad beroende på behandlingsval ses stora skillnader mellan grupperna som behandlats med Klorambucil, FC och FCR (BR ej redovisat på grund av kort uppföljning). Några jämförelser mellan de olika behandlingarnas effektivitet går dock inte att göra baserat på dessa data då grupperna skiljer sig markant från varandra vad gäller bland annat ålder och sannolikt en mängd andra variabler (till exempel annan sjuklighet).

Vid jämförelse av överlevnad mellan olika sjukvårdsregioner ses skillnader vad gäller både observerad och relativ överlevnad som är signifikanta, främst vid jämförelse mellan de två regioner som har störst skillnad i överlevnad. Viktigt är dock att vi vid analys av både observerad och relativ överlevnad efter start av behandling inte ser några signifikanta skillnader mellan de olika regionerna vad gäller 3- och 5-årsöverlevnad. Vad gäller användning av FISH före behandlingsstart ses skillnader mellan olika regioner, men inte med ett tydligt samband med överlevnad. Inte heller ses några signifikanta skillnader i användningen av olika behandlingar (t.ex Klorambucil vs. FCR) mellan regionerna, men detta gäller endast primärbehandling som är det som kunnat analyseras. Stockholm-Gotland har en något yngre patientpopulation med fler kvinnor än män jämfört andra regioner, även om skillnaderna även där är relativt små.

Förklaringen till den skillnad även i relativ överlevnad som ses är alltså inte klarlagd, men att notera är att de två regioner som skiljer sig från de övriga är de med lägst täckningsgrad, mest eftersläpning i rapporteringen och lägre rapporterad incidens jämfört övriga regioner och därför totalt sett mest osäkra data. Ett viktigt framtida arbete blir att följa data på överlevnad framöver och om möjligt genomföra djupanalyser vari skillnaderna kan bestå.

Den sammanfattande tolkningen av rapporten är att följsamhet till Nationella vårdprogram [1] och nya studiedata verkar vara god. Användningen av FISH ökar men är även under senare år lägre än målvärdet 90 % (vilket kan diskuteras vara lågt satt) och bör följas upp fortsättningsvis, då det dels föreligger betydande regionala skillnader, dels för att ökad användning av genetiska analyser bör eftersträvas beroende på deras starka prediktiva värde.

Vad gäller behandlingsval så visar rapporten att man förefaller följa utvecklingen av nya publicerade data och omarbetade Nationella vårdprogram med förändring av hur man använder de behandlingar som beskrivs ovan. Användningen av Klorambucil som singelbehandling minskar snabbt vilket är i linje med nya data vad gäller behandlingsval hos äldre och de med hög samsjuklighet där nya, mer tolerabla, men ändå effektiva behandlingar eftersträvas.

Kvalitetsindikatorn, tid från diagnos till behandlingsbeslut, är ≤ 28 dagar hos 68 % av patienterna (målvärde 80 %), vilket kan förklaras med att man kan behöva observationstid innan detta beslut fattas.

Överlevnadsdata visar tydligt att det fortfarande finns ett stort behov av förbättring främst vad gäller behandlingen av patienter i högre åldersgrupper, som också utgör en stor del av KLL-patienterna.

Skillnader i totalöverlevnad ses mellan olika regioner, men det ses ingen skillnad i överlevnad efter start av behandling mellan regionerna. Dessa skillnader kan inte heller förklaras av andra inrapporterade data och behöver följas upp och analyseras närmare.

Gällande framtida utvecklingsområden så har i registret från och med 1 januari 2015 införts en blankett för recidivbehandling, vilket kommer att möjliggöra analys av tiden till relaps efter primärbehandling. Då det rör sig om en kronisk ofta indolent sjukdom så finns inte representativa data att presentera ännu.

Registret anpassas för närvarande till tillkomsten av nya behandlingar (B-cellsreceptorhämmare och bcl2-hämmare). Dessa ges som kontinuerlig behandling (åtminstone i dagsläget) vilket inte tidigare behandlingar gjorts, vilket innebär att rapporteringsblanketterna nu omarbetas.

Svenska KLL-gruppen har byggt upp en nationell biobank för KLL som startade provmottagning maj 2014. I biobanken omhändertas prover från KLL-patienter inför behandlingsstart, vid relaps med progressiv sjukdom samt inför recidivbehandling. För att kunna få ut så stor nytta som möjligt av detta så pågår arbete med att samordna biobanken och INCA så att kliniska data och patientprover är så kompletta och tillgängliga som möjligt.

Forskning utgående från registret och med stöd från svenska KLL-gruppen har skett i den så kallade INCA-studien där man retrospektivt har gått igenom data på alla behandlade patienter i INCA och kompletterat dessa för att kunna analysera progressionsfri överlevnad samt tid till nästa behandling. Man har också analyserat dessa data vad gäller eventuella regionala skillnader och skillnader beroende på vårdnivå. En första presentation av denna studie gavs på ASH 2017 och studien är accepterad för publikation i Haematologica.

En annan pågående studie baserad på registerdata, är den studie som syftar till att studera utvecklingen över tid av KLL-sjukdomens prevalens, aktuell prevalens samt att kalkylera

estimerad kommande prevalens utifrån olika scenarier, vilket kan ha stort hälsoekonomiskt intresse. De första data från denna studie kommer att presenteras på ASH-mötet december 2018.

1.2. BAKGRUND OCH HISTORIK

Svenska KLL-registret initierades av Svenska KLL gruppen, en nationell samarbetsgrupp bildad 2004 som diagnosgrupp i SFHEM (Svensk förening för Hematologi) med vald representation från alla sjukvårdsregioner samt forskningsrepresentation.

Registrering av KLL hade tidigare gjorts i cancerregistret sedan 1958 och i det svenska lymfomregistret sedan år 2000. I dessa register var dock sjukdomsspecifika data för KLL otillräckliga. Med bakgrund i detta skapades ett separat register för KLL som ett delregister i blodcancerregistret, vilket implementerades i januari 2007. Elektronisk registrering påbörjades successivt under år 2007.

KLL-registret utvecklades tillsammans med Regionalt cancercentrum (tidigare Onkologiskt Centrum) i Stockholm-Gotlandregionen och ingår i den webbaserade INCA-databasen (informationsnätverk i cancervård) (<https://rcc.incanet.se>).

Diagnostiska metoder, klinisk stadiindelning och prognostiska markörer, samt typ av primärbehandling och svar på denna registrerades från start.

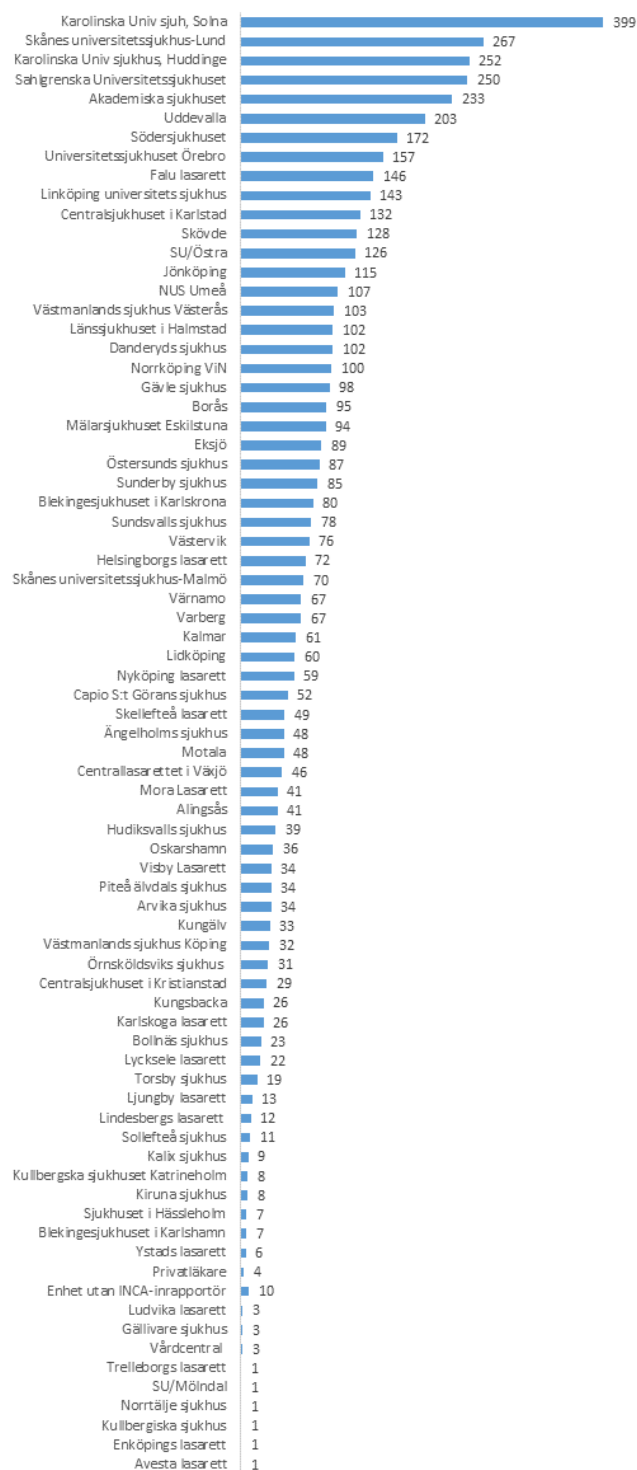
Från och med januari 2015 har registreringen utökats med att inkludera även recidivbehandling.

Parallellt med starten av KLL-registret inledde Svenska KLL-gruppen utarbetande av Nationella vårdprogram för KLL där de första publicerades 2006-06-01. Dessa har sedan regelbundet uppdaterats minst vartannat år [1].

1.3. INRAPPORTERANDE ENHETER

KLL är en sjukdom som utreds och handläggs på en stor mängd enheter i landet, från vårdcentral till universitetsklinik. Under 2007–2016 finns rapporterat patienter från totalt 73 namngivna enheter samt därutöver 17 patienter inrapporterade från vårdcentral, privatläkare etc. som inte är anslutna till INCA.

Figur 1. Antal inrapporterade KLL-patienter per anmälade sjukhus/vårdenhet, 2007–2016.



1.4. ORGANISATION OCH NATIONELL STYRGRUPP

Registerhållare

Mattias Mattsson, Hematologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Norra regionen

Birgitta Lauri, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå

Uppsala/Örebroregionen

Mattias Mattsson, Hematologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Stockholm Gotlandregionen

Lotta Hansson, Hematologiskt centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sydöstra regionen

Kourosh Lotfi, Hematologiska kliniken, Linköpings Universitetssjukhus

Västra regionen

Herman Nilsson-Ehle, Sektionen för hematologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Södra regionen

Karin Karlsson, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Stödteam från Regionalt cancercentrum (RCC) Stockholm Gotland

Marie Abrahamsson, utvecklingssjuksköterska

Fereshte Ebrahim, statistiker

Karin Engström, registeradministratör

Lena Grönlund, registerproduktägare

Ann-Sofi Oddestad, vårdprogramsekreterare

KAPITEL 2

Datakvalitet

2.1. INKLUSIONSKRITERIER FÖR REGISTRERING

- Nydiagnostiserade vuxna patienter (≥ 18 år) med kronisk lymfatisk leukemi
- Patienten ska vara mantalsskriven i Sverige vid diagnos för att kunna registreras
- Patienten ska vara informerad om att uppgifter lagras i dataregister, men skriftligt samtycke krävs inte.

För att en diagnos ska kunna registreras i Blodcancerregistret och ingå i Socialstyrelsens cancerstatistik krävs en anmälan av ansvarig kliniker. Då diagnos ställs vid en laborativ undersökning skickas canceranmälan från patolog/cytolog eller annan laboratorieläkare. För diagnosen KLL krävs att patienten har klonala B-lymfocyter $\geq 5 \times 10^9/L$. Information om detta finns inte alltid hos diagnostiker varför anmälan från ansvarig kliniker alltid krävs för att konfirmera diagnosen.

Täckningsgraden i KLL-registret utgör antalet anmälningar från ansvariga kliniker i relation till anmälningar till Cancerregistret från patolog eller annan laboratorieläkare. För sjukdomar såsom KLL kan i vissa fall diagnos ställas utan patologiundersökning och det finns då risk för underrapportering då RCC inte får kännedom om dessa och då inte heller kan skicka påminnelser till kliniken. Alla kliniker som sköter KLL-patienter bör därför alltid själva skicka diagnosanmälan till KLL-registret. Denna gäller också som en anmälan till Cancerregistret. Registrets täckningsgrad kontrolleras regelbundet av RCC genom avstämning mot Cancerregistret.

En felkälla i både Cancerregistret och KLL-registret kan vara att vissa patienter (speciellt äldre) med lymfocytos inte utreds och att diagnos inte ställs. Hur stort detta mörkertal är finns inga uppgifter om.

Under 2012 genomfördes på initiativ av svenska KLL-gruppen en punktvalidering av registret där inga större systematiska fel kunde påvisas men som ledde till mindre korrigeringar av inrapporteringsmallar. Den genomförda "INCA-studien" innebär en djupare genomgång av journaldata på alla patienter med behandlingsbehov. Detta innebär att ansvariga i projektet också har haft möjlighet att korrigera eventuella felaktigheter i materialet vilket i sig också innebär en kvalitetssäkring av data.

2.2. TÄCKNINGSGRADER OCH TOTALT ANTAL INRAPPORTERADE FALL

Totalt är täckningsgraden för KLL i relation till Cancerregistret god, men eftersläpningen över tid är fortfarande ett problem. Variationen i rapporteringshastighet är också relativt stor mellan olika sjukvårdsregioner.

Täckningsgrader i förhållande till Cancerregistret per region och år. Datauttag 2017-09-07.

Tabell 1 a. Täckningsgrader i procent i förhållande till Cancerregistret per region. Datauttag 2017-09-07.

Årtal	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Nationell täckningsgrad
2007	95,9	98,4	100,0	98,9	100,0	100,0	99,0
2008	92,9	98,5	100,0	100,0	100,0	100,0	99,0
2009	97,7	98,1	100,0	98,8	98,9	100,0	99,0
2010	96,4	100,0	100,0	97,1	98,9	100,0	99,0
2011	93,0	97,1	100,0	97,1	99,1	100,0	98,0
2012	98,1	96,6	100,0	98,8	100,0	100,0	99,0
2013	91,1	94,8	100,0	82,2	98,8	98,4	97,0
2014	85,4	95,2	100,0	69,6	97,5	98,6	96,1
2015	80,8	91,5	98,9	51,2	98,4	93,4	93,7
2016	52,9	79,3	92,9	41,0	81,4	77,8	79,5

Tabell 1 b. Antal inrapporterade fall per region.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt antal fall
Totalt	1012	1268	742	730	1051	525	5328



2.3. FÖRKLARING AV BEGREPP OCH FÖRKORTNINGAR

A	Alemtuzumab
AIHA	Autoimmun hemolytisk anemi
B	Bendamustin
BR	Kombination bendamustin och rituximab
CHOP	Cytostatikakombination cyklofosfamid, adriamycin, oncovin och prednisolon
COP	Cytostatikakombination cyklofosfamid, oncovin, prednisolon
CR	Komplett remission
CR _i	Komplett remission med kvarstående cytopeni
DAT	Direkt antiglobulintest
F	Fludarabin
FC	Cytostatikakombination fludarabin och cyklofosfamid
FCR	Cytostatika- och antikropps-kombination fludarabin, cyklofosfamid och rituximab
FISH	Fluorescens in situ hybridisering
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable
INCA	Informationsnätverk i cancervård
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
KR	Klorambucil och Rituximab
MBL	Monoklonal B-cell lymfocytos
MRD	Minimal residual disease
OR	Overall response
OS	Overall survival
p53	Protein 53 kilodaltons in size
PD	Progressive disease
PFS	Progressions free survival
PLL	Prolymfocyt-leukemi
PR	Partiell remission
R	Rituximab
RCC	Regionalt cancercentrum
RS	Relative survival
SD	Stable disease
SFHEM	Svensk förening för hematologi
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SmIg	Surface membrane immunoglobuline

KAPITEL 3

Epidemiologi

Tidigare data från Svenska KLL-registret visar att patienter med behandlingsbehov vid diagnos, trots införande av nya behandlingar, har en markant sämre överlevnad jämfört med normalbefolkningen. Detta gäller speciellt äldre patienter. Nya behandlingar med bättre effekt och tolerabilitet är därför önskvärda, och utvecklingen inom området är snabb.

Då en signifikant andel av KLL patienterna (86 %) inte är behandlingskrävande vid diagnos är det också önskvärt att utveckla så starka prognostiska verktyg som möjligt för att värdera risken för progress till behandlingskrävande sjukdom, vilket sker hos cirka 50–60 % av alla patienter någon gång under förloppet.

3.1. POPULATIONSDATA

Incidens

Den årliga incidensen av KLL under perioden 2007–2016 ligger stabilt över tid. Om man räknar bort de relativt små grupperna med B-PLL, T-PLL och PLL UNS så är den årliga incidensen av KLL cirka 500 fall/år i Sverige (tabell 2).

Incidensen per 100 000 invånare är 5,5 fall/år med lägre siffror för Stockholm-Gotland och Södra sjukvårdsregionen.

Tabell 2. Diagnos enligt WHO, diagnosår 2007–2016.

Diagnos enligt WHO	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
B-prolymfocyt-leukemi	4	3	1	1	1	1	0	2	4	1	18
KLL	503	513	527	536	536	508	490	563	566	498	5240
Prolymfocyt-leukemi, UNS	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	4
T-prolymfocyt-leukemi	7	5	8	4	6	11	4	8	7	4	64
Uppgift saknas	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Totalt	514	522	536	543	543	520	494	574	578	504	5328

Resterande del av rapporten redovisar statistik för KLL, B-cellstyp och KLL UNS (antal=5240).

Prolymfocyt leukemierna utgör endast 1,6 % av det totala materialet. Mellan 2007 och 2016 har inrapporterats totalt 64 fall av T-PLL, 18 fall av B-PLL och 4 fall av PLL UNS. Dessa sjukdomar är distinkta sjukdomsentiteter med klinisk bild, utredning, diagnostik samt behandling som är helt skild från B-KLL. På grund av detta redovisas inte data från dessa sjukdomar i resten av rapporten. Då sjukdomsentiteten T-KLL är avskaffad sedan 2008 så finns idag enbart B-KLL som KLL-diagnos. I resten av dokumentet används därför KLL synonymt med B-KLL.

På grund av eftersläpning i inrapporteringen med lägre täckningsgrad år 2015 och 2016 (94 % respektive 80 %) så är incidenssiffrorna för dessa år osäkra och i realiteten sannolikt högre.

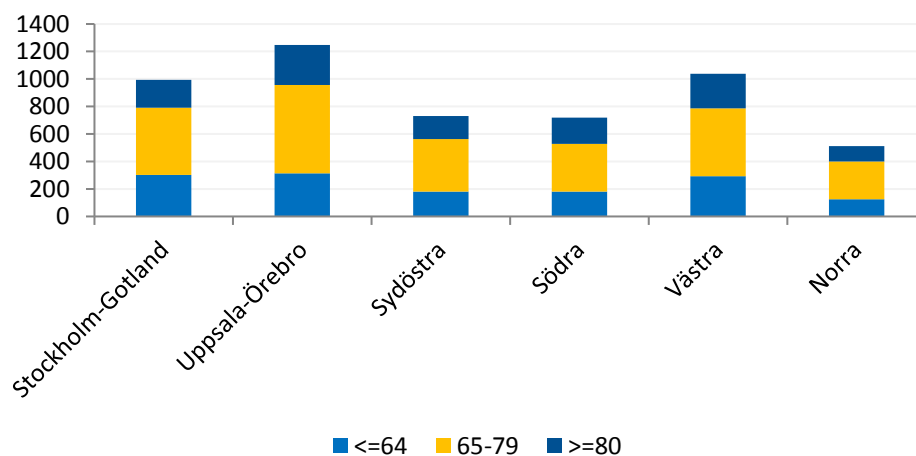
3.2. ÅLDER VID DIAGNOS

I registret är för hela landet under rapportperioden medianålder 72 år och medelålder 71 år vid diagnos av KLL, vilket är i nivå med tidigare rapporterade data från Sverige och utomlands.

Tabell 3. Ålder vid diagnos totalt och per region, hela perioden 2007–2016.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	31	32	36	23	32	28	23
Max	97	96	97	95	102	97	102
Median	70	72	72	72	72	72	72
Antal	993	1247	730	719	1039	512	5240

Figur 2. Ålder vid diagnos fördelat per region 2007–2016 (antal fall).



Tabell 4. Ålder vid diagnos fördelat per region 2007–2016.

Ålder	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
≤64	301	313	181	182	294	125	1396
%	30	25	25	25	28	24	27
≥65	692	934	549	537	745	387	3844
%	70	75	75	75	72	76	73
Total	993	1247	730	719	1039	512	5240
%	100	100	100	100	100	100	100

Redovisning av andelen patienter över respektive under 65 års ålder görs eftersom Nationella vårdprogram vid rapportens skrivande rekommenderar olika behandlingsstrategier hos de som är yngre eller äldre än 65 år (utan p53-defekt), där dock absolut åldersgräns inte tillämpas, utan stor hänsyn ska tas till samsjuklighet. Detta är baserat på studier som visar på ökad toxicitet av behandlingar vid stigande ålder som minskar den totala nyttan av mer intensiv behandling hos äldre patienter [2].

Totalt är det cirka 27 % av patienterna som är <65 år vilken är den ungefärliga ålder upp till vilken mest intensiv kemoimmunoterapi (FCR) rekommenderas i dagsläget.

3.3. KÖNSFÖRDELNING

KLL är en sjukdom som av okända orsaker är vanligare hos män än hos kvinnor. I registret utgör män 62 % och kvinnor 38 % av patienterna 2007–2016 vilket är oförändrad fördelning jämfört med tidigare rapporterade data med ett könsförhållande på 1,6:1.

Tabell 5. Könsfördelning per region 2007–2016.

Kön	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Man	571	775	476	459	638	307	3226
%	58	62	65	64	61	60	62
Kvinna	422	472	254	260	401	205	2014
%	43	38	35	36	39	40	38
Total	993	1247	730	719	1039	512	5240
%	100	100	100	100	100	100	100



KAPITEL 4

Vårdprocess och standardiserade vårdförlopp

Sedan december 2016 finns för KLL ett standardiserat vårdförlopp (SVF) med ingång vid välgrundad misstanke som är gemensamt för KLL och lymfom.

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- en eller flera förstorade lymfkörtlar, minst 1,5 cm i största diameter vid klinisk undersökning, utan annan förklaring*
- palpabel mjälte, utan annan förklaring
- lymfocytos i differentialräkning ($>10 \times 10^9/L$)
- misstanke om lymfom vid bilddiagnostik i samband med annan utredning
- misstanke om lymfom vid biopsi i samband med annan utredning.

*Lymfkörtelförstoring inom huvud-halsområdet ska handläggas inom standardiserat vårdförlopp för huvud-halscancer om inte patienten samtidigt har lymfocytos $>10 \times 10^9/L$.

Ledtider för KLL i SVF KLL-lymfom är;

- Tid från välgrundad misstanke till start av första behandling – 22 kalenderdagar
- Tid från välgrundad misstanke till beslut om aktiv exspektans – 16 kalenderdagar.

Det senare målet skiljer sig alltså från tidigare kvalitetsindikator för beslut om aktiv exspektans (se nedan).

4.1. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

De kvalitetsindikatorer som följs för KLL-patienter i registret är:

- Täckningsgrad i förhållande till Cancerregistret. Målvärde $>95\%$.
- Andel patienter registrerade i INCA inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. Målvärde $>70\%$ respektive över $>95\%$.
- Andel patienter undersökta med avseende på p53-defekt inför start av primär behandling. Målvärde $>90\%$.
- Tid från diagnos till beslut om behandling/exspektans högst 22 dagar. Målvärde $>80\%$.

KAPITEL 5

Utredning/diagnostik

5.1. DIAGNOSTIK

Diagnostik av KLL kan göras enkelt med morfologisk och flödescytometrisk undersökning av blod. Benmärgsprov krävs inte för diagnos men rekommenderas vid behandlingsstart eller anemi/trombocytopeni av oklar orsak. Diagnosen kan också ställas med hjälp av immunhistokemisk undersökning av benmärgsbiposi och/eller lymfkörtel [3].

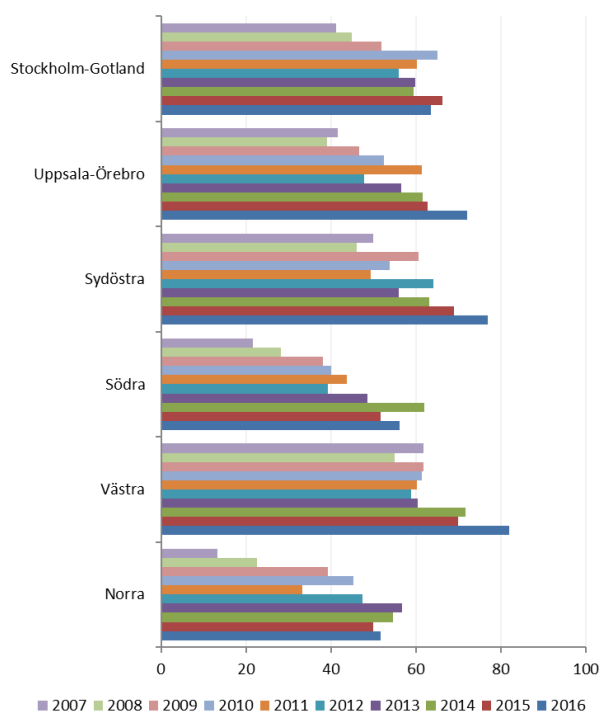
Oavsett metod så måste patienten ha klonala B-lymfocyter i blod $\geq 5 \times 10^9/L$.

Över tidsperioden 2007–2016 ses en successiv ökning av antalet patienter där diagnosen ställs med enbart blodprov. Motsvarande så har andelen benmärgsprov med flödescytometri minskat som diagnosmetod hos patienter utan behandlingsbehov. Detta tyder på ökad kunskap om att blodprov räcker för diagnos vilket också förts fram i det Nationella vårdprogrammet.

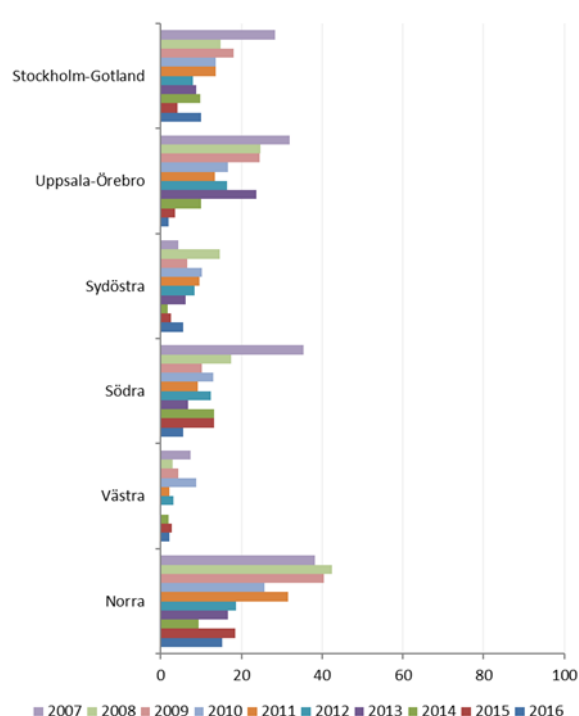
Regionala skillnader i fördelningen av användandet av blodprov eller benmärgsprov för diagnostik ses, där dock skillnaderna över tid minskar och diagnosmetodikerna blir alltmer enhetliga över landet.

5.2. DIAGNOSTISK METOD

Figur 3. Endast blodprov med flödescytometri (bland behandlingskrävande och icke behandlingskrävande patienter).



Figur 4. Endast benmärgsprov bland icke behandlingskrävande patienter vid diagnos.



KAPITEL 6

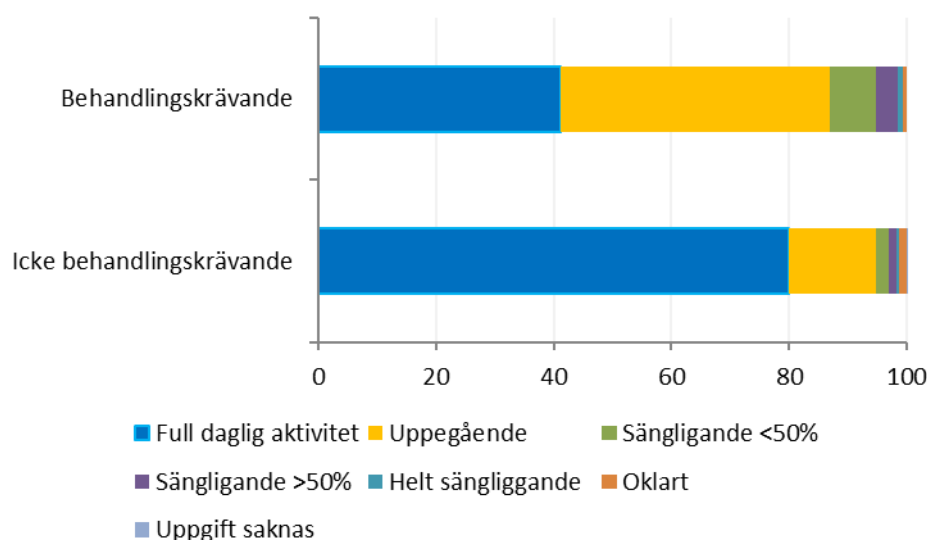
Patient- och sjukdomskaraktäristika vid diagnos och inför behandling

6.1. PERFORMANCE STATUS ENLIGT WHO VID DIAGNOS

Rapporterade data visar att performance status mätt enligt WHO-gradering vid diagnos är relativt gott även hos patienter där behandlingsbehov föreligger (87 % WHO performance status 0 eller 1) samt, mer förväntat, hos gruppen utan behandlingsbehov (95 % WHO performance status 0 eller 1).

Detta säger i sig ingenting om till exempel möjligheterna att tolerera behandling vilket även påverkas av andra faktorer såsom ålder, njurfunktion, immundefekt med mera, men dessa data kan vara av värde när man relaterar till behandlingsval samt observerad och relativ överlevnad.

Figur 5. Performance status bland behandlingskrävande/icke behandlingskrävande patienter vid diagnos.



6.2. LYMFOCYTANTAL VID DIAGNOS

KLL är en sjukdom som karakteriseras av lymfocytos, där diagnosen kräver $\geq 5 \times 10^9$ klonala B-lymfocyter.

Klonala B-lymfocyter $\geq 5 \times 10^9$ /L är ett diagnoskriterium men under registrets första år var rapporteringsgraden vad gäller detta låg. De senaste åren rapporteras dock detta hos i princip alla patienter (>99 % 2015–2016).

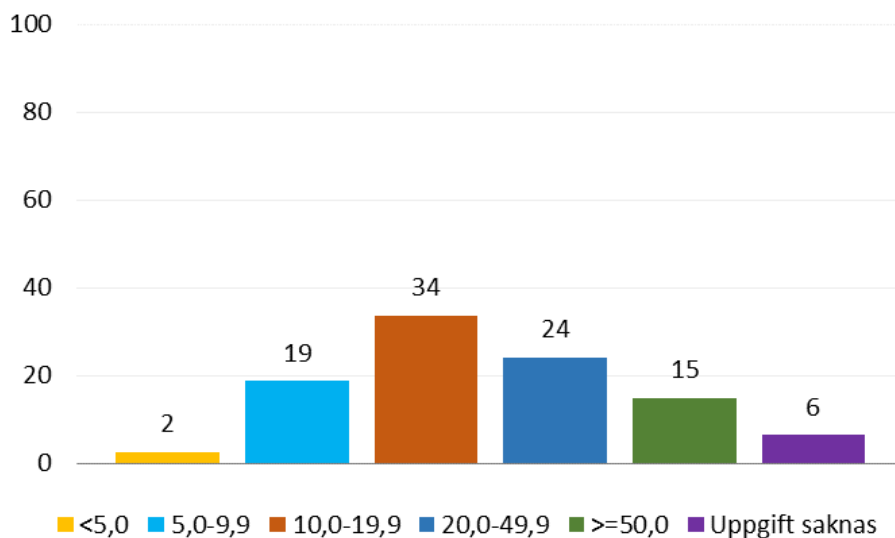
Studier tyder på att en klinisk relevant skiljelinje vad gäller risk för progress till behandlingskrävande sjukdom vid lymfocytantal $\geq 10 \times 10^9$ /L [4]. Vid analys i KLL-registret har under åren 2007–2016 totalt 20 % av de med lymfocyter $< 10 \times 10^9$ /L vid diagnos samt 32 % av de med lymfocyter $> 10 \times 10^9$ /L vid diagnos startat behandling någon gång under perioden.

Två procent har rapporterats ha KLL men med lymfocyter $< 5 \times 10^9$ /L vilket kan bero på felrapportering eller att flera värden tätt inpå varandra i tid funnits vid diagnostillfället och att det lägre värdet rapporterats. Detta bör värderas i en framtida ny validering av registret.

Lymfocytnivån i sig innebär ingen behandlingsindikation men andelen patienter med behandlingsbehov stiger med ökande lymfocytantal.

Medianvärde för lymfocytnivå vid diagnos är 17×10^9 /L och medelvärde 35×10^9 /L. Således karakteriseras inte gruppen som helhet av en uttalad lymfocytos vid diagnos. Det ses inga signifikanta skillnader i lymfocytantal vid diagnos mellan regionerna.

Figur 6. Lymfocytantal i blod ($\times 10^9$ /L) vid diagnos, 2007–2016, andel (%).

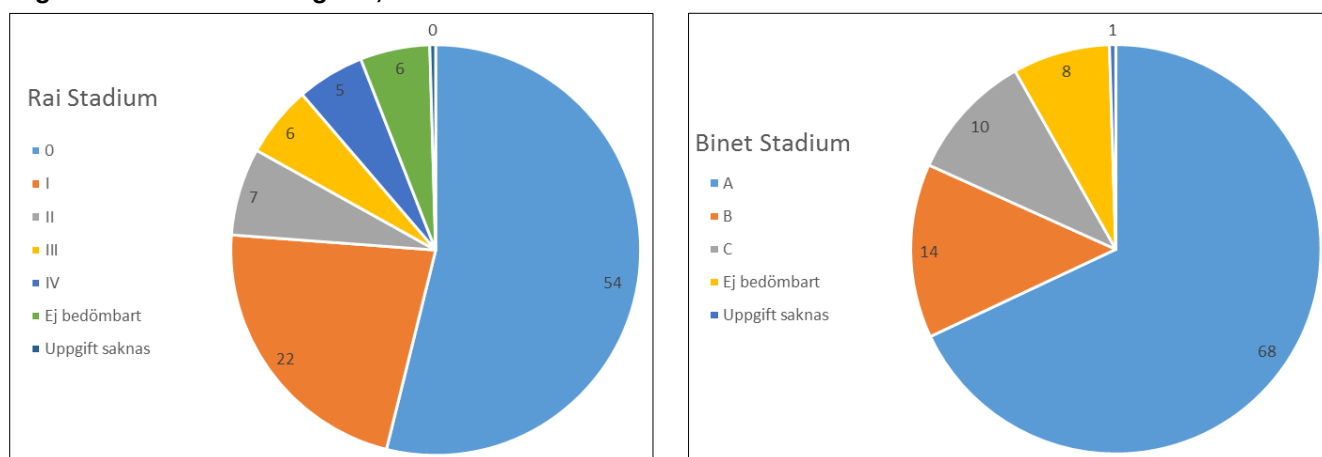


6.3. STADIUM VID DIAGNOS ENLIGT RAI OCH BINET

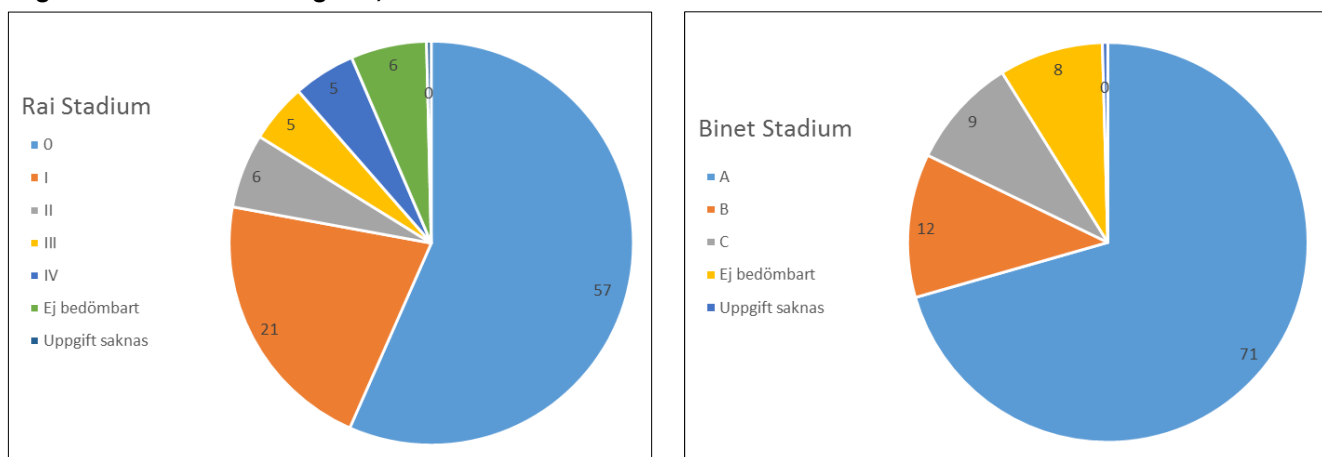
Klinisk stadiindelning enligt Rai [5] eller Binet [6] är fortfarande grunden vid prognostisering och ingår också som del i det föreslagna nya prognostiseringssystemet CLL-IPI (CLL-international prognostic index). Den bygger på somatisk undersökning av patienten samt analys av Hb och TPK. Observera att radiologisk undersökning inte ingår i stadiindelningen.

Överensstämmande med tidigare rapporterade data så har en majoritet av patienterna ett lågt kliniskt stadium vid diagnos med 76 % av patienterna klassificerade som lågrisk Rai (stadium 0 och I) och 68 % Binetstadium A.

Figur 7. Stadium vid diagnos, 2007–2016.



Figur 8. Stadium vid diagnos, 2014–2016.

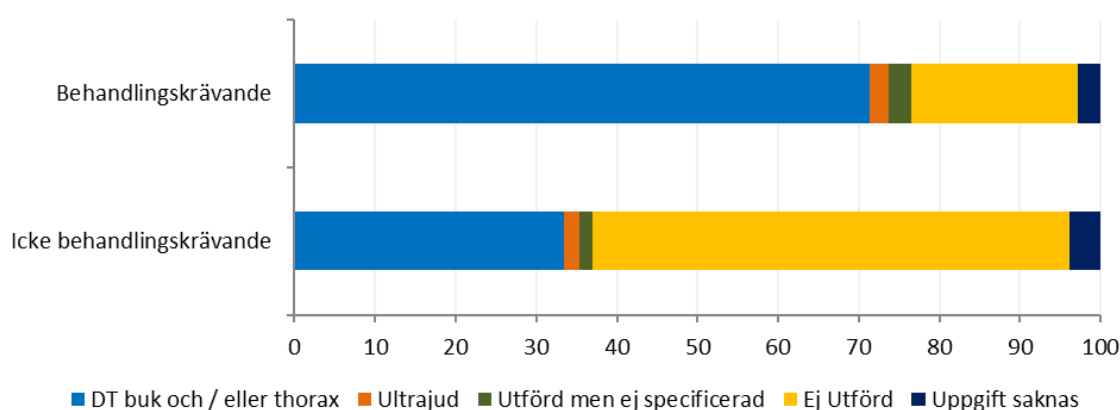


6.4. ÖVRIG UTREDNING VID DIAGNOS

Datortomografi (DT)/Ultraljud

Radiologisk undersökning rekommenderas inte rutinmässigt vid diagnos. Vid behandlingskrävande sjukdom kan detta vara av värde för efterföljande behandlingsutvärdering. DT är den radiologiska metod som dominerar vid genomförd undersökning.

Figur 9. DT och ultraljud bland behandlingskrävande / icke behandlingskrävande patienter vid diagnos, 2007–2016.

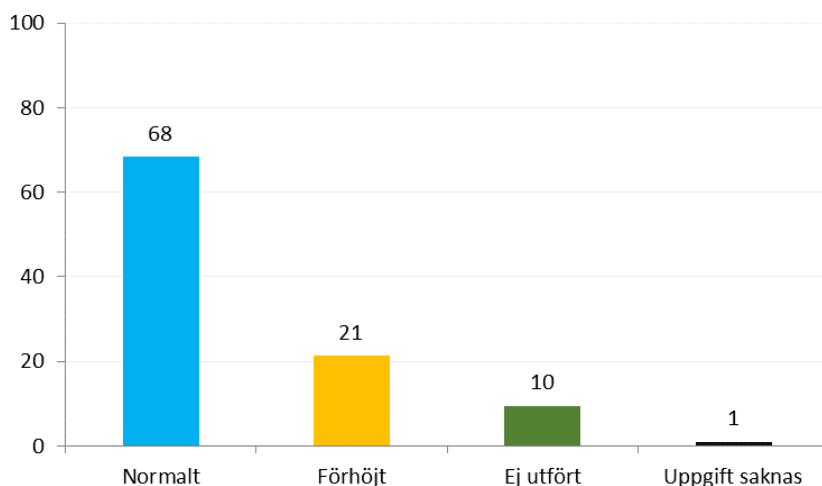


Serummarkörer

Laktatdehydrogenas (LD) är en markör för cellomsättning där förhöjt värde korrelerar till sjukdomsaktivitet men också kan vara förhöjt vid bland annat hemolys. I nationella vårdprogram rekommenderas analys av LD vid diagnos vilket gjorts hos 89 % av patienterna, med ett förhöjt värde hos 21 %, ett normalt värde hos 68 %, ingen analys hos 10 % samt avsaknad av data på 1 %.

Beta-2 mikroglobulin är en serummarkör som diskuterats som prognostiskt verktyg och som också ingår i föreslagna CLL-IPI, men inte rekommenderats som rutinprov i det Nationella vårdprogrammet. 2007–2016 är detta inte utfört på 67 % av patienterna vid diagnos.

Figur 10. S-LD 2007–2016, andel (%).



DAT (Direkt Antiglobulin Test) och Autoimmun hemolys (AIHA)

Cirka 10–15 % av alla KLL-patienter drabbas någon gång under sjukdomsförloppet av autoimmun hemolys som komplikation till sin sjukdom [7]. Påvisande av autoantikroppar mot röda blodkroppar med DAT har dessutom i vissa studier varit en oberoende prognostisk faktor. Analysen kan också vara av värde inför behandling då man vid fludarabinbaserad behandling bör vara extra observant på hemolys vid DAT-positivitet. Med detta som bakgrund rekommenderas DAT som en del i grundutredningen vid diagnos i Nationella vårdprogram. Trots detta är DAT inte analyserat hos 59 % av patienterna vid diagnos mellan 2007–2016. Av de patienter där analysen genomfördes var 13 % DAT-positiva. Vid diagnostillfället är 126 patienter (2 %) rapporterade med AIHA varav 97 hade behandlingsbehov på grund av sin hemolys. För detaljerade data se Appendix (tabell D och E).

6.5. TRANSFORMATION

Transformation till högmalignt lymfom förekommer vid både obehandlad och behandlad KLL.

I KLL-registret har totalt 29 av 5240 (0,6) patienter rapporterats som transformerade vid diagnos. I uppföljningsblanketter har rapporterats senare transformation hos 24 patienter (1 % av de rapporterade).

Tabell 6. Transformation vid diagnos.

Transformation	Antal	%
Ja	29	1
Nej	5123	98
Ej bedömbart	66	1
Uppgift saknas	22	0
Total	5240	100

Tabell 7. Transformation under uppföljning.

Transformation	Antal	%
Ja	24	1
Nej	2960	99
Total	2984	100

(Utifrån variabeln reviderad diagnos = Ja)

KAPITEL 7

Patientkaraktäristika och utredning inför behandling

I KLL-registret registreras om patienten är behandlingskrävande eller inte vid diagnos. Vid behandlingsbehov ska primärbehandlingsformulär fyllas i. Patienter utan behandlingsbehov följs med en uppföljningsblankett vartannat år. Uppträder behandlingsbehov under uppföljningen ska inrapportör fylla i primärbehandlingsformulär.

När patienten blivit behandlingskrävande sker årlig uppföljning. Från och med 2015-01-01 så ska också recidivbehandling registreras vid första recidiv. Data gällande recidivbehandling är för tidiga att analysera och rapportera ännu.

7.1. STADIUM VID BEHANDLINGSSTART, ENLIGT RAI OCH BINET

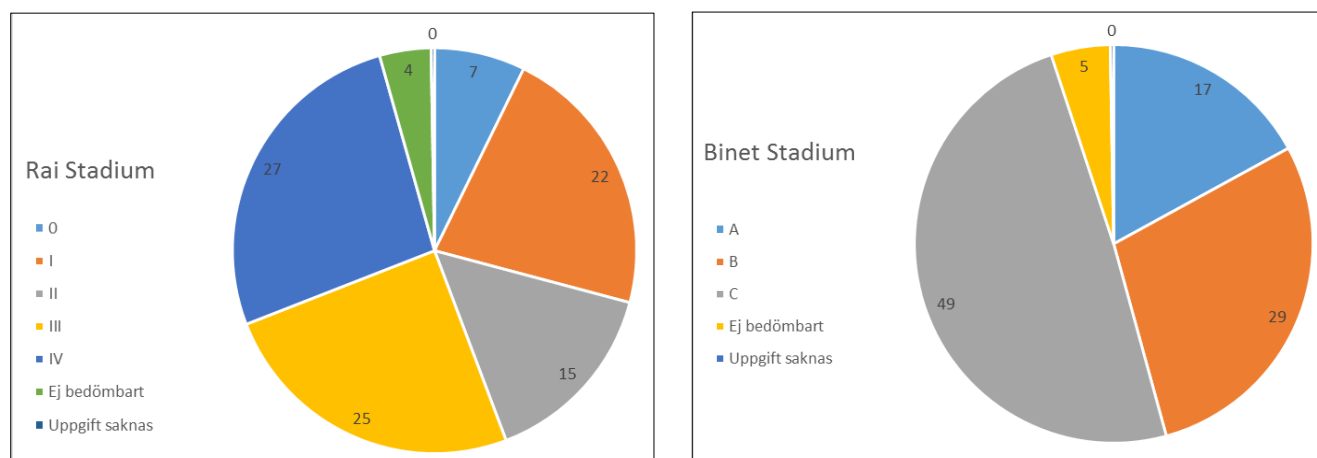
KLL ska endast behandlas vid symtomgivande sjukdom – benmärgssvikt med anemi och/eller trombocytopeni, uttalad lymfadenopati, hepato- eller splenomegali, B-symtom (nattsvettningar, feber, viktnedgång), refraktär hemolys eller trombocytopeni samt i vissa fall snabbt stigande lymfocytal.

Detta korrelerar ofta till avancerat stadium, men behandlingsindikation kan även föreligga vid låga stadier (Binet A eller Rai 0–I).

Av de patienter som startat behandling 2007–2016 var 7 % Rai 0 och 17 % Binet A, vilket avspeglar att i gruppen Binet A så inkluderas patienter med viss lymfkörtelförstoring (en eller två lokaler).

I avancerade stadier (Rai III–IV och Binet C) så har patienterna utvecklat märgsvikt med anemi och/eller trombocytopeni vilket kan innebära mer terapirelaterade problem vid behandling. I registret var 49 % av patienterna i stadium Binet C och 52 % i Rai III eller IV vid behandlingsstart.

Figur 11. Stadium vid behandlingsstart för patienter med diagnos 2007–2016.



7.2. FISH

FISH vid diagnos och/eller vid behandlingsstart

Avvikelse i genen för p53 som leder till bortfall av p53-funktion är den starkaste negativa prognosmarkören vid KLL och i dagsläget den starkaste prediktiva markören, det vill säga att den styr behandlingsval. Defekt i p53-genen kan detekteras med FISH (deletion 17p) och föreligger hos cirka 13 % av patienter vid prov taget före primärbehandling. Man kan, vid negativ FISH, genom sekvensering av p53-genen, hitta ytterligare 3–5 % av de med primärbehandlingsbehov som har en mutation som leder till inaktivering av genen. Vid provtagning inför recidivbehandling stiger andelen med p53-defekt som en följd av klonal evolution. Observera att de data som redovisas här endast gäller prov taget inför primärbehandling.

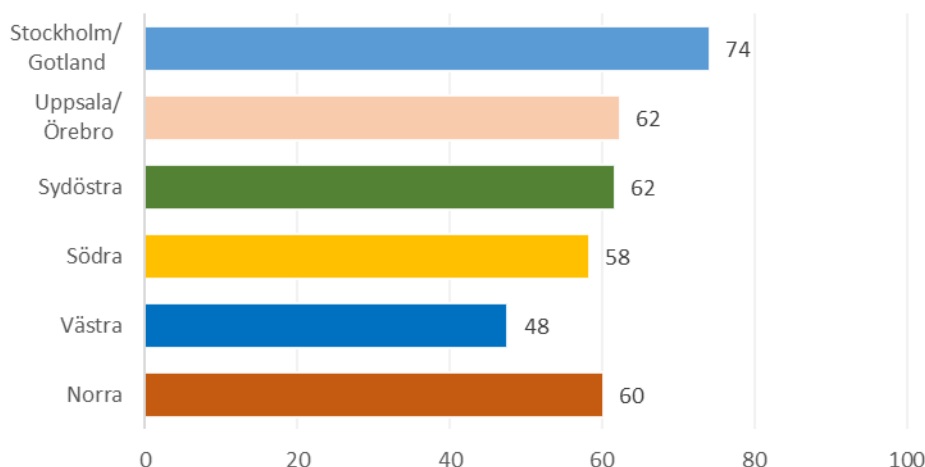
I de första Nationella vårdprogrammen för KLL 2006-06-01 och därefter rekommenderades att utföra FISH innan behandling syftande till remission. Från och med 2013-01-17 omformulerades detta till att FISH bör göras innan behandlingsstart undantaget de patienter där utfallet inte påverkar behandlingsval, samt även att mutationsanalys med sekvensering bör genomföras om negativ FISH.

Defekt i p53-genen är i sig inte någon indikation för behandling, utan sedvanliga behandlingsindikationer gäller. Det finns även hos dessa patienter en grupp med indolent sjukdom. Man vet också från studier att det hos obehandlade sker en klonal evolution över tid, varför rekommendationen är att utföra p53-analys (FISH och sekvensering) innan behandlingsstart, och inte vid diagnos om inte andra skäl för detta föreligger. Har p53-analys gjorts vid diagnos och lång tid förflutit till behandlingsstart bör därför analysen göras om.

FISH utfört innan behandlingsstart

Oavsett om behandlingsstart sker vid diagnos eller senare så är alltså rekommendationen sedan 2013-01-17 att FISH bör utföras innan behandlingen påbörjas hos i princip alla patienter varför data presenteras fr.o.m. då i figur 13. Antalet patienter under perioden 2007–2016 med primärbehandlingsformulär inrapporterat är 1543 stycken (uppgift om FISH saknas på 15 formulär) och av dessa har det rapporterats att FISH utförts på 915 patienter det vill säga 60 %. Det föreligger totalt sett relativt stora regionala skillnader i inrapporterad analys med FISH inför behandlingsstart.

Figur 12. Andel (%) patienter med utförd FISH vid behandlingsstart, diagnos 2007–2016.

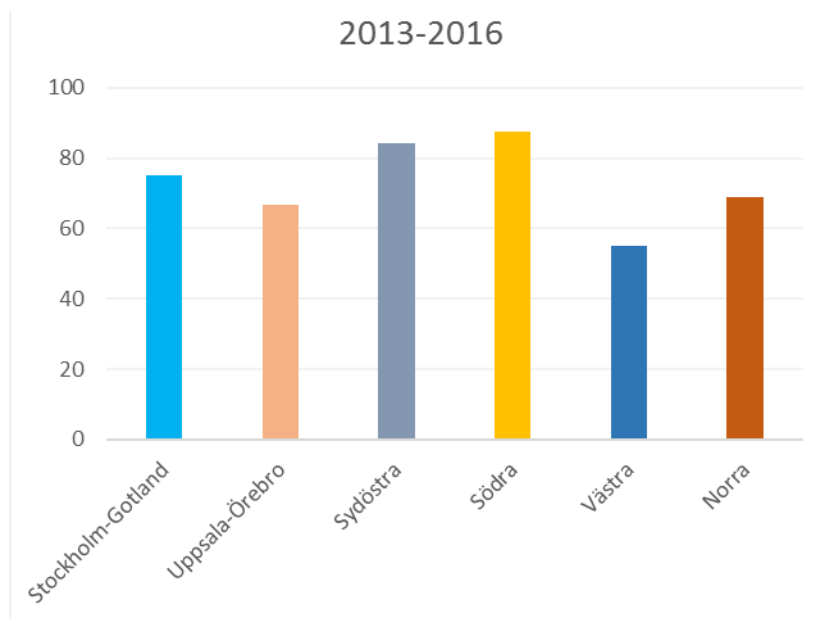


Antal 1528.

Tabell 8. Antal och andel (%) patienter med utförd FISH vid behandlingsstart, diagnos 2007–2016. Uppdelat per diagnosår.

	Diagnosår										
FISH	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Riket
Ja	83	136	143	138	133	105	70	51	42	14	915
%	39	58	63	61	62	69	67	65	74	74	60
Nej	132	98	85	88	81	47	35	27	15	5	613
%	61	42	37	39	38	31	33	35	26	26	40,1
Totalt	215	234	228	226	214	152	105	78	57	19	1528
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

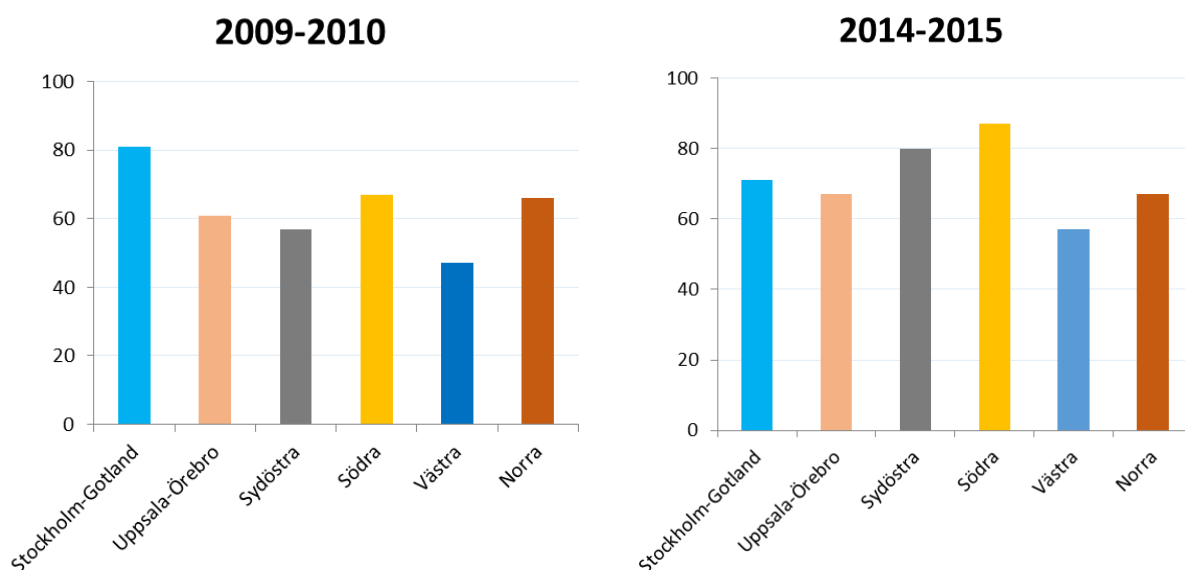
Figur 13. Andel (%) patienter med utförd FISH vid behandlingsstart, diagnos 2013-01-17 till 2016-12-31.



FISH vid behandlingsstart 2009–2010 jämfört med 2014–2015

Rekommendationerna avseende FISH-analys har förändrats över tidsperioden (se sidan 26). För analys av förändringar över tid har perioderna 2009–2010 jämförts med 2014–2015. Vid denna jämförelse ses en ökning av andelen patienter där FISH utförs innan behandlingsstart, samt även en utjämning av regionala skillnader även om dessa till viss del kvarstår. Totalt har andelen där FISH utförts inför behandling ökat från 62 % under perioden 2009–2010 till 69 % för perioden 2014–2015.

Figur 14. Andel (%) patienter med FISH utförd innan behandlingsstart, diagnosår 2009–2010 jämfört med 2014–2015 per region.



Påvisad cytogenetisk avvikelse med FISH.

Av de 915 patienter där FISH utfördes innan start av behandling kunde man påvisa någon avvikelse hos 80 %, vilket är relativt väl överensstämmande med tidigare publicerade data [8]. Hos 52 % av patienterna påvisades del 13q, som om det förekommer isolerat är förenat med god prognos, och som är den vanligaste cytogenetiska avvikelsen vid KLL. Del 11q, som ofta har en karakteristisk klinisk bild med uttalad lymfadenopati och snabba sjukdomsrecidiv, sågs hos 19 % av patienterna. Överraskande är att man påvisade del 17p hos 13 % av de patienter som undersöktes med FISH. Jämfört med andra material är detta en hög siffra hos tidigare obehandlade patienter. Orsaken till detta är oklar. Trisomi 12 sågs hos 22 % av patienterna vilket även det är en hög andel. Det ses relativt stora regionala skillnader i andelen patienter med påvisade avvikelser vid FISH-analys (tabell 9). Orsaken till det är inte klarlagd.

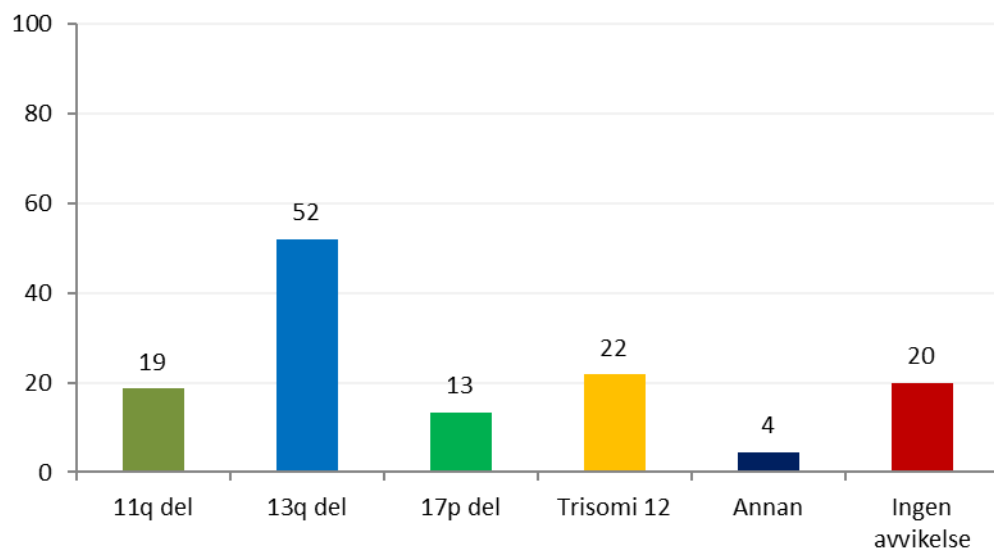
Tabell 9. Cytogenetisk avvikelse för patienter med utförd FISH vid behandlingsstart.

Cytogenetisk avvikelse	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Total
Ja	128	190	111	123	119	61	732
%	86	80	79	80	79	73	80
Nej	20	49	27	31	30	21	178
%	13	21	19	20	20	25	19
Uppgift saknas	1	0	2	0	1	1	5
%	1	0	1	0	1	1	1
Total	149	239	140	154	150	83	915
%	100	100	100	100	100	100	100

Totalt antal med utförd FISH vid behandling=915.



Figur 15. Typ av cytogenetisk avvikelse bland patienter med utförd FISH vid behandlingsstart.



Tabell 10. Typ av cytogenetisk avvikelse bland patienter med utförd FISH innan behandlingsstart.

Cytogenetisk avvikelse	Antal	Andel (%)
11q del	170	19
13q del	476	52
17p del	121	13
Trisomi 12	199	22
Annan	40	4
Ingen avvikelse	183	20

7.3. IGHV-MUTATION

Undersökning av mutationsstatus av genen för variabel delen av immunglobulinets tunga kedja på KLL-cellerna är en etablerad och stark prognostisk markör som är stabil under sjukdomsförloppet, somatiskt hypermuterad IGHV (50–60 % av patienterna) har bättre prognos än omuterad [9, 10]. Då detta tidigare inte har påverkat behandlingsval eller övrig handläggning har det inte rekommenderats som rutinundersökning i Nationella vårdprogram under perioden 2007–2016.

IGHV-status har dock registrerats i INCA och utförts på 413 patienter (8 %), ej utförts på 4390 patienter (84 %). Uppgift saknas på 437 patienter (8 %).

Av de 413 patienter där IGHV-status undersöktes befanns 178 (43 %) vara omuterade samt 210 (51 %) var muterade. 21 (5 %) var svårbedömda och på 4 (1 %) saknades svar.

Tabell 11. IGHV-status utförd.

IGHV-status	Antal	(%)
Nej	4390	84
Ja	413	8
Uppgift saknas	437	8
Totalt	5240	100

Tabell 12. IGHV-status.

IGHV-status	Antal	(%)
Omuterad	178	43
Muterad	210	51
Svårbedömd	21	5
Uppgift saknas	4	1
Totalt	413	100

KAPITEL 8

Behandling

8.1. BEHANDLINGSKRÄVANDE SJUKDOM VID DIAGNOS

Under perioden 2007–2016 har 14 % (728 patienter) av de patienter som diagnostiserats med KLL varit behandlingskrävande vid diagnos, vilket är en lägre andel än tidigare rapporterade data internationellt. Under denna tidsperiod ses ingen förändring av andelen behandlingskrävande vid diagnos vilket talar för att det inte skett förändringar över tid vad gäller när i förloppet som KLL-sjukdomen diagnostiseras.

Av de 728 patienter som vid diagnos var behandlingskrävande har skickats in primärbehandlingsformulär på 624 stycken (86 %) där det ses en eftersläpning med låga siffror för 2015 och 2016 (66 % respektive 30 %).

Under uppföljningen har ytterligare 918 patienter blivit behandlingskrävande.

Totalt sett har inskickats primärbehandlingsformulär för 1543 patienter.

Tabell 13. Antal och andel (%) patienter med behandlingskrävande sjukdom vid diagnos.

Riket	Diagnosår										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
Antal	73	74	86	78	80	70	69	67	68	63	728
%	15	14	16	15	15	14	14	12	12	13	14

Tabell 14 redovisar alla patienter som är diagnostiserade under ett år och fått behandling någon gång under uppföljningstiden, till exempel har 219 patienter som diagnostiserades 2007 blivit behandlingskrävande och rapporterats någon gång under uppföljningstiden. Därav låga siffror för senare delen av perioden. Antalet patienter med något längre uppföljningstid (2007–2010) som under uppföljningen blivit behandlingskrävande är cirka 200–230 st/år vilket kan relateras till antalet nydiagnostiserade fall (cirka 500/år).

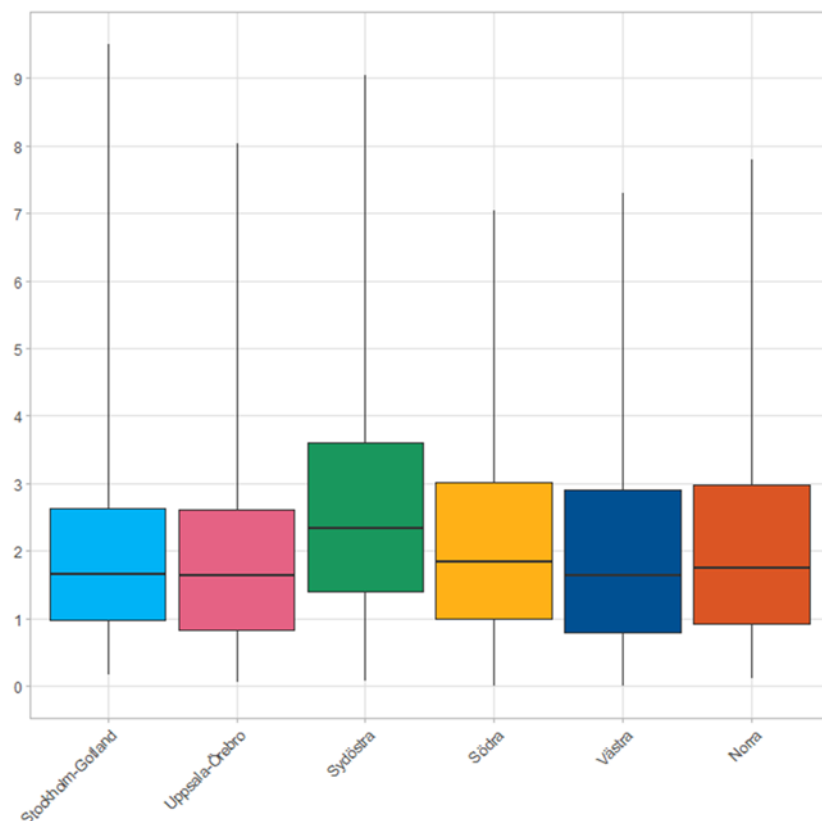
Tabell 14. Samtliga inrapporterade primärbehandlingsformulär fördelat per år och region, diagnosår 2007–2016.

Diagnos år	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
2007	33	54	30	47	36	19	219
2008	38	59	34	37	49	19	236
2009	42	48	32	41	47	19	229
2010	31	51	42	38	47	19	228
2011	19	53	31	35	55	25	218
2012	29	34	17	31	31	11	153
2013	4	27	22	21	21	11	106
2014	5	28	8	9	14	14	78
2015	2	27	7	6	14	1	57
2016	1	11	4	1	1	1	19
Totalt	204	392	227	266	315	139	1543

Tid från diagnos till start av första behandling för de som inte varit behandlingskrävande vid diagnos

Nedan redovisas de data som föreligger avseende tid till första behandling hos de som inte var behandlingskrävande vid diagnos. KLL är en kronisk sjukdom och detta får ses som preliminära data. Med successivt ökande uppföljningstid kommer andelen patienter som blir behandlingskrävande att öka och dessa siffror får då uppdateras. För närvarande är medelvärdet 2,4 år och medianen 2,0 år med stor spridning.

Figur 16. Tid (år) från diagnos till start av första behandling för patienterna som inte varit behandlingskrävande vid diagnos.



Antal 851.

Tabell 15. Tid (år) från diagnos till start av första behandling för patienter som inte varit behandlingskrävande vid diagnos

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Max	9,5	8,0	9,0	7,0	7,3	7,8	9,5
Median	1,6	1,6	2,3	1,8	1,6	1,7	1,8
Antal	122	206	131	146	177	69	851

Antal inrapporterade behandlingar per år för start av primärbehandling

Tabell 16 redovisar antalet patienter som startat behandling ett visst år och är av vikt då det gäller bedömningen av olika behandlingar som använts under olika år. Totala siffran vad gäller antalet behandlade skiljer sig åt då det i vissa fall råder osäkerhet om behandlingsstart, saknas datum etc. (se nedan).

Tabell 16. Antal inrapporterade primärbehandlingsformulär per start av behandlingsår, för patienter diagnostiserade 2007–2016.

Diagnos år	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
2007	10	25	5	18	8	9	75
2008	13	24	14	15	30	9	105
2009	32	26	19	30	35	17	159
2010	32	46	27	38	36	13	192
2011	33	57	26	27	36	19	198
2012	26	48	22	35	45	18	194
2013	30	38	33	42	37	20	200
2014	11	25	28	19	36	21	140
2015	7	37	18	18	28	2	110
2016	2	30	15	6	6	3	62
Totalt	196	356	207	248	297	131	1435

För 108 av de 1543 behandlingarna (7 %) finns det osäkerhet kring datum för start av behandling eller saknas det datumet.

Av dessa 108 har 64 st av någon anledning inte fått behandling trots att de rapporterats som behandlingskrävande. 44 st har fått någon behandling men datum för start av behandlingen är felaktigt eller saknas.

8.2. TID FRÅN DIAGNOS TILL BESLUT OM BEHANDLING

Eftersom endast 14 % av patienterna med KLL är behandlingskrävande vid diagnos så är tid från diagnos till behandlingsstart inte ett relevant mått för att bedöma den initiala handläggningen.

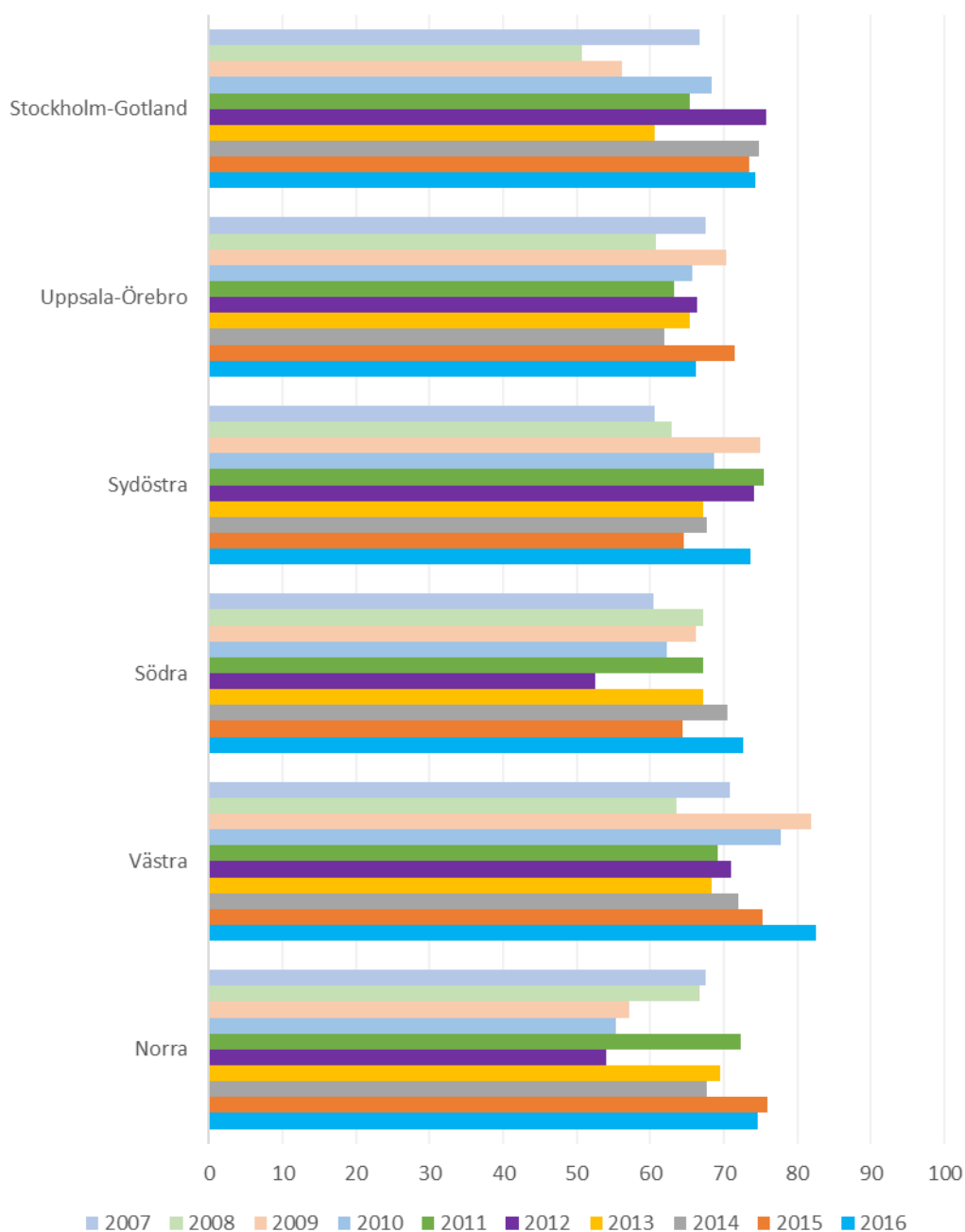
Som kvalitetsindikator har Svenska KLL-gruppen istället beslutat att rapportera tiden från diagnos till beslut om behandling fattas (det vill säga, beslut om behandling eller aktiv expektans) med ett målvärde över 80 % inom 28 dagar. Då det senare beslutats om att i SVF ha 22 dagar som målvärde så kommer vi i framtida rapportering att ange även andelen som uppnår detta.

Spridningen av denna tid är stor men maxvärde rapporteras till 885 dagar (2,4 år) vilket sannolikt avspeglar felrapportering av denna variabel. Av större värde än medelvärdet är därför mediantiden från diagnos till behandlingsbeslut, som för landet som helhet är 17 dagar och där det inte ses större regionala skillnader. Hos 75 % av patienterna har behandlingsbeslut fattats inom 35 dagar.

336 patienter har selekterats bort, 18 med längre än 1000 dagar mellan diagnos och beslut om behandling och 318 saknar datum för behandlingsstart.

I figur 17 redovisas andelen patienter där man rapporterat att behandlingsbeslut fattats inom 28 dagar. Målvärdet 80 % nås inte och någon tydlig förändring i denna tid kan inte ses under perioden 2007 till 2016. Totalt har denna parameter rapporterats för 4772 patienter varav man hos 3241, det vill säga 68 %, fattade behandlingsbeslut inom 28 dagar.

Figur 17. Andel (%) patienter med tid från diagnos till första beslut om behandling ≤28 dagar, per region och diagnosår. Målvärde 80 %.



Antal 4772.

8.3. PRIMÄRBEHANDLING MED CYTOSTATIKA OCH/ELLER ANTIKROPPAR

Här redovisas inrapporterade data vad gäller val av primärbehandling. Data avseende användandet av olika behandlingar är svårtolkade från och med 2014 på grund av låg täckningsgrad. Under 2015 har två B-cellsreceptorhämmare (ibrutinib och idelalisib) registrerats för användning vid relapsbehandling eller primärbehandling vid p53-defekt. Data vad gäller användandet av dessa är ännu inte möjligt att utvärdera och rapporteras inte. Samma sak gäller för nya CD20-antikroppar som nu är registrerade för kombinationsbehandling med Klorambucil. Under den rapporterade perioden har också få patienter inkluderats i studier gällande primärbehandling, varför experimentella behandlingar är få.

Under den period som rapporten avser så har förändringar i klinisk praxis samt råd i Nationella vårdprogram genomgått förändringar.

För yngre patienter utan p53-defekt var FC förstahandsval fram till december 2008 då CLL8-studien som visade förbättrad överlevnad med tillägg av Rituximab presenterades [11], varefter FCR blev förstahandsval i praktiken och där nytt Nationellt vårdprogram publicerades december 2010. Under samma tidsperiod har också användningen av Bendamustin ensamt, eller i kombination med Rituximab (BR), vunnit mark och successivt inlemmats i Nationella vårdprogram. Denna kombination används främst till patienter som inte bedömts tolerera FCR, vilket också konfirmerades december 2010 med CLL10-studien där man jämförde FCR mot BR som första linjens behandling [2]. Klorambucil har under hela perioden varit ett alternativ till de äldre och/eller de med samsjuklighet där symtomlindring varit det primära målet, men där rådet i dagens läge är att överväga andra alternativ (BR, BCR-hämmare, Klorambucil+CD20-antikropp) och endast i undantagsfall använda Klorambucil ensamt. Vid p53-defekt har tidigt under perioden Alemtuzumab varit förstahandsval, med råd att överväga allogen SCT hos yngre. För dessa patienter rekommenderar nu Nationella vårdprogrammet BCR-hämmare istället.

Antalet patienter som under tidperioden primärbehandlats inom ramen för en behandlingsstudie har varit lågt, totalt 60 patienter (4 % av alla behandlade).

Över tid ses en successiv ökning av användningen av FCR och BR som primärbehandling och parallellt en minskning av användandet av FC och Klorambucil. Fludarabin ensamt, som användes under perioden före 2006 används i mycket liten omfattning, vilket är i linje med rådande rekommendationer.

I rapporterade data är medianåldern för primärbehandling med Klorambucil, BR och FCR 80 år, 72 år respektive 64 år.

I inrapporterade data finns inte möjlighet att bedöma samsjuklighet vid start av primärbehandling varför det inte rapporteras.

8.4. ÅLDER VID BEHANDLINGSSTART

I tabellerna nedan redovisas ålder vid behandlingsstart fördelat mellan regionerna, över tid samt vid användande av olika behandlingar. Det som framgår är att åldern för start av primärbehandling inte har förändrats och att det inte föreligger regionala skillnader. Vid analys av ålder och typ av behandling som använts så ter det sig som att man i stort följer de nationella vårdprogrammets råd.

Tabell 17. Ålder vid start av tidigaste behandling fördelat per region.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	31	37	37	40	37	27	27
Max	93	94	90	93	96	91	96
Median	71	71	70	71	71	72	71
Antal	196	356	207	248	297	131	1435

Tabell 18. Ålder vid start av tidigaste behandling fördelat per start av behandlingsår.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Riket
Min	46	31	41	42	38	40	37	27	37	46	27
Max	91	91	93	94	96	90	91	94	91	90	96
Median	73	71	70	72	71	71	71	69	72	71	71
Antal	75	105	159	192	198	194	200	140	110	62	1435

Tabell 19. Ålder vid start av tidigaste behandling – typ av behandling.

	Min	Max	Median	Antal riket
Alemtuzumab	27	89	64	62
Bendamustine	55	91	73	40
Bendamustine + Rituximab	46	85	72	121
CHOP	58	89	72	24
CVP	59	94	77	16
FC	44	88	67	178
FC + Rituximab	37	85	64	382
Fludarabin	58	76	64	13
Klorambucil	41	96	80	446
Klorambucil + Rituximab	56	88	81	38
Obinituzumab	55	84	70	12
Ofatumumab	65	76	67	3
Rituximab	42	88	69	69
Annan	52	94	73	25
Uppgift saknas	47	84	70	6
Riket	27	96	71	1435

8.5. FÖRDELNINGEN AV OLIKA BEHANDLINGAR MELLAN REGIONER

I tabellen nedan redovisas användningen av olika behandlingar inom regionerna vilket där vissa skillnader kan ses men där tolkningen av dessa måste göras med stor försiktighet med beaktande av små siffror inom varje grupp vilket tydligt framgår av tabellen.

Tabell 20. Antal och andel (%) patienter som behandlades med cytostatika och/eller antikroppar fördelat per region.

Behandling	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Alemtuzumab	15	15	8	11	7	6	62
%	8	4	4	4	2	5	4
Bendamustine	1	23	2	4	7	3	40
%	1	6	1	2	2	2	3
Bendamustine + Rituximab	14	36	32	14	16	9	121
%	7	10	15	6	5	7	8
CHOP	3	5	3	4	6	3	24
%	2	1	1	2	2	2	2
CVP	1	0	3	0	11	1	16
%	1	0	1	0	4	1	1
FC	29	40	23	40	33	13	178
%	15	11	11	16	11	10	12
FC + Rituximab	69	81	71	66	55	40	382
%	35	23	34	27	19	31	27
Fludarabin	0	8	0	2	1	2	13
%	0	2	0	1	0	2	1
Klorambucil	55	98	42	82	128	41	446
%	28	28	20	33	43	31	31
Klorambucil + Rituximab	2	18	1	7	5	5	38
%	1	5	0	3	2	4	3
Obinituzumab	0	3	0	6	3	0	12
%	0	1	0	2	1	0	1
Ofatumumab	1	1	0	0	0	1	3
%	1	0	0	0	0	1	0
Rituximab	2	19	18	11	12	7	69
%	1	5	9	4	4	5	5

Behandling	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Annan	3	5	4	0	13	0	25
%	2	1	2	0	4	0	2
Uppgift saknas	1	4	0	1	0	0	6
%	1	1	0	0	0	0	0
Riket	196	356	207	248	297	131	1435
%	100	100	100	100	100	100	100

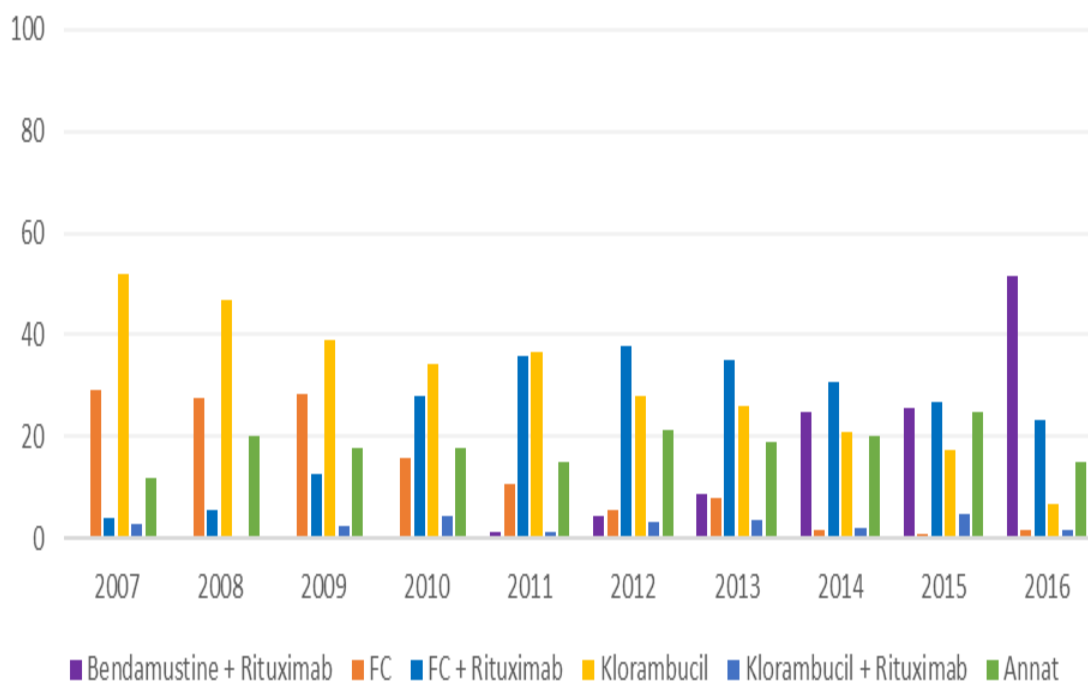
Behandlingar: BR, FC, FCR och Klorambucil

De behandlingar som använts i störst utsträckning under perioden och där det är av störst intresse att bedöma förändringar i användningsmönstret är BR, FC, FCR och Klorambucil. Figur 18 och tabell 20 visar hur andelen av dessa behandlingar (n=1127) har förändrats över tid jämfört mellan varandra. Observeras att antalet inrapporterade behandlingar mot slutet av perioden ännu är lågt och därför är dessa siffror osäkra.

Andelen som behandlas med Klorambucil har minskat från 52 % år 2007 till 6,0 % år 2016. Användningen av FC har successivt minskat samtidigt som andelen som fått FCR ökat medan BR tillkommit i behandlingen med ökning av BR varje år sedan 2010.

Siffrorna rapporteras också i tabellform i Appendix (J, K).

Figur 18. Behandling (%) per år för start av behandling.



KAPITEL 9

Respons och responsbedömning

Responsbedömning rekommenderas enligt Nationella vårdprogrammet att utföras enligt iwCLL guidelines från 2008 [7], se dessa för definitioner av olika responskriterier.

9.1. UTVÄRDERINGSMETOD FÖR RESPONS

Utvärdering av respons rekommenderas att utföras cirka 2 månader efter avslutad behandling vid behandling med kemoterapi eller kemoimmunoterapi.

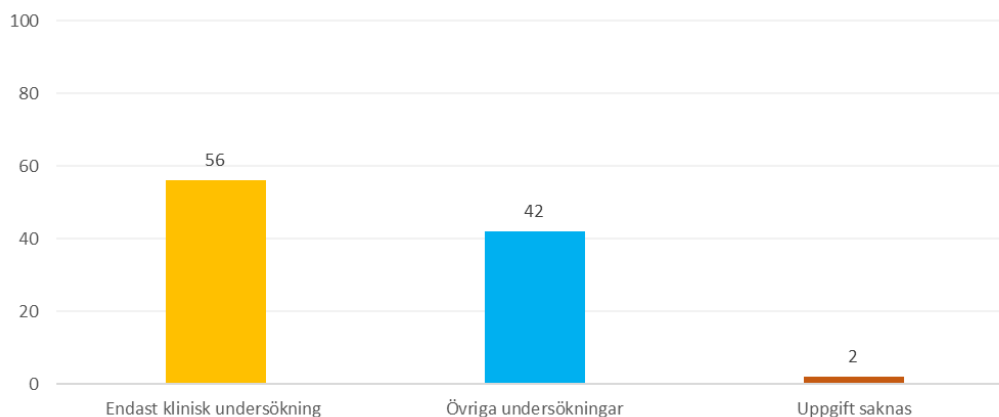
Responsbedömning baseras på en kombination av anamnes (B-symtom), status (palpation av lymfknotor, lever och mjälte) labdata (Hb, lymfocytal, TPK) samt benmärgsundersökning. Vid bedömning av dessa data bör noteras att benmärgsundersökning bör göras för att konfirmera en eventuell komplett respons (CR). Detta innebär att man sannolikt i många fall, då patienten utifrån övriga data ej uppfyller kriterier för CR, avstår från benmärgsundersökning då det inte förändrar bedömningen.

I många fall är det sannolikt så att man avstår benmärgsundersökning av andra skäl vid uppföljningen av patienten.

Förändringar över tid vad gäller djup av respons är mycket svårvärderade och de trender som eventuellt kan ses med ökad andel CR och färre patienter med PD måste tolkas med stor försiktighet.

Vid responsutvärdering har endast klinisk bedömning gjorts i 56 % av fallen medan man gjort klinisk bedömning + benmärgsundersökning på 42 % av fallen.

Figur 19. Utvärderingsmetod för respons.



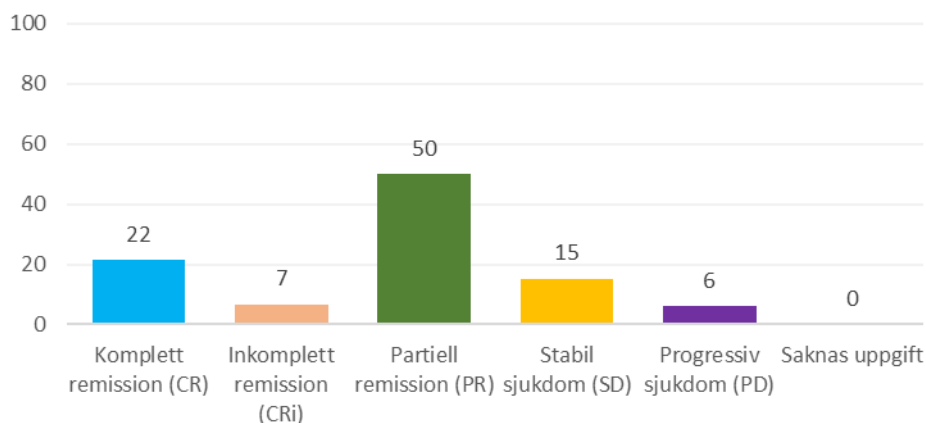
Utökad diagnostik avser en eller fler av följande undersökningar. Flödescytometri på blod, benmärgsundersökning med/utan flödescytometri/immunhistokemi samt radiologisk undersökning.

9.2. RESPONS

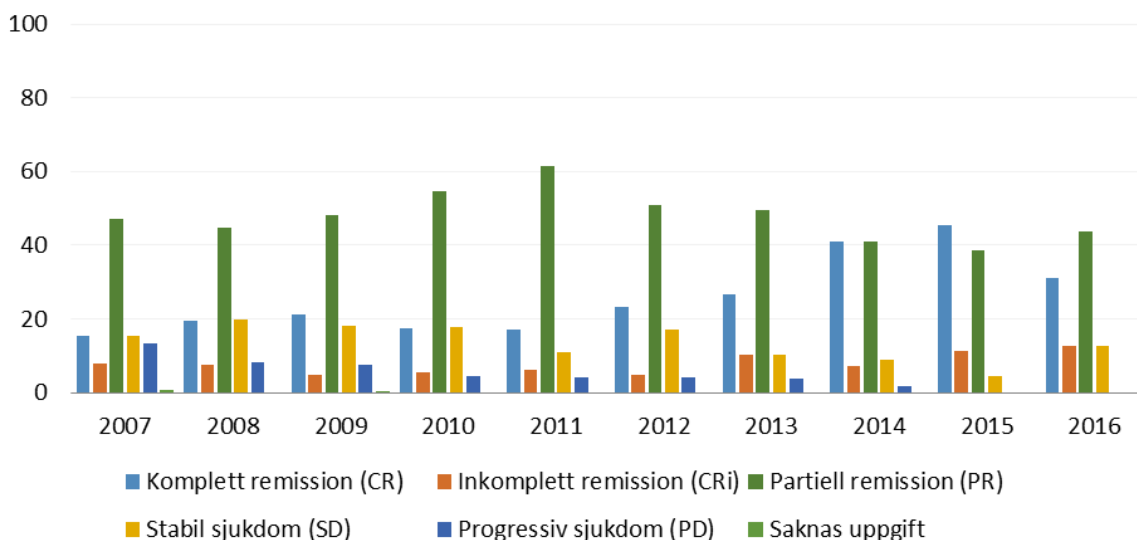
Data avseende responsutvärdering bör tolkas med mycket stor försiktighet. Av de 1209 patienter där man rapporterat att responsutvärdering genomförts har 79 % uppnått behandlingssvar (CR, Cri eller PR) på första givna behandlingen medan 21,5 % rapporterats ha stabil eller progressiv sjukdom. Som tidigare nämnts är data avseende responsduration och svar på eventuell recidivbehandling inte tillgängliga ännu. Totalt över hela perioden rapporteras CR eller Cri ha uppnåtts hos 29 % av patienterna. Det bör observeras att mer än hälften av patienterna har utvärderats med endast klinisk undersökning och inte med benmärgsundersökning. Det senare krävs för att uppfylla CR enligt IwCLL-kriterier som används i kliniska studier. Det går alltså inte att relatera dessa siffror till data från studier. Då en stor andel av patienterna behandlats med Klorambucil, en behandling som har en låg andel CR är detta höga siffror.

Förändringar över tid vad gäller djup av respons är mycket svårvärderade och de trender som eventuellt kan ses med ökad andel CR och färre patienter med PD måste tolkas med stor försiktighet.

Figur 20. Respons, totalt alla behandlingsår.



Figur 21. Respons per år för start av behandling



KAPITEL 10

Överlevnad

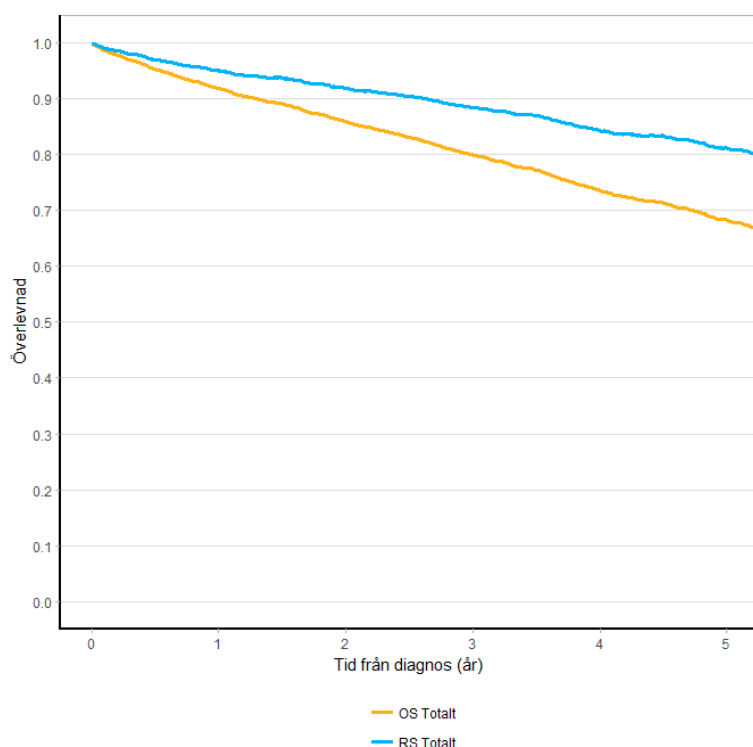
Uppföljning från diagnos/start av behandling till och med 2016-12-31.

KLL betraktas i många sammanhang som en indolent sjukdom. Värderar man nedan redovisade data för patienter med avancerat stadium (Binet C och Rai III–IV) så blir bilden en annan. Speciellt gäller detta patienter >65 års ålder vilket klart visar på behoven av att utveckla nya effektiva behandlingar med acceptabel tolerabilitet. I redovisningen nedan fördelas patientgruppen i flera fall mindre respektive större än 65 års ålder. Som tidigare nämnts har det sin bakgrund i studier som visar att toxiciteten av FCR-behandling efter 65 års ålder påtagligt ökar.

Vid redovisning av överlevnadsdata anges både den observerade överlevnaden och den relativa överlevnaden där den senare innebär överlevnaden ställd i relation till normalbefolkningen i samma ålderskategori.

I hela materialet är den observerade 3-års och 5-årsöverlevnaden 80% respektive 68% medan den relativa 3- och 5-årsöverlevnaden är 88,5 % respektive 81 % (figur 22) med som väntat lägre siffror för de som har behov av behandling vid diagnos eller senare, men där även de som inte har behandlingsbehov har en sänkt relativ överlevnad efter 3 år respektive 5 år på 91 % och 87 %.

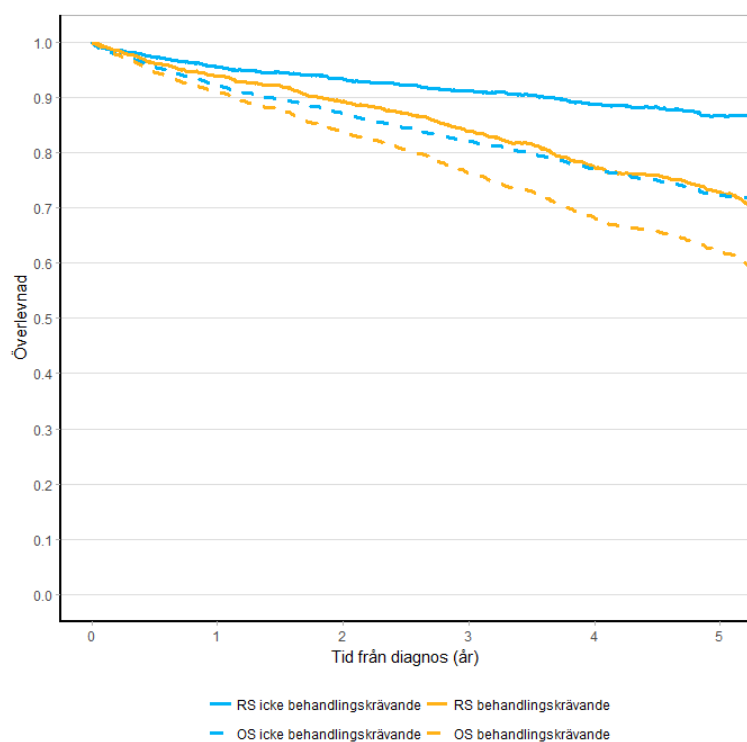
Figur 22. Observerad (OS) och relativ överlevnad (RS) för riket.



Tabell 21. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal
Totalt	80,0 (78,8–81,2)	68,3 (66,8–69,8)	5240
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal
Totalt	88,5 (87,2–89,8)	81,2 (79,4–83,0)	5240

Figur 23. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på behandlingskrävande och icke behandlingskrävande.



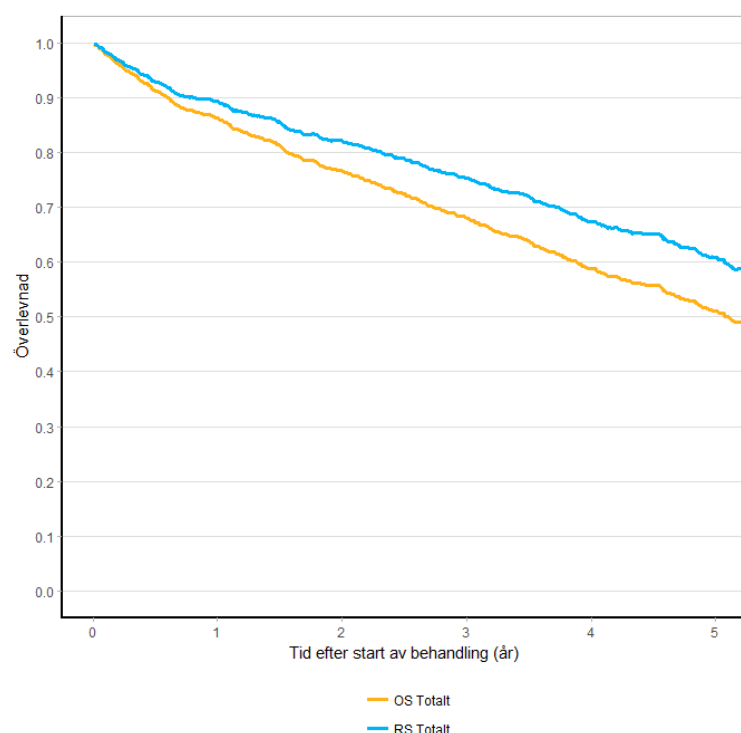
Tabell 22. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad behandlingskrävande/icke behandlingskrävande patienter.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Ej beh- krävande	82,2 (80,8–83,6)	72,5 (70,7–74,4)	3506	518	1731	689	1035
Beh- krävande	76,5 (74,4–78,6)	62,2 (59,8–64,7)	1734	384	1144	577	734
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Ej beh- krävande	91,2 (89,7–92,8)	86,9 (84,7–89,1)	3506	3506	518	1731	689
Beh- krävande	84,0 (81,7–86,3)	72,9 (70,1–75,9)	1734	1734	384	1144	577

10.1. ÖVERLEVNAD EFTER START AV BEHANDLING

I materialet har också analyserats överlevnaden från tidpunkten för start av behandling, vilket redovisas i figur 24. Den observerade överlevnaden 3 år och 5 år efter behandlingsstart är 68 % och 51 % medan den motsvarande relativa överlevnaden är 75,5 % respektive 61 %.

Figur 24. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5 årsöverlevnad från start av behandling.



Tabell 23. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling.

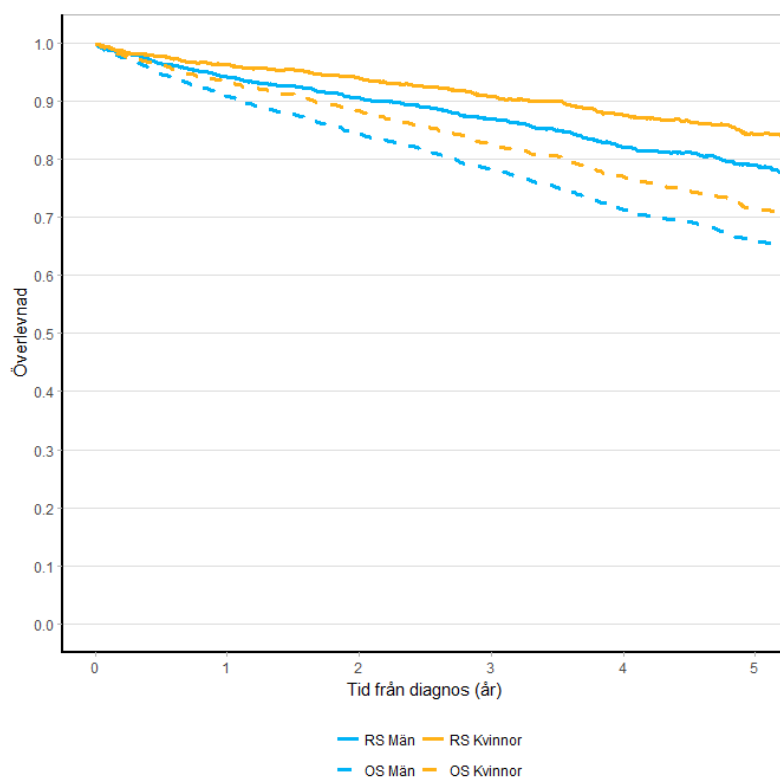
	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Totalt	68,2 (65,7–70,8)	51,2 (48,2–54,3)	1435	423	757	577	351
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Totalt	75,5 (72,7–78,3)	60,9 (57,4–64,6)	1435	423	757	577	351

10.2. ÖVERLEVNAD FÖRDELAT PÅ KÖN

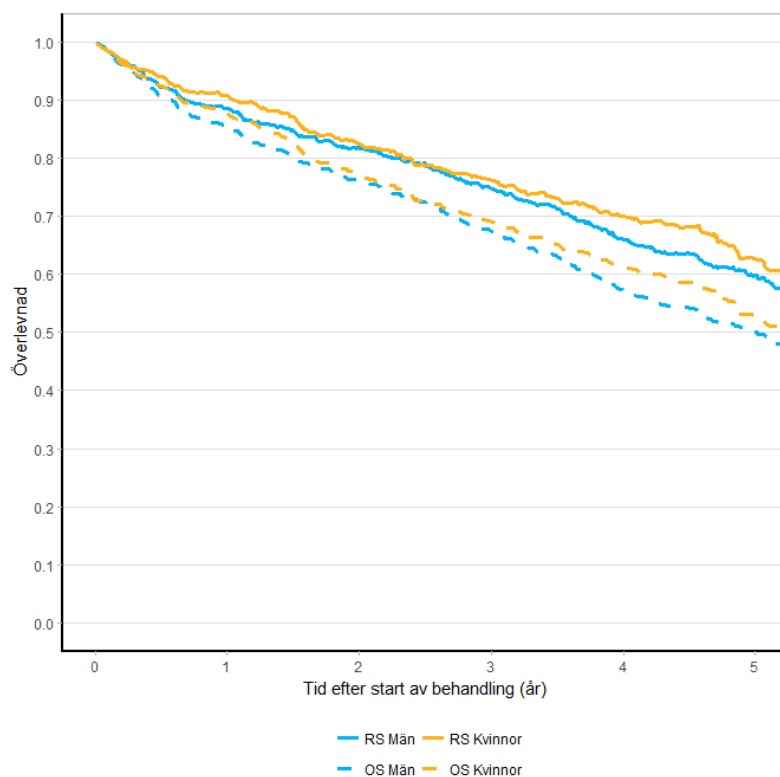
Från tidigare är känt att kvinnor generellt sett har en bättre prognos vid KLL jämfört med män, vilket konfirmeras i inrapporterade data där kvinnor har en relativ och observerad 3- och 5-årsöverlevnad på 84 % respektive 72 % och män 79 % respektive 66 %. Orsaken till denna könsskillnad är okänd.

Vid analys av observerad och relativ överlevnad efter start av behandling ses också en trend mot skillnader mellan män och kvinnor, även om dessa inte är statistiskt signifikanta (figur 25 och 26, tabell 24).

Figur 25. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön.



Figur 26. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på kön från start av behandling.



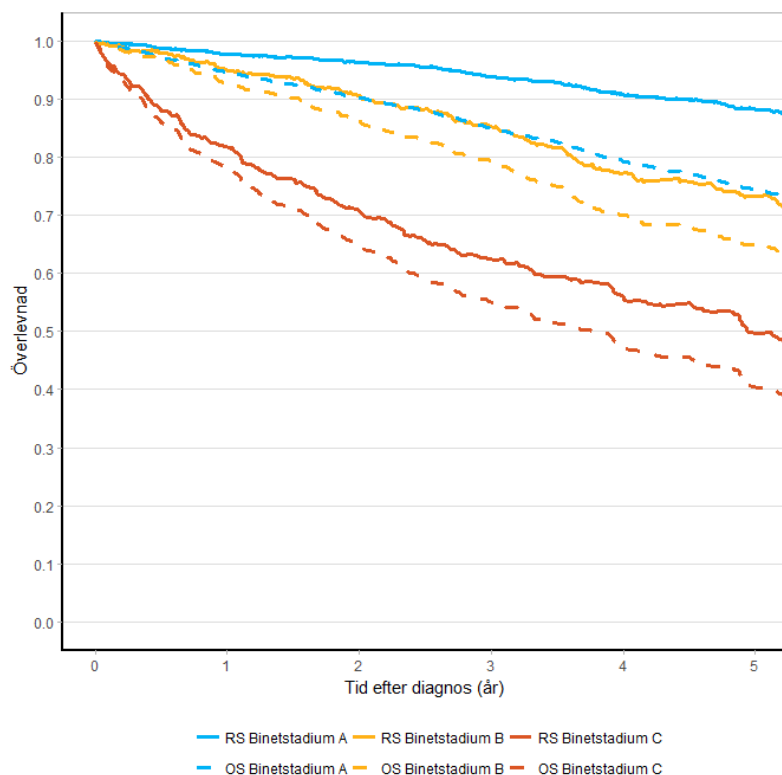
Tabell 24. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön från start av behandling

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	67,6 (64,5–70,8)	50,1 (46,5–54,0)	936	281	493	386	229
Kvinna	69,3 (65,1–73,6)	53,2 (48,3–58,7)	499	142	264	191	122
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	75,0 (71,6–78,6)	59,8 (55,5–64,4)	936	281	493	386	229
Kvinna	76,4 (71,9–81,2)	62,9 (57,1–69,3)	499	142	264	191	122

10.3. ÖVERLEVNAD FÖRDELAT PÅ STADIUM VID DIAGNOS

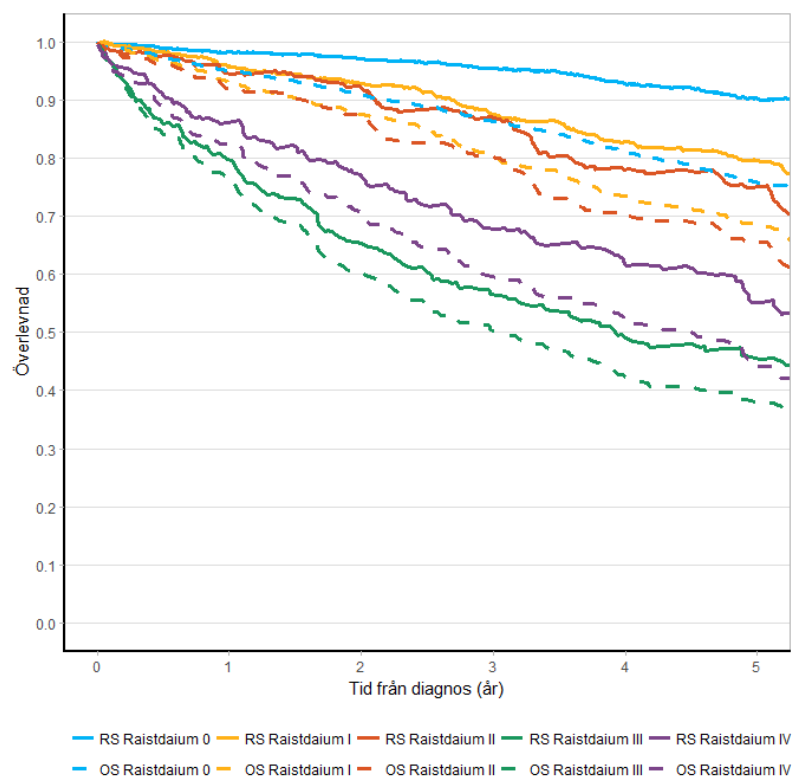
Stadium avspeglar tumörbörda och är också kopplat till behandlingsbehov. Som förväntat skiljer sig patienter i både olika Binet och Rai-stadier sig åt vad gäller både observerad och relativ överlevnad där notabelt är att den relativa 5-årsöverlevnaden vid Binet stadium C är 50 % och för Rai III och IV 46 % och 55 %. Data redovisas i figur 27 och i tabellformat i Appendix M och N.

Figur 27. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på Binet-stadium vid diagnos.





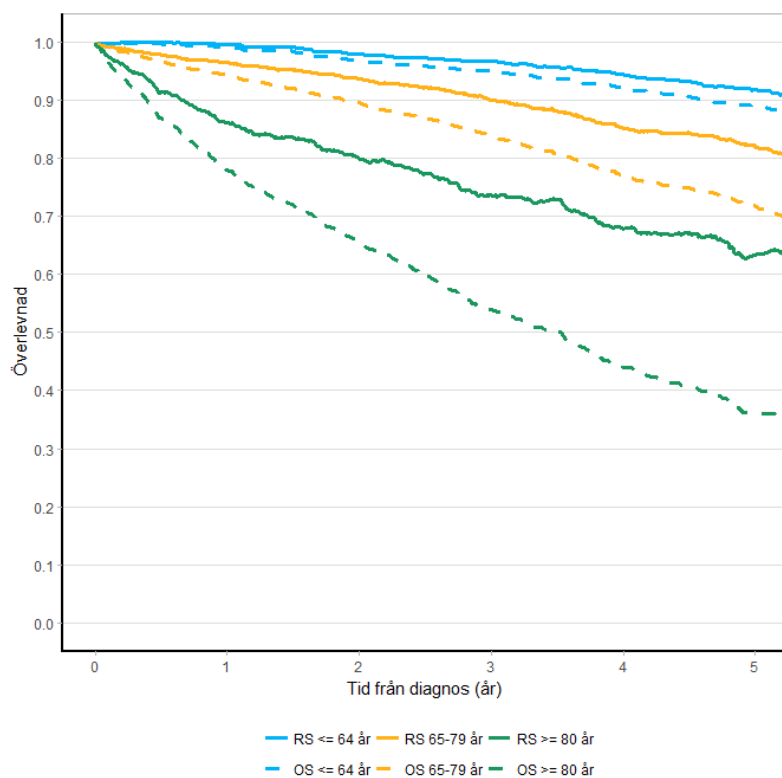
Figur 28. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på Rai-stadium vid diagnos.



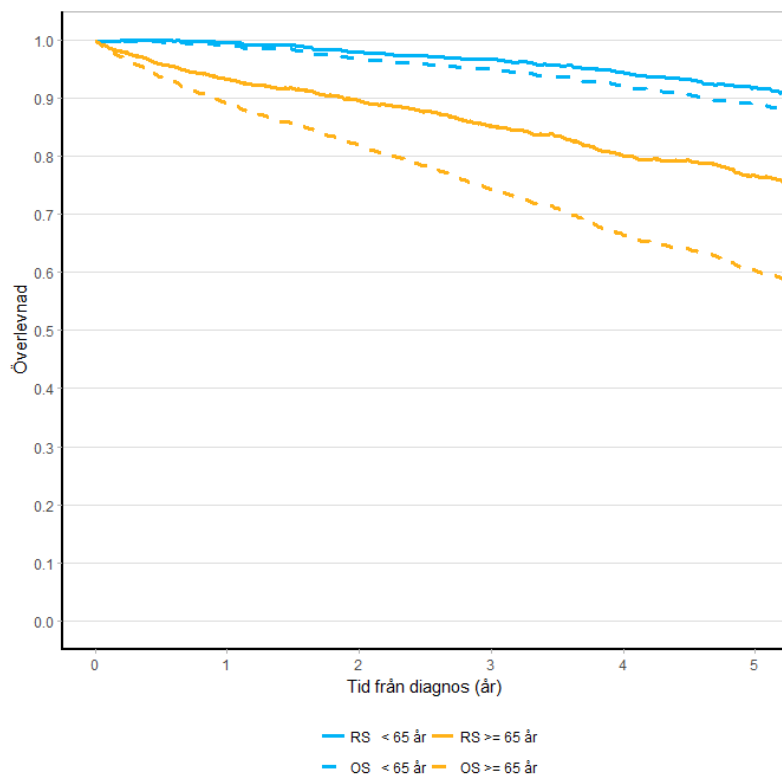
10.4. ÖVERLEVNAD FÖRDELAT PÅ ÅLDER

Data visar att hela gruppen patienter med KLL-diagnos, oavsett behandlingsbehov eller inte vid diagnos, har en relativ 5-årsöverlevnad på 92 % för patienter <65 år och 77 % för patienter ≥ 65 år vid diagnos. Speciellt notabelt är data för den senare gruppen som utgör 75 % av alla patienter.

Figur 29. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på 3 ålderskategorier vid diagnos.



Figur 30. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på två ålderskategorier vid diagnos



Tabell 25. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på två ålderskategorier vid diagnos.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	95,1 (93,9–96,3)	88,9 (87,0–90,9)	1396	58	951	112	672
≥ 65 år	74,4 (72,9–75,9)	60,4 (58,6–62,3)	3844	844	1924	1154	1097
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	96,8 (95,5–98,0)	91,8 (89,8–93,9)	1396	58	951	112	672
≥ 65 år	85,2 (83,5–87,0)	76,8 (74,4–79,2)	3844	844	1924	1154	1097

10.5. ÖVERLEVNAD UPPDELAD PÅ ÅLDER ≥ 65 ÅR ELLER <65 ÅR VID START AV BEHANDLING

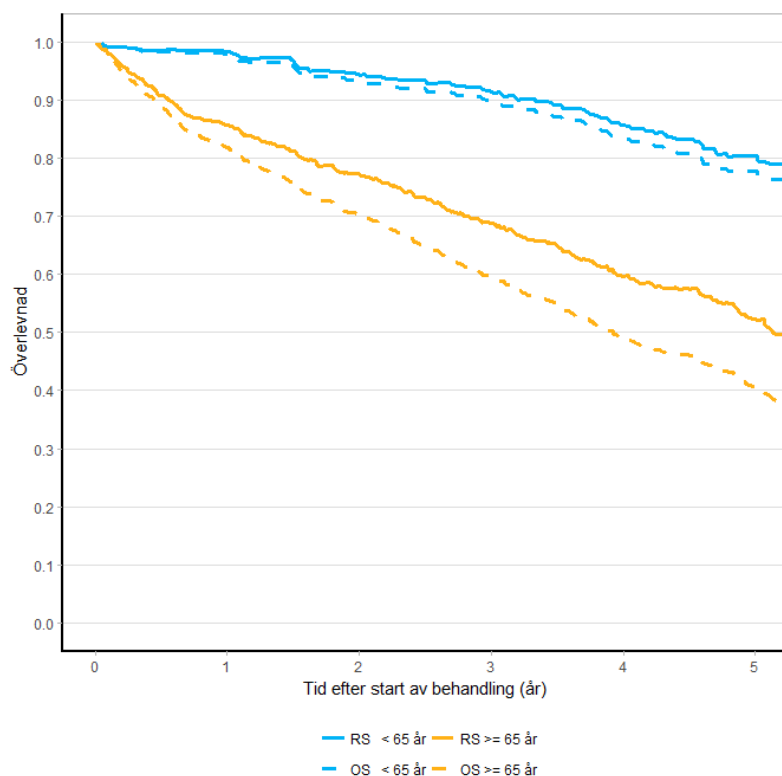
Ålder vid diagnos har stor betydelse för förväntad överlevnad. Det finns inga data som tyder på att äldre patienter har en mer aggressiv sjukdom eller en sjukdom med fler högriskfaktorer. Däremot spelar ålder stor roll vad gäller möjligheterna att tolerera behandling samt komplikationer till både sjukdom och given behandling.

Den relativa 5-årsöverlevnaden (från start av behandling) vid behandlingskrävande sjukdom är för patienter <65 år 80 % och för de ≥ 65 år endast 52 %.

Data vid 3 år visar relativ överlevnad på 92 % (<65 år) respektive 69 % (≥ 65 år).

Detta visar på behovet av nya behandlingar som kombinerar god effektivitet med en god tolerabilitet hos speciellt denna grupp patienter som alltså utgör en majoritet (75 %) av populationen.

Figur 31. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling, två ålderskategorier.

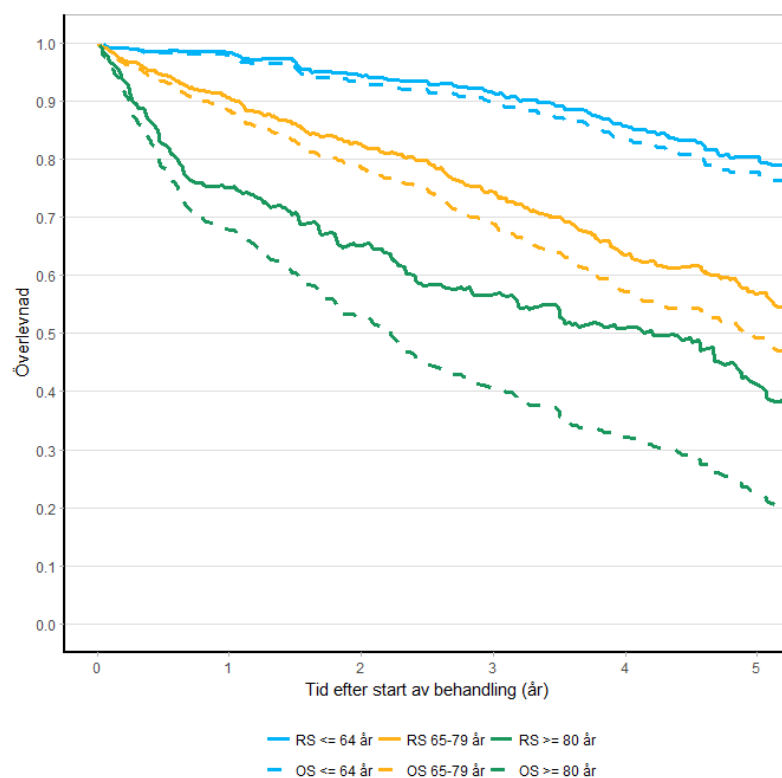


Tabell 26. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	90,0 (86,9–93,1)	77,8 (73,1–82,7)	390	36	281	68	164
≥65 år	59,8 (56,8–63,1)	40,7 (37,2–44,4)	1045	387	476	509	187

	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<65 år	91,7 (88,6–94,9)	80,4 (75,6–85,5)	390	36	281	68	164
≥65 år	69,0 (65,4–72,7)	52,4 (47,9–57,2)	1045	387	476	509	187

Figur 32. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling, tre ålderskategorier.



Tabell 27. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på ålder vid start av behandling.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<=64 år	90,0 (86,9–93,1)	77,8 (73,1–82,7)	390	36	281	68	164
65–79 år	69,0 (65,5–72,7)	49,4 (45,1–54,1)	711	199	367	283	150
>=80 år	40,7 (35,5–46,6)	23,0 (18,2–29,1)	334	188	109	226	37
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
<=64 år	91,7 (88,6–94,9)	80,4 (75,6–85,5)	390	36	281	68	164
65–79 år	74,5 (70,7–78,5)	56,9 (52,0–62,3)	711	199	367	283	150
>=80 år	56,5 (49,4–64,7)	41,6 (33,0–52,5)	334	188	109	226	37

10.6. ÖVERLEVNADE UPPDELAD PER SJUKVÅRDSREGION

Vid analys av överlevnad uppdelad på de olika sjukvårdsregionerna ses en skillnad i observerad och relativ totalöverlevnad som främst skiljer ut Stockholm-Gotland (högre) respektive Södra regionen (lägre) från övriga. Vid analys av överlevnaden från tidpunkten av start av behandling ses dock inga signifikanta skillnader mellan regionerna vad gäller 3- och 5-årsöverlevnad, men att notera är de vida konfidensintervallen främst vid analys av 5-årsöverlevnad som visar på osäkerhet i inrapporterade data.

Vi kan alltså inte se att skillnaden mellan regionerna i överlevnad beror på signifikanta skillnader i behandlingsutfall. Inte heller kan man se tydliga mönster vad gäller i vilket sjukdomsskede som behandling startas eller skillnader i användande av olika behandlingar mellan de olika regionerna. Vad gäller populationen så är patienterna i Stockholm-Gotland något yngre och har en större andel kvinnor jämfört med män än övriga regioner även om skillnaderna är relativt små.

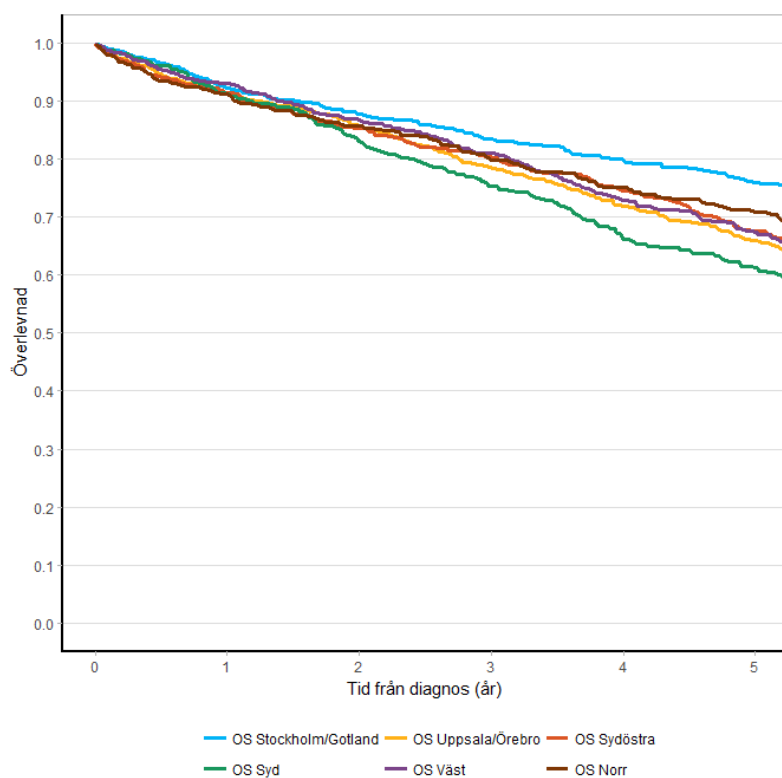
Viktigt att väga in är också att vi endast kan rapportera data vad gäller primärbehandling varför eventuella skillnader mellan regionerna vad gäller behandling av återfall inte kan värderas.

Notabelt är att de två regioner som skiljer sig ut är de två regioner som har lägst incidens, lägst täckningsgrad samt längst eftersläpning vad gäller inrapportering. Detta kan tyda på att ett betydande bortfall och/eller selektion av patienter inom dessa regioner kan påverka resultatet.

Med bakgrund i detta blir det av stor vikt att följa upp överlevnadsdata inom regionerna noggrant, försöka optimera inrapporteringen samt även analysera data på recidivbehandlingar framöver.



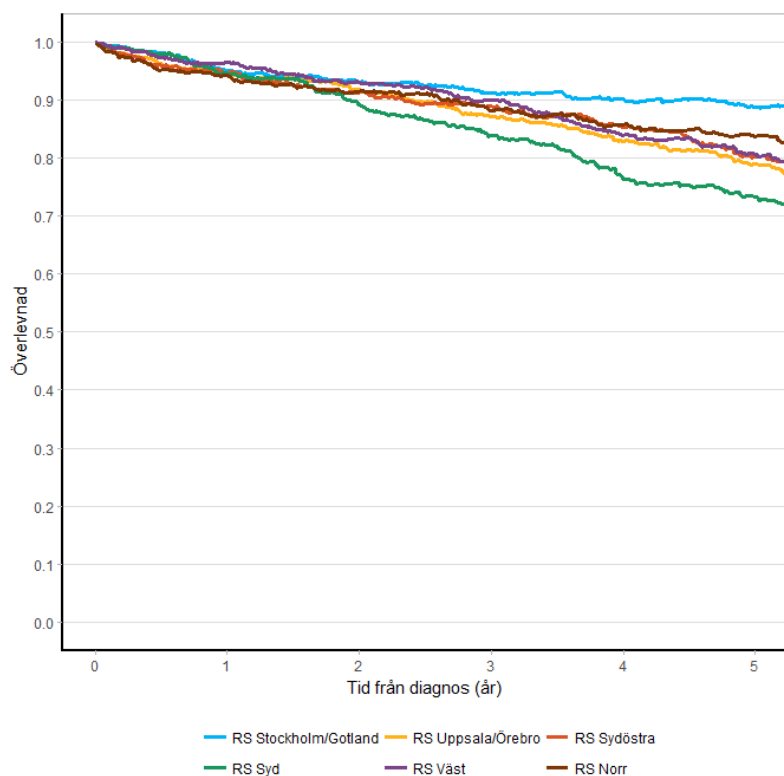
Figur 33. Observerad (OS) överlevnad från diagnos uppdelad på region.



Tabell 28. Observerad (OS) 3- och 5-årsöverlevnad från diagnos uppdelad på region.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Sthlm/ Gotland	83,5 (81,0–86,0)	76,0 (73,0–79,2)	993	146	587	191	381
Uppsala/ Örebro	78,6 (76,2–81,2)	66,0 (62,9–69,2)	1247	227	660	319	409
Sydöstra	80,6 (77,5–83,8)	67,6 (63,5–71,8)	730	122	397	176	235
Södra	75,4 (72,1–78,9)	61,6 (57,6–65,9)	719	153	404	218	239
Västra	81,1 (78,6–83,8)	67,7 (64,3–71,2)	1039	167	565	251	347
Norra	80,2 (76,5–84,1)	71,4 (66,8–76,3)	512	87	262	111	158

Figur 34. Relativ (RS) överlevnad från diagnos uppdelad på region vid diagnos.

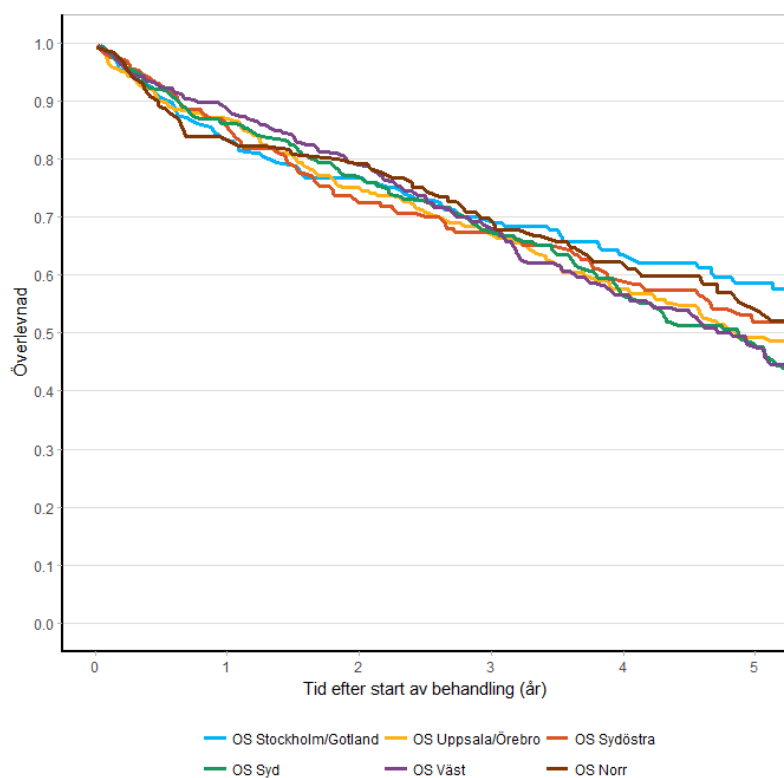


Tabell 29. Relativ (RS) överlevnad från diagnos uppdelad på region.

	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Sthlm/ Gotland	91,3 (88,6–94,0)	88,8 (85,3–92,5)	993	146	587	191	381
Uppsala/ Örebro	87,3 (84,6–90,1)	79,0 (75,3–82,9)	1247	227	660	319	409
Sydöstra	89,0 (85,6–92,5)	80,2 (75,5–85,3)	729	122	397	176	235
Södra	83,8 (80,1–87,7)	73,6 (68,8–78,7)	719	153	404	218	239
Västra	90,1 (87,3–93,1)	80,9 (76,9–85,1)	1038	167	565	251	347
Norra	88,5 (84,4–92,8)	84,2 (78,8–90,0)	512	87	262	111	158



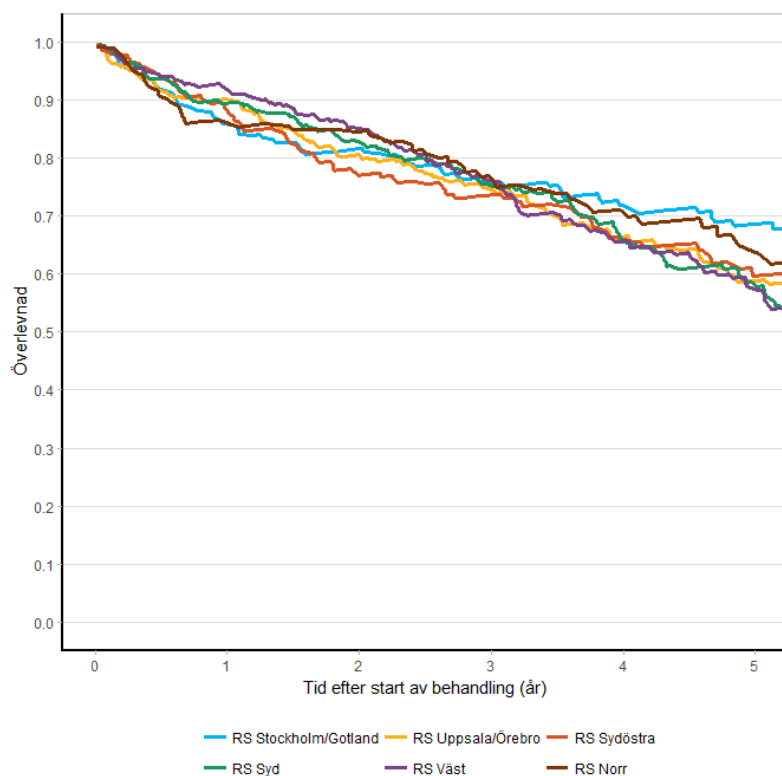
Figur 35. Observerad (OS) 3- och 5-årsöverlevnad per region från start av behandling.



Tabell 30. Observerad (OS) överlevnad 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Sthlm/ Gotland	69,6 (63,3–76,5)	58,7 (51,6–66,8)	196	58	118	73	61
Uppsala/ Örebro	67,2 (62,2–72,7)	49,2 (43,4–55,9)	356	104	177	143	80
Sydöstra	67,5 (61,0–74,6)	51,9 (44,1–61,1)	207	61	96	78	44
Södra	67,8 (62,0–74,1)	48,4 (41,7–56,1)	248	75	137	107	63
Västra	68,3 (63,0–74,1)	48,1 (41,9–55,4)	297	87	157	126	69
Norra	69,9 (62,3–78,4)	55,4 (46,4–66,2)	131	38	72	50	34

Figur 36. Relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad per region från start av behandling.



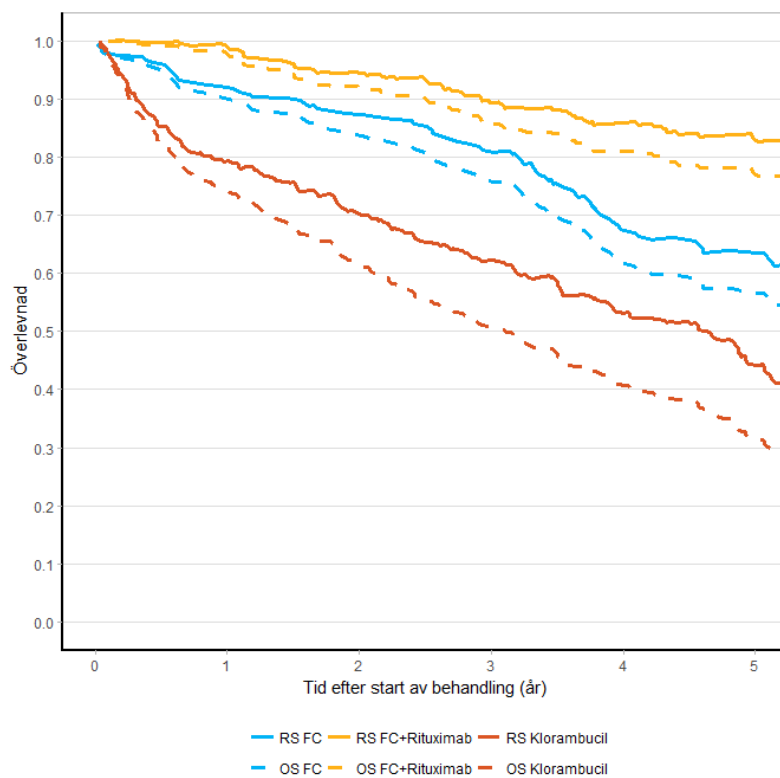
Tabell 31. Relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling.

	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Sthlm/ Gotland	76,1 (69,2–83,5)	68,6 (60,4–78)	196	58	118	73	61
Uppsala/ Örebro	74,7 (69,1–80,8)	58,8 (51,8–66,7)	356	104	177	143	80
Sydöstra	73,5 (66,5–81,3)	59,8 (50,8–70,2)	207	61	96	78	44
Södra	75,7 (69,2–82,7)	58,7 (50,6–68,1)	248	75	137	107	63
Västra	76,2 (70,3–82,7)	57,9 (50,4–66,5)	297	87	157	126	69
Norra	77,0 (68,7–86,4)	65,1 (54,6–77,6)	131	38	72	50	34

10.7. ÖVERLEVNAD BASERAT PÅ BEHANDLING

I figur 37 redovisas OS och RS i grupperna som behandlats med Klorambucil, FC respektive FCR. Överlevnaden skiljer sig signifikant åt. Dessa data går dock absolut inte att jämföra då populationerna skiljer sig avsevärt vad gäller ålder (medianålder vid behandlingsstart 65 år för FCR, 68 år för FC och 80 år för Klorambucil), samsjuklighet samt andra faktorer. De grupper där skillnaderna sannolikt inte är stora är de behandlade med FC och FCR då det senare successivt till viss del ersatt den förra behandlingen i sannolikt relativt likartade patientgrupper. Under senare år har dock BR sannolikt ersatt FC som behandling till de något äldre/skörare patienterna. Överlevnadsdata för gruppen behandlad med BR redovisas inte då den ännu så länge har kort uppföljning.

Figur 37. Relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad uppdelad på behandling.



Tabell 32. Observerad (OS) och relativ (RS) 3- och 5-årsöverlevnad från start av behandling uppdelad på behandling med FC, FC + Rituximab och Klorambucil.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
FC	76,3 (70,3–82,8)	57,4 (50,4–65,4)	178	42	134	73	85
FC + Rituximab	85,9 (82,2–89,7)	77,5 (72,7–82,6)	382	48	251	67	115
Klorambucil	51,1 (46,6–56,1)	31,7 (27,3–36,8)	446	213	203	280	93
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
FC	81,4 (75,0–88,3)	63,9 (56,2–72,8)	178	42	134	73	85
FC + Rituximab	89,5 (85,7–93,4)	83,4 (78,3–88,9)	382	48	251	67	115
Klorambucil	62,2 (56,7–68,2)	44,4 (38,3–51,6)	446	213	203	280	93

KAPITEL 11

Slutsatser och fortsatt utvecklingsarbete

11.1. UTVECKLINGSPUNKTER

- Fortsatt arbete med att förbättra både snabbheten i rapportering samt täckningsgrad, speciellt med fokus på de regioner där det fungerar mindre bra idag.
- Medverka till att överföring av data från journal till INCA kan ske elektroniskt.
- Skapa modeller för kontinuerlig validering av registerdata.
- Utvecklande av bättre on-line uttagsmallar för inrapportörer där man kan följa resultat på eget sjukhus, egen region samt riket. Vidare införande av ”koll-på-läget” utanför INCA-inloggning. Dessutom interaktiva registerrapporter där man ta ut data av eget intresse.
- Analys av p53-defekt (med FISH och sekvensering). Signifikanta regionala skillnader ses vad gäller analys för att värdera om p53-defekt föreligger eller ej. Generellt utförs denna analys i betydligt mindre omfattning än vad som satts som målvärde (90 %). Det kan dock till dels förklaras av att rekommendationer förändrats under studieperioden och att det är först under senare år som analysen rekommenderas för alla patienter före behandlingsstart. Fortfarande, även under senare år, ter det sig som en underanvändning av dessa analyser. Man bör i varje region diskutera användningen av genetiska analyser och föra ut information om detta (regionmöten etc.).
- Tid från diagnos till beslut om behandling är ett kvalitetsmått där måluppfyllelsen är bättre (65 % vid 28 dagar) men inte nått målet 85 %. Här kan man diskutera om detta är ett realistiskt mål att eftersträva då det i många fall kan vara av stort värde med en period av observation innan beslut om eventuell behandlingsstart fattas.
- Analys av inrapporterade behandlingar vid återfall. Tid till återfall, typ av recidivbehandling m.m.
- Utveckla behandlingsformulären för att passa alla typer av behandlingar, även de som ges kontinuerligt.
- Prognosen generellt för patienter med behandlingskrävande KLL-sjukdom är allvarlig och att detta speciellt gäller äldre patienter. Att om möjligt implementera nya behandlingar som förändrar detta faktum är av stor vikt och bör vara ett prioriterat område. I registret ses nu en snabb minskning av användningen av Klorambucil som singelbehandling vilket tyder på att behandlingsstrategierna för de äldre/sköra patienterna genomgår en förändring.
- Djupare analysera (om möjligt i projektform) samt noggrant följa de skillnader som ses i överlevnad mellan de olika regionerna för att värdera om det föreligger reella skillnader eller om skillnaderna som ses beror på inrapportering, selektion och bristande täckningsgrad.

11.2. FOKUSOMRÅDE OCH MÅL FÖR FÖRBÄTTRINGSARBETE

Fokusområden för förbättring bör i första hand vara de punkter som tas upp under punkt 11.1.

KAPITEL 12

Referenser

1. Kronisk Lymfatisk Leukemi. Nationella riktlinjer för utredning och behandling. Behandlingsrekommendationer uppdaterade 2015-04-30: Svenska KLL-gruppen 2013-01-17. Available from: <http://www.sfhem.se/riktlinjer>.
2. Eichhorst B, Fink, A-M., Busch, R., et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). ASH Annual Meeting Abstracts 2014 .
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.
4. Foster AE, Nguyen TT, Al-Hammadi N, Frater JL, Hassan A, Kreisel F. Clinical presentation, progression, and outcome of patients with clonal B-cell counts of less than $5 \times 10^9/l$, 5 to $10 \times 10^9/l$, and more than $10 \times 10^9/l$ and chronic lymphocytic leukemia immunophenotype. American journal of clinical pathology. 2015;143(1):70-7.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.
7. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. American journal of hematology. 2014;89(11):1055-62.
8. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910-6.
9. Damle RN, Wasi T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1840-7.
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1848-54.
11. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.

BILAGA

Appendix

3.2 Ålder vid diagnos

Tabell A: Ålder vid diagnos totalt per region.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	31	32	36	23	32	28	24
Max	97	96	97	95	102	97	102
Median	70	72	72	72	72	72	72
Totalt	993	1247	730	719	1039	512	5240

Tabell B: Ålder för män vid diagnos per region.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	31	31	41	24	32	28	24
Max	96	95	95	95	102	97	102
Median	70	72	71	72	71	70	71
Totalt	571	775	476	459	638	307	3226

Tabell C: Ålder för kvinnor vid diagnos per region.

	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Min	42	35	36	39	35	42	35
Max	96	96	97	94	96	93	97
Median	72	72	74	72	73	74	72,9
Totalt	422	472	254	260	401	205	2014

6.4 Övrig utredning vid diagnos

Tabell D. DAT (Direkt antiglobulintest) under perioden 2007–2016 per år.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
Direkt positiv	33	27	44	17	21	30	28	33	23	30	286
%	7	5	8	3	4	6	5	6	4	6	5
Direkt negativ	197	232	255	178	164	200	171	166	155	135	1853
%	40	41	45	36	32	37	32	32	30	27	35
Ej-utförd	267	306	263	294	321	302	336	325	333	334	3081
%	54	54	47	60	63	56	63	62	65	66	59
Uppgift saknas	1	1	1	1	2	4	1	3	2	4	20
%	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
Total	498	566	563	490	508	536	536	527	513	503	5240
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabell E. Autoimmun hemolys vid diagnos, diagnosår 2007–2016 per år.

Autoimmun hemolys	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
Ja	11	16	14	10	11	15	12	10	15	12	126
%	2	3	2	2	2	3	2	2	3	2	2
Nej	469	531	532	475	473	503	505	492	446	266	4692
%	94	94	94	97	93	94	94	93	87	53	90
Uppgift saknas	18	19	17	5	24	18	19	25	52	225	422
%	4	3	3	1	5	3	4	5	10	45	8
Totalt	498	566	563	490	508	536	536	527	513	503	5240
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

7.2 FISH

Tabell F. Antal och andel (%) KLL-patienter med FISH utfört vid diagnos eller vid primärbehandling oavsett behandlingsbehov.

FISH	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Ja	228	314	164	192	219	130	1247
%	23	26	22	27	21	26	24
Nej	762	917	566	525	820	375	3965
%	77	74	78	73	79	74	76
Totalt	990	1231	730	717	1039	505	5212
%	100	100	100	100	100	100	100

Tabell G. Antal och andel (%) KLL-patienter med FISH utförd vid diagnos eller vid primärbehandling oavsett behandlingsbehov.

FISH	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Riket
Ja	14	45	90	127	147	164	183	187	181	109	1247
%	2,81	7,95	15,99	25,97	28,99	30,83	34,27	35,55	35,42	22,43	24
Nej	484	521	473	362	360	368	351	339	330	377	3965
%	97,19	92,05	84,01	74,03	71,01	69,17	65,73	64,45	64,58	77,57	76
Totalt	498	566	563	489	507	532	534	526	511	486	5212
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabell H: Patienter med primärbehandlingsformulär. FISH utförd vid diagnos eller vid primärbehandling fördelat per region. Antal och andel (%).

FISH	Sthlm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Riket
Ja	149	239	140	154	150	83	915
%	74	62	62	58	48	60	60
Nej	52	144	87	110	165	55	613
%	26	38	38	42	52	40	40
Totalt	201	383	227	264	315	138	1528
%	100	100	100	100	100	100	100

8.3 Primärbehandling med cytostatika och/eller antikroppar

Tabell I. Antal (%) patienter som behandlades med cytostatika och/eller antikroppar fördelat per start av behandlingsår.

	Diagnosår										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
Alemtuzumab	1	5	11	8	9	8	13	6	1	0	62
%	1	5	7	4	5	4	7	4	1	0	4
Bendamustine	1	1	0	2	5	9	7	4	10	1	40
%	1	1	0	1	3	5	4	3	9	2	3
Bendamustine + Rituximab	0	0	0	0	2	8	17	35	28	31	121
%	0	0	0	0	1	4	9	25	25	50	8
CHOP	2	3	5	3	2	2	1	2	3	1	24
%	3	3	3	2	1	1	1	1	3	2	2
CVP	1	5	1	1	0	1	4	1	1	1	16
%	1	5	1	1	0	1	2	1	1	2	1
FC	22	29	45	30	21	11	16	2	1	1	178
%	29	28	28	16	11	6	8	1	1	2	12
FC + Rituximab	3	6	20	54	70	73	70	43	29	14	382
%	4	6	13	28	35	38	35	31	26	23	27
Fludarabin	2	2	0	1	4	1	2	1	0	0	13
%	3	2	0	1	2	1	1	1	0	0	1
Klorambucil	39	49	62	66	72	54	52	29	19	4	446
%	52	47	39	34	36	28	26	21	17	6	31
Klorambucil + Rituximab	2	0	4	8	2	6	7	3	5	1	38
%	3	0	3	4	1	3	4	2	5	2	3
Obinituzumab	0	0	0	0	0	0	0	3	8	1	12
%	0	0	0	0	0	0	0	2	7	2	1
Ofatumumab	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	3
%	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
Rituximab	2	5	6	13	6	11	10	9	3	4	69
%	3	5	4	7	3	6	5	6	3	6	5
Annan	0	0	4	6	3	8	1	1	1	1	25
%	0	0	3	3	2	4	1	1	1	2	2

	Diagnosår										
Uppgift saknas	0	0	0	0	2	1	0	0	1	2	6
%	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3	0
Riket	75	105	159	192	198	194	200	140	110	62	1435
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabell J. Användandet av olika behandlingar över tid per start av behandlingsår.

Behandling	Diagnosår										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Riket
Bendamustine + Rituximab	0	0	0	0	2	8	17	35	28	31	121
%	0	0	0	0	1	4	9	25	25	50	8
FC	22	29	45	30	21	11	16	2	1	1	178
%	29	28	28	16	11	6	8	1	1	2	12
FC + Rituximab	3	6	20	54	70	73	70	43	29	14	382
%	4	6	13	28	35	38	35	31	26	23	27
Klorambucil	39	49	62	66	72	54	52	29	19	4	446
%	52	47	39	34	36	28	26	21	17	6	31
Klorambucil + Rituximab	2	0	4	8	2	6	7	3	5	1	38
%	3	0	3	4	1	3	4	2	5	2	3
Annan	9	21	28	34	29	41	38	28	27	9	264
%	12	20	18	18	15	21	19	20	25	15	18
Uppgift saknas	0	0	0	0	2	1	0	0	1	2	6
%	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3	0
Riket	75	105	159	192	198	194	200	140	110	62	1435
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

10.1 Överlevnad fördelat på kön

Tabell K. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på kön.

	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	78,3 (76,8–79,9)	66,3 (64,3–68,2)	3226	603	1717	833	1056
Kvinna	82,7 (81,0–84,6)	71,6 (69,2–74,0)	2014	299	1158	433	713
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
Man	86,9 (85,2–88,7)	79,1 (76,8–81,5)	3226	603	1717	833	1056
Kvinna	90,9 (89,0–92,9)	84,4 (81,7–87,3)	2014	299	1158	433	713

10.2 Överlevnad fördelat på stadium vid diagnos

Tabell L. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på Binet-stadium vid diagnos.

Binet- stadium	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
A	85,1 (83,8–86,4)	74,6 (72,8–76,3)	3563	447	2039	664	1275
B	79,4 (76,3–82,7)	64,9 (61,0–69,1)	721	129	419	197	254
C	55,3 (50,9–60,0)	40,7 (36,1–45,8)	528	215	216	265	121
	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
A	94,0 (92,5–95,4)	88,5 (86,4–90,5)	3563	447	2039	664	1275
B	85,4 (82,0–88,9)	73,3 (68,8–78,1)	721	129	419	197	254
C	62,5 (57,6–67,8)	49,9 (44,3–56,2)	528	215	216	265	121

Tabell M. Observerad (OS) och relativ (RS) överlevnad uppdelad på Rai-Stadium vid diagnos.

Rai-stadium	Observerad 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Observerad 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
0	86,5 (85,1–87,9)	76,0 (74,1–78,0)	2823	321	1638	490	1018
I	80,2 (77,8–82,8)	68,6 (65,5–71,8)	1169	197	655	281	420
II	80,4 (76,1–85,0)	65,7 (60,1–71,8)	361	61	207	95	122
III	50,4 (44,7–56,9)	38,5 (32,7–45,3)	295	133	112	157	65
IV	60,0 (54,2–66,5)	44,2 (37,9–51,5)	280	101	124	129	69
Rai-stadium	Relativ 3-årsöverlevnad % (95 % KI)	Relativ 5-årsöverlevnad % (95 % KI)	Antal	Antal avlidna inom 3 år	Antal i risk efter 3 år	Antal avlidna inom 5 år	Antal i risk efter 5 år
0	95,5 (94,0–97,1)	90,4 (88,1–92,7)	2823	321	1638	490	1018
I	87,7 (85,0–90,4)	79,6 (76,1–83,4)	1169	197	655	281	420
II	87,1 (82,4–92,1)	75,1 (68,7–82,0)	361	61	207	95	122
III	56,5 (50,1–63,8)	46,0 (39,1–54,1)	295	133	112	157	65
IV	68,1 (61,5–75,4)	55,1 (47,3–64,2)	280	101	124	129	69



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se