

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Årsrapport nationellt kvalitetsregister

Diagnosår: 2007- 2019

Akut lymfatisk leukemi (ALL) Årsrapport nationellt kvalitetsregister diagnosår 2007-2019

Rapporten utgiven av: RCC Syd

2020

Innehållsförteckning

Kapitel 1	2
Inledning	2
1.1 Sammanfattning.....	2
1.2 Målsättning	2
1.3 Interaktiv onlinerapport	3
1.4 Bakgrund och historik	3
1.5 Organisation och nationell styrgrupp.....	4
Kapitel 2	5
Datakvalitet och förklaringar	5
2.1 Vilka patienter ingår i rapporten	5
2.2 Inrapporteringshastighet och täckningsgrader.....	5
2.3 Statistisk metod	5
2.4 Begrepp och förklaringar.....	5
Kapitel 3	7
Vårdprocess	7
3.1 Standardiserat vårdförlopp.....	7
3.2 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	7
3.3 PROM/PREM.....	8
Kapitel 4	9
Resultatredovisning	9
4.1 Population.....	9
4.1.1 Anmälande sjukhus och regional fördelning av diagnosticerade fall	9
4.1.2 Ålders- och könsfördelning sjukhus.....	10
4.1.3 Bedömning av funktionsstatus	10
4.1.4 Tidigare sjukdomar, cytostatikabehandling eller strålning	10
4.2 Utredning/diagnostik	11
4.2.1 Diagnosgrundande vävnad, immunfenotypning och genetisk analys.....	11
4.3 Tumörkaraktäristika vid diagnos.....	12
4.3.1 Undergrupper av ALL	12
4.3.2 Utredning av CNS sjukdom	14
4.3.3 Utredning av bulsig sjukdom	15
Kapitel 5	16

Behandling	16
5.1 Behandlande sjukhus.....	16
5.2 Behandlingsintention.....	16
5.3 Tid till start av behandling	17
5.4 Behandlingsval	18
5.5 Komplett remission	20
Kapitel 6	21
Uppföljning och överlevnad	21
6.1 Recidiv.....	21
6.1.1 Recidivfrekvens	21
6.1.2 Lokalisation och typ av recidiv.....	21
6.2 Ny remissionssyftande behandling.....	22
6.3 Överlevnad	23
6.3.1 Tidig mortalitet.....	23
6.3.2 Långtidsöverlevnad	26
6.4 Recidivfri överlevnad.....	30
6.5 Palliativ vård	32
Kapitel 7	33
Slutsatser och fortsatt utvecklingsarbete	33
7.1 Utvecklingspunkter.....	33
7.2 Fokusområde och mål för förbättringsarbete.....	33
Kapitel 8	34
Forskning	34
8.1 Publikationslista	34

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Sammanfattning

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en ovanlig sjukdom med ca 50 nya fall/år hos vuxna i Sverige. Medianålder vid insjuknande är 53 år och incidensen är något högre hos män som utgör 56 % av alla patienter. Behandlingen av ALL sker enligt olika protokoll beroende på undergrupp och ålder. Den innefattar alltid många olika läkemedel och behandlingstiden kan vara upp till två och ett halvt år. Riskgrupp bedöms dels initialt men också under behandlingens gång och är vägledande för beslut om eventuell allogen stamcellstransplantation. Nära 90 % av patienter med ALL får kurativ syftande behandling och inga större skillnader ses mellan olika regioner. Icke kurativ behandling ges nästan enbart till patienter i ålder över 70 år.

Cytogenetisk utredning som en del i riskbedömningen har genomförts i 97 % av fallen där kurativ syftande behandling planerades.

Införandet av mer intensiva barnprotokoll 2008 och tyrosinkinashämmare som standardbehandling vid Philadelphia-positiv (Ph+) ALL i alla åldersgrupper har lett till en förbättring av behandlingsresultaten över tid framförallt hos yngre patienter och hos de med Ph+ sjukdom. Medianöverlevnaden är tre år, för patienter upp till 45 års ålder är 5-årsöverlevnaden 68 %. Recidiv ses hos drygt en tredjedel av patienterna men är starkt relaterad till ålder där ökande frekvens ses med stigande ålder. Prognosen vid recidiv är dålig, även om ny remission uppnås är durationen som regel kort. För att ytterligare förbättra behandlingsresultaten krävs troligen nya behandlingsalternativ.

Ett eget Kvalitetsregister för ALL finns sedan 2007 på IT-plattformen INCA och ligger till grund för denna rapport. Mellan 1997 och 2007 har ALL- och AML-fall registrerats i ett gemensamt register för akut leukemi hos vuxna (NRALV). Ett arbete att fusionera data från leukemiregistret med INCA registret pågår. Täckningsgraden mot cancerregistret är god men inrapporteringen sker med fördröjning. Mediantiden från diagnosdatum till anmälan är drygt 4 månader men att uppnå en täckningsgrad på >95 % tar 2-3 år. Täckningsgraden av behandlings- och uppföljningsblanketten är lägre och stor variation mellan regionerna föreligger.

1.2 Målsättning

ALL-registrets syften är att:

- öka kunskapen om ALL- sjukdomens epidemiologi samt diagnostik, behandling och uppföljning av ALL patienter i Sverige.
- utgöra referensmaterial vid vårdprogramarbete och skapa förutsättningar för utvärdering av nationella riktlinjer
- stimulera och underlätta forskning om ALL med hjälp av kvalitetsregisterdata

1.3 Interaktiv onlinerapport

Som komplement till denna PDF-årsrapport finns nu även en interaktiv onlinerapport som finns under <https://statistik.incanet.se/ALL/>

1.4 Bakgrund och historik

Akut lymfatisk leukemi är en cancersjukdom som utgår från omogna celler, lymfoblastar, i benmärgen och leder till en kraftig ökning av dessa celler. Orsaken till sjukdomen i den absoluta majoriteten av fallen är inte känd. Sjukdomen är ovanlig och bland vuxna i Sverige insjuknar cirka 50 personer årligen med en viss övervikt för män. Medianålder för vuxna vid insjuknandet är drygt 50 år. Beroende på vilken cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje, och mognadsgrad indelas sjukdomen i B ALL, T ALL respektive Burkitt leukemi. B ALL är vanligast och relativt jämt fördelad över åldrarna, T ses framför allt hos män mellan 20-40 års ålder, och Burkitt leukemi, den ovanligaste formen, ses framför allt hos de äldre. Ytterligare indelning sker efter påvisade av genetiska avvikelser där förekomst av Philadelphiakromosomen är den vanligaste. Överlevnaden är starkt åldersberoende och dödligheten beror huvudsakligen på återfall i sjukdomen.

Registrering av sjukdomen skedde under åren 1997 - 2006 i Nationellt Register för Akut Leukemi hos Vuxna (NRALV) initierat av Svensk förening för Hematologi. Från 2007 är ALL-registret ett delregister i Blodcancerregistret och rapportering sker i INCA (informationsnätverk för cancervården). Under 2019/2020 har det pågått ett arbete att sammanfoga data från NRALV registret i ALL-registret. Tidigare analyser har omfattat patienter diagnostiserade 2007-2009 (rapport 1), 2007-2012 (rapport 2) och 2007-2014 (rapport 3).

Registret omfattar alla fall med nydiagnostiserad ALL hos vuxna (från 18 års ålder). Även patienter yngre än 18 år kan registreras om behandlingen skett vid vuxenklirik. Obduktionsfall ingår ej. Följande SNOMED-koder ingår: 98363, 98123, 98133, 98143, 98153, 98163, 98173, 98183, 98373, 98353, 98263, 983535 (gäller ej fr.o.m. 2011-01-01) och 983536. Rapportering sker elektroniskt och består i en anmälan med basdata från diagnostillfället, en behandlingsblankett, en uppföljningsblankett samt i förekommande fall en transplantationsblankett. Rapportering av uppföljningsdata sker en gång/år de första fem åren och därefter en gång var femte år. Under 2017 har ALL-registret byggts om till HTML format som har ledd till säkrare och enklare rapportering genom bl a tillägg av sk interna valideringskontroller och koppling av olika registreringsblanketter till anmälningsblanketten.

Ett väl utvecklat samarbete finns mellan Nordiska barncancergruppen, NOPHO (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) och vuxenhematologer i Norden och de baltiska länderna. Patienter upp till 45 års ålder utom de med Ph+ sjukdom har behandlas enligt ett barnprotokoll, NOPHO ALL 2008. Från hösten 2019 har NOPHO ALL 2008 protokollet ersatts av ett nytt protokoll, ALLTogether1, framtagna i ett europeiskt samarbete. Registrering av dessa patienter sker på ett mer utförligt sätt i NOPHO:s resp ALLTogether1:s databas än i ALL-registret.

1.5 Organisation och nationell styrgrupp

En nationell ALL-grupp har funnits sedan 1984 och de första Nationella riktlinjerna antogs 1987. I juni 2020 fastställdes den senaste uppdateringen av ALL vårdprogrammet i samverkan med RCC.

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/akut-lymfatisk-leukemi-all/>

Målsättningen för diagnosgruppen har varit att tillförsäkra patienterna ett optimalt omhändertagande och att med systematisk uppföljning av bl.a. registerdata sträva efter ständig förbättring.

Den nationella styrgruppen ansvarar för vilka patientdata som samlas in samt hur dessa sammanställs och presenteras. Målsättningen är att utge en komprimerad rapport av sammanställda data på nationell och regional nivå varje år som komplement till den interaktiva årsrapporten. För inrapportörer finns dessutom möjlighet att via rapportmallar utarbetade efter gruppens önskemål få ut data i realtid på såväl nationell/regional och egen klinik nivå. Styrgruppen är dessutom delaktig i samordning av forskningsprojekt utgående från registerdata.

Norra regionen

Antonio Izarra Hematologisektionen, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Uppsala/Örebro regionen

Ordförande: Helene Hallböök, Sektionen för Hematologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Piotr Kozłowski, Hematologisektionen, Medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Stockholm/Gotland regionen

Joel Joelsson, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Sydöstra regionen

Lucia Ahlberg, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Västra regionen

Erik Hulegårdh, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Södra regionen

Beata Tomaszewska-Toporska, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Registerhållare: Anna Lübking, Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, Skånes universitetssjukvård, Lund

Stödteam från RCC Syd Ann-Katrin Andersson, Monitor, Ann-Sofi Hörstedt, Statistiker, Pia Mårtensson-Löthgren, Statistiker, Niklas Berndt, Produktägare, RCC Syd Lund

KAPITEL 2

Datakvalitet och förklaringar

2.1 Vilka patienter ingår i rapporten

Denna rapport omfattar samtliga patienter som har diagnostiserats med ALL under perioden januari 2007 till december 2019 och data från ALL-registret laddades ned 2020-08-24. Totalt ingår 721 patienter i denna rapport.

2.2 Inrapporteringshastighet och täckningsgrader

Inrapporteringshastighet visas under fliken Kvalitetsindikatorer och täckningsgraden under fliken Täckningsgrad i den interaktiva onlinerapporten <https://statistik.incanet.se/ALL/>.

2.3 Statistisk metod

Största delen av materialet är sammanfattat med hjälp av deskriptiv statistik. För överlevnaden har Cox-analys använts och överlevnadskurvorna är av Kaplan-Meier-typ, på detta sätt är censureringen hanterad. P-värdena är framtagna med ett Likelihood-ratio test där en Cox proportional hazards regressions-modell använts. Vid användning av Coxregression antas hazardfunktionen mellan individer i olika grupper vara proportionella. Åldern är en mycket viktig parameter vid överlevnaden i ALL och är därför med i modellerna.

All överlevnad, utom den recidivfria, är beräknad i dagar/år från diagnos till datum för händelse: död och för censurering: senaste uppdatering från befolkningsregistret, för de 721 patienter som diagnostiserats med ALL 2007-2019. För recidivfriöverlevnad beräknas tid i dagar/år från 1:a CR till händelse: recidiv, död och till censurering: senaste uppdatering från befolkningsregistret.

2.4 Begrepp och förklaringar

Täckningsgraden för ett kvalitetsregister är förhållandet mellan antalet fall registrerade i Kvalitetsregistret jämfört med antal fall registrerade i Cancerregistret.

I tabeller och figur förkortas region Stockholm/Gotland som S/G, Uppsala/Örebro som U/Ö och Sydöstra som SÖ. I tabellerna och figurerna betecknas antalet av n och N, minsta och största värde som min och max. För att beskriva spridningen runt lägesmättet medianen (det värde för vilka 50 % av observationernas värden är lägre och 50 % är högre) används 1:a och 3:e kvartilen som betecknas av Q1 och Q3. Q1 anger att 25 % av observationernas värden är mindre än denna nedre kvartil och Q3 att 75 % är mindre än denna övre kvartil. Uppgift saknas som anger om det inte finns något registrerat värde anges som u.s., konfidensintervall som CI och totalöverlevnad som overall survival (OS).

Den kumulativa incidensen är det totala antalet fall insjuknande i en viss sjukdom i en population under en viss tid. Åldersstandardiserad incidens innebär att incidensen relateras till en standardbefolkning. Variationer i befolkningsstrukturen, exempelvis att andelen äldre ökar, påverkar därmed inte incidensen. I ett icke standardiserat material kommer ökad andel äldre att visa sig i högre andel tumörsjukdom eftersom andelen äldre med högre andel tumörsjukdom ökar.

Undergrupper av ALL

- Burkittleukemi (98263): Burkitt
- Prekursor lymfatisk leukemi UNS (98353): UNS
- Pre-B (98363) och ALL, B-cellstyp (983536) och från år 2014 (98123, 98133, 98143, 98153, 98163, 98173, 98183): B-ALL
- Pre-T (98373) och ALL, T-cellstyp (983535): T-ALL

- Philadelphiapositiv ALL (Ph+): Genetisk analys utförd med angivelse av förekomst t(9;22) eller BCR/ABL1.
- Philadelphianegativ ALL (Ph-): Genetisk analys utförd där inte förekomst av t(9;22) eller BCR/ABL1 angivits.

KAPITEL 3

Vårdprocess

3.1 Standardiserat vårdförlopp

Från 1 april 2017 ingår ALL tillsammans med akut myeloisk leukemi (AML) i ett standardiserat vårdförlopp för akut leukemi.

För mer information om SVF och ingående ledtider hänvisas till Cancercentrums hemsida

<http://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/akut-lymfatiskt-leukemi-all/vardforlopp/>

3.2 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitets- och målindikatorer har diskuterats inom Svensk Förening för Hematologi (SFH) tillsammans med de olika diagnosgrupperna inom Blodcancerregistret (BCR) varefter målnivåer för ett antal kvalitetsindikatorer som redan registreras i de olika delregistren inom BCR satts. I senaste uppdatering av ALL vårdprogrammet har dessa kompletterats med en ny målindikator. Aktuella resultat för respektive kvalitetsindikator, förutom för ”Andel patienter med kurativ behandlingsintention år som överlever 30 dagar efter diagnos” som presenteras i denna rapport, visas i den interaktiva online rapporten under fliken Kvalitetsindikatorer <https://statistik.incanet.se/ALL/> och som realtidsdata även i ”Koll på läget”.

Diagnosövergripande målindikator för alla blodcancerregistren

- Täckningsgrad: Andel patienter registrerade i INCA inom 3 respektive 12 månader efter diagnos.
 - Målvärden: > 70 % respektive > 95 %

Kvalitetsindikatorer

- Andel patienter med kurativ behandlingsintention med cytogenetisk analys vid diagnos
 - Målvärde 100 %
- Andel patienter med kurativ behandlingsintention som överlever 30 dagar efter diagnos (Figur 6.3)
 - Målvärde > 95 %
- Inkluderad i strukturerad behandlingsstudie (patienter med Ph-negativ ALL 18-45 år)
 - Målvärde > 95 %

3.3 PROM/PREM

ALL och AML-registret ingår i ett pilotprojekt för att inom Blodcancerregistret (BCR) mäta patientupplevda data genom Patient Reported Outcome Measures (PROM) och patientnöjdhet Patient Reported Experience Measures (PREM). Bakgrunden är att Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har beslutat att registrering av PROM och PREM skall ingå i den satsning som görs på nationella kvalitetsregister.

Sedan december 2014 identifieras patienter med akut leukemidiagnos via INCA. Brevledes tillfrågas de vid tre tidpunkter (6 månader, 2 och 4 år) efter diagnos om att dela med sig av sina symptom och erfarenheter genom att besvara en enkät. Projektet är utformat som en klinisk studie med godkänd etikansökan. Förutom PROM/PREM finns frågor avseende hälsoekonomiskt status, reproduktiv och psykisk hälsa. De första resultaten har publicerats nyligen (Lennmyr, EB et al. Eur J Haematol 2020).

KAPITEL 4

Resultatredovisning

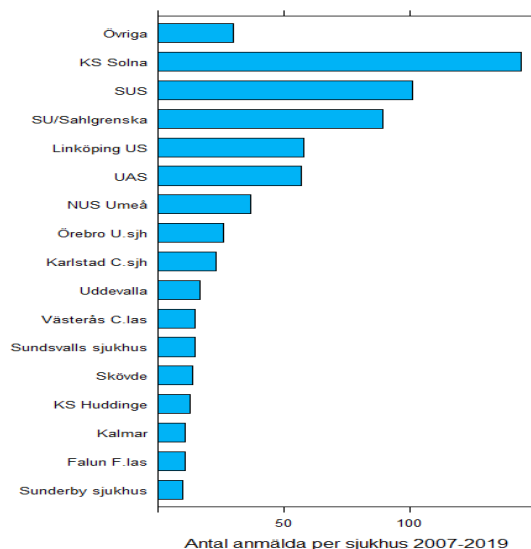
4.1 Population

Materialet i denna rapport grundar sig på ett datauttag från Kvalitetsregistret för ALL för diagnosåren 2007 till 2019 i delen av data från Anmälningsformuläret, 721 registrerade patienter, i övrigt visas diagnosår 2007-2018, 659 registrerade, i åldern 17 till 94 år, där 82 % av dem har datum för behandlingsstart och/eller någon uppföljning. Kompletterande data avseende population och regionalfördelning visas i den interaktiva rapporten <https://statistik.incanet.se/ALL/> i fliken ”Population”.

I figurerna och tabeller visas åldersindelning med 10 års intervall men också i ålderskategorierna, t.o.m. 45 år, 46-60 år respektive 61- år, vilka till stor del speglar kohorter där olika behandlingsprotokoll är använda.

4.1.1 Anmälade sjukhus och regional fördelning av diagnosticerade fall

Majoriteten av patienterna diagnosticeras och anmäls via universitetssjukhusen.



FIGUR 4.1 Antal anmälda med ALL per sjukhus under åren 2007-2019

22 % av fallen vardera återfinns i de två tätast befolkade regionerna Stockholm/Gotland och Uppsala/Örebro, 18 % i Syd och 19 % i Väst, dessa regioner med en befolkning på drygt 2 miljoner i Stockholm/Gotland och knappt 2 miljoner i de andra regionerna. 9 och 11 % av patienterna finns i Norr respektive Sydöst med runt 1 miljoner invånare i vardera. Antalet fall

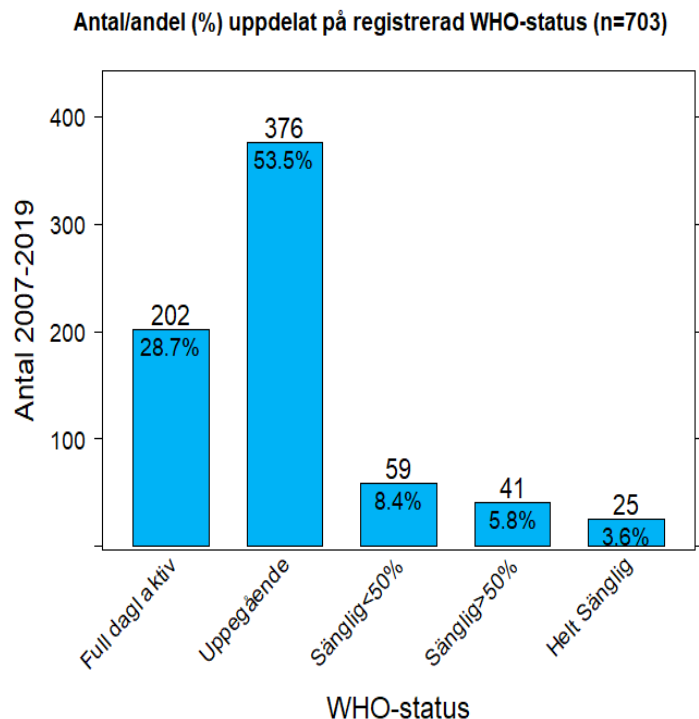
följer ganska väl storleken på befolkningarna i regionerna och medianåldern är 48-57 år, lägst i Stockholm/Gotland och högst i Uppsala/Örebro.

4.1.2 Ålders- och könsfördelning sjukhus

Sjukdomen är något vanligare hos män. Medianålder vid insjuknande är 53 år. T ALL drabbar i hög utsträckning yngre män och förklarar dominansen av insjuknande hos män i 20 - 40 års ålder.

4.1.3 Bedömning av funktionsstatus

Bedömning av funktionsstatus kan variera beroende på tidpunkt för bedömningen och det kan också föreligga variationer i olika bedömares bedömning. Majoriteten av patienterna har ett gott funktionsstatus.



FIGUR 4.2 WHO-status vid diagnos, diagnosår 2007-2019

4.1.4 Tidigare sjukdomar, cytostatikabehandling eller strålning

Förekomst av faktorer med möjlig betydelse för utveckling av sekundär ALL såsom tidigare känd hematologisk sjukdom, strålbehandling och cytostatikabehandling registreras. Tidigare hematologisk sjukdom angavs ha förelegat hos 6 % (45/721) av patienterna. Tidigare cytostatika och/eller strålbehandling oberoende av underliggande diagnos rapporterades hos 10 % (74/721) av patienterna.

Tabell 4.1 Tidigare behandling och hematologisk sjukdom, diagnosår 2007-2019

Tidigare behandling Antal (andel %)	Ingen tidigare blodsjukdom	Tidigare blodsjukdom	Totalt
Ingen	634 (93.8)	13 (28.9)	647 (89.7)
Cytostatika	12 (1.8)	26 (57.8)	38 (5.3)
Strålning	22 (3.3)	0 (0)	22 (3.1)
Cytostatika & strålning	8 (1.2)	6 (13.3)	14 (1.9)
Totalt	676 (100)	45 (100)	721 (100)

4.2 Utredning/diagnostik

4.2.1 Diagnosgrundande vävnad, immunfenotypning och genetisk analys

Benmärg och blod är diagnosgrundande vävnad i mer än 90 % av fallen. I övriga fall är biopsi från annan vävnad eller likvor primär diagnosgrund. Immunfenotypning av blastcellerna är avgörande för att kunna ställa diagnosen ALL. Flödescytometri används i 96 % av fallen och i en fjärdedel av fallen kombinerat med immunhistokemi. Dessa data visas i den interaktiva onlinerapporten under fliken Diagnostik.

Genetisk analys är väsentlig i den primära diagnostiken och är en kvalitetsindikator för patienter med kurativt syftande behandling. Använda metoder är cytogenetik dvs. karyotypering, FISH eller molekylärgenetisk analys. Någon typ av genetisk analys rapporteras vara utförd för 93 % av patienterna, ej utförd hos 7 % och en patient saknar uppgift om genetisk analys. I vilken utsträckning de olika metoderna använts framgår av Tabell 4.2.

Tabell 4.2 Metoder för genetisk analys, diagnosår 2007-2019

Cytogenetik utförd	Antal	Andel (%)
Nej	43	6.5
Ja	622	93.4
Uppgift saknas	1	0.2
Totalt	666	100
FISH utförd		
Nej	75	11.3
Ja	576	86.5
Uppgift saknas	15	2.3
Totalt	666	100
Molekylär analys utförd		

Nej	193	29.0
Ja	430	64.6
Uppgift saknas	43	6.5
Totalt	666	100

Hos de patienter där genetisk analys är utförd har ungefär 70 % cytogenetisk avvikelse, 28 % ingen avvikelse och 3 % inget svar registrerat.

De genetiska avvikelserna t(9;22) och t(4;11) är riskklassificerande och styrande för behandlingsval. Fler genetiska avvikelser av klinisk betydelse har identifierats de senaste åren och kommer läggas till som variabler. I nuläget registreras övriga genetiska förändringar som annan avvikelse.

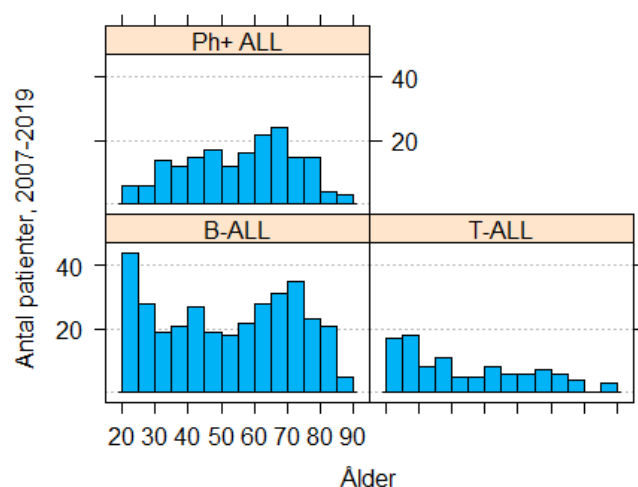
Tabell 4.3 Fördefinierade genetiska avvikelser, diagnosår 2007-2019

Avvikelse	Antal
t(4;11)	25
t(9;22) eller bcr/abl	181

4.3 Tumörkaraktäristika vid diagnos

4.3.1 Undergrupper av ALL

Bland undergrupperna av ALL är B ALL vanligast med 75 %, följt av T ALL med 16 % och ovanligast Burkittleukemi som ses i 5 % av fallen. 4 % bedöms som ALL UNS och sannolikt ingår här en del med mixed phenotype leukemia (MPAL). Uppdaterad data på regionnivå visas i den interaktiva rapporten under fliken ”Diagnostik”.



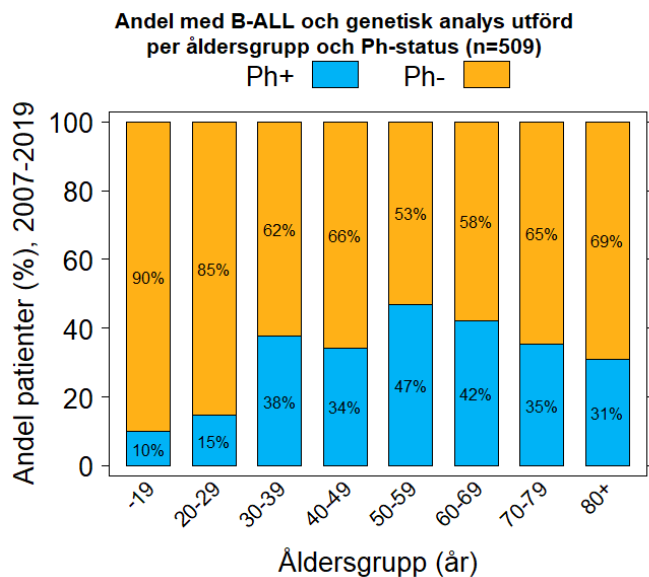
Figur 4.3 Åldersfördelning, antal per undergrupp B-ALL, Ph+ ALL och T-ALL 20-89 år, diagnosår 2007-2019

Tabell 4.4 Andel (%) per ålders- och undergrupp, diagnosår 2007-2019

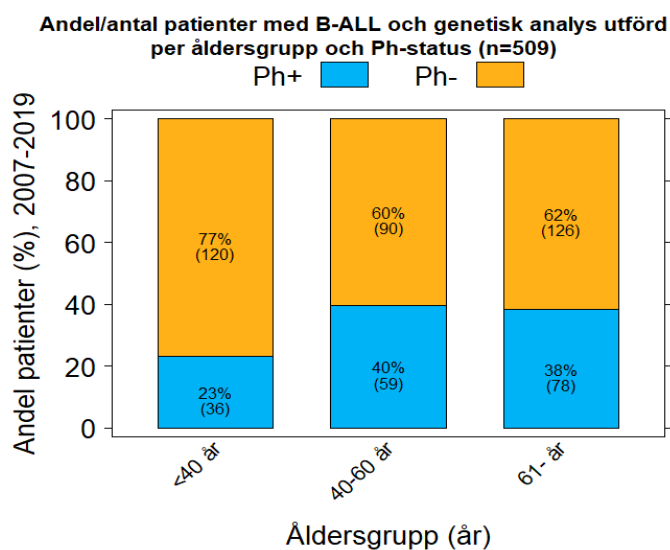
Åldersgrupp	B-ALL (%)	T-ALL (%)	Ph+ ALL (%)	Burkitt (%)	UNS (%)
-19	56	34	6	3	0
20-29	57	26	9	4	3
30-39	42	26	27	1	4
40-49	55	11	30	0	3
50-59	41	15	35	4	4
60-69	46	9	34	5	5
70-79	50	8	27	11	4
80+	61	10	20	6	4
Totalt	50	16	25	5	4

Patienterna i undergruppen T-ALL är något yngre och domineras av män, 70 %.

Den genetiska avvikelserna $t(9;22)$ eller BCR/ABL1 (Ph+) angavs hos 181 av patienterna, varav nästan alla hade B-ALL, 7 ALL UNS och några T-ALL. Förekomsten av Ph+ hos patienter med B-ALL är 32 %. 95 % av patienterna med B-ALL har genetisk analys utförd.



Figur 4.4 Ph-status i undergrupp B-ALL per åldersgrupp, diagnosår 2007-2019



Figur 4.5 Ph-status i undergrupp B-ALL per åldersgrupp, diagnosår 2007-2019

4.3.2 Utredning av CNS sjukdom

Påvisad CNS sjukdom vid ALL diagnos är ovanlig men kräver intensifierad behandling och måste därför diagnosticeras tidigt speciellt när kurativt syftande behandling planeras. Eftersom det sågs en lägre än förväntad frekvens av genomförd lumbalpunktion vid diagnos i tidigare rapporter har rapporteringen från 2013 utökats med möjligheten att även registrera senarelagda lumbalpunktioner. Sedan 2013 ges dessutom möjlighet att ange om andra metoder såsom datortomografi (CT) eller magnetröntgen (MRI) använts i diagnostiken.

För patienter med diagnos 2013-2019 har 79 % (323) rapportering att undersökning för utredning av CNS sjukdom är utförd, 76 % har undersökts med likvordiagnostik. CNS-sjukdom har påvisats hos knappt 10 % (31/323) av patienterna; drygt 6 % med likvor och drygt 3 % med likvor & CT/MR.

4.3.3 Utredning av bulkig sjukdom

Bulkig sjukdom ses framförallt vid T ALL och Burkitt. Förekomst diagnostieras med datortomografi undersökning. Påvisas bulkig sjukdom måste uppföljning av denna ske i remissionsbedömningen då kompletterande behandling kan bli aktuell vid kvarstående sjukdom.

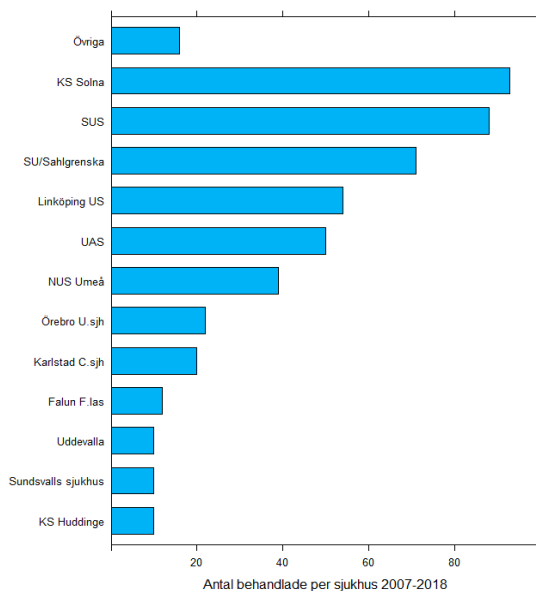
Frekvensen bulkig sjukdom är 5 % men som förväntat betydligt högre hos dem med T-ALL, 24 %. Bedömd bulkig sjukdom är registrerad för drygt 90 % av patienterna.

KAPITEL 5

Behandling

5.1 Behandlande sjukhus

Diagnostik och behandlingen av ALL sker huvudsakligen på universitetssjukhus och regionsjukhus.

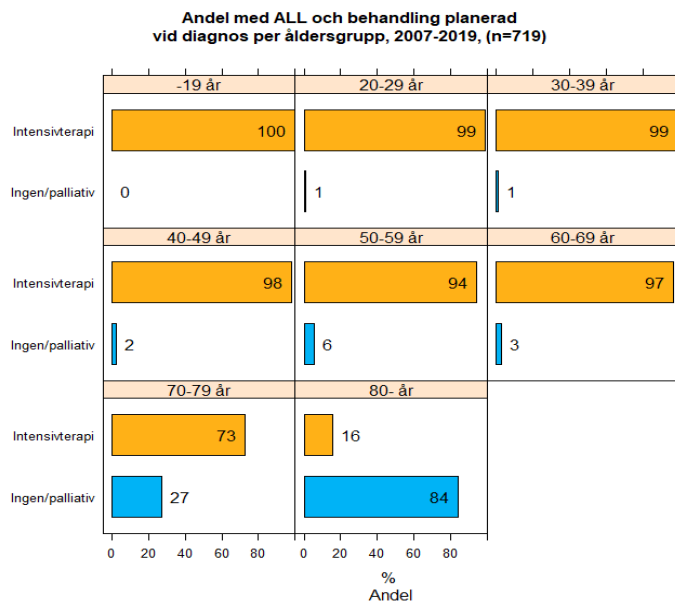


Figur 5.1 Antal/andel (%) behandlade per sjukhus, diagnosår 2007-2018

Som behandlade räknas de patienter där behandling syftande till CR angivits på anmälningsblanketten och det finns ett registrerat datum för start av behandling, totalt 532.

5.2 Behandlingsintention

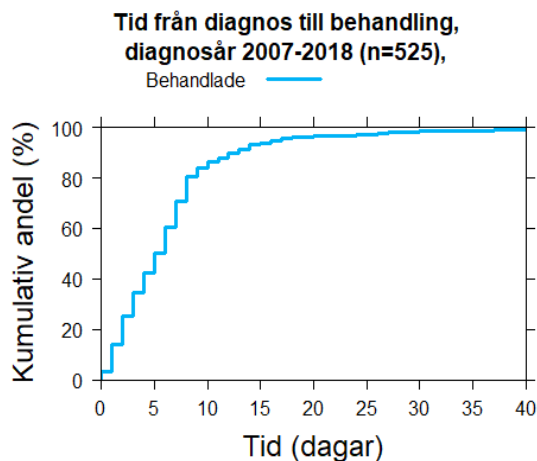
Kurativ behandlingsindikation vid diagnostillfälle angavs hos 88 % av patienterna. Till patienter 80 år eller äldre valdes i hög utsträckning palliativ behandling i 84 % (Figur 5.2). Behandlingsintention per region visas i den interaktiva rapporten.



Figur 5.2 Planerad behandlingsintention per åldersgrupp, diagnosår 2007-2019

5.3 Tid till start av behandling

Inom en vecka från diagnos har omkring 70 % av patienterna startat behandling. Kumulativ andel patienter med startad behandling visas i Figur 5.3. 7 patienter har datum för diagnos senare än behandlingsdatum och är därför exkluderade ur figuren. Till patienter med initialt hög sjukdomsaktivitet ges ofta en så kallad förfas, behandling i syfte att stabilisera sjukdomen. Denna variabel har lagts till i rapporteringen från 2015 för att förtydliga hur det initiala behandlingsmönstret ser ut. I SVF beräknas leddtiden för behandlingsstart från datum för välgrundad misstanke till datum för start av förfas eller leukemispecifik behandling vilket som kommer först. Mediantiden för start av behandling har dock inte förändrats avsevärt över tiden med 5 dagar under tiden 2007 – 2012 och 6 dagar 2013 – 2019. Siffrorna på regionnivå hittas i den interaktiva rapporten under fliken ”Behandling”.



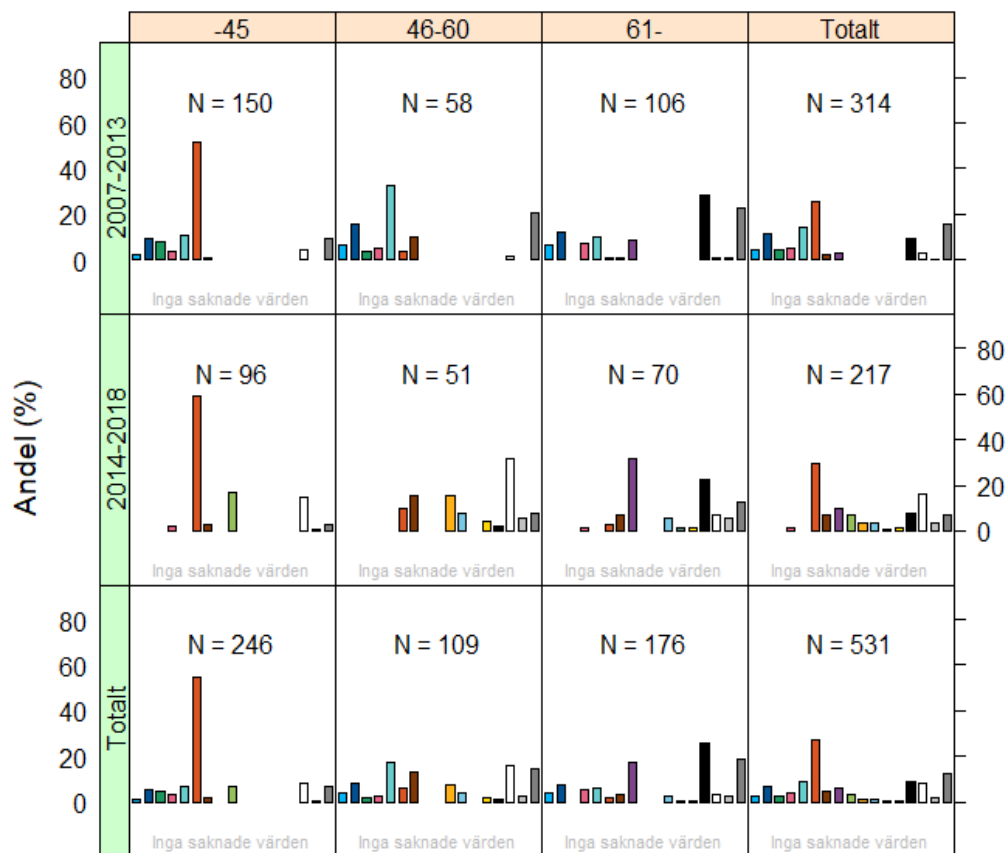
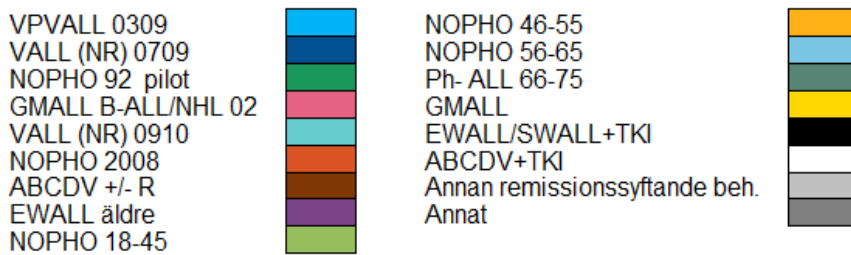
Figur 5.3 Kumulativ andel med tid från diagnos till behandling, diagnosår 2007-2018

5.4 Behandlingsval

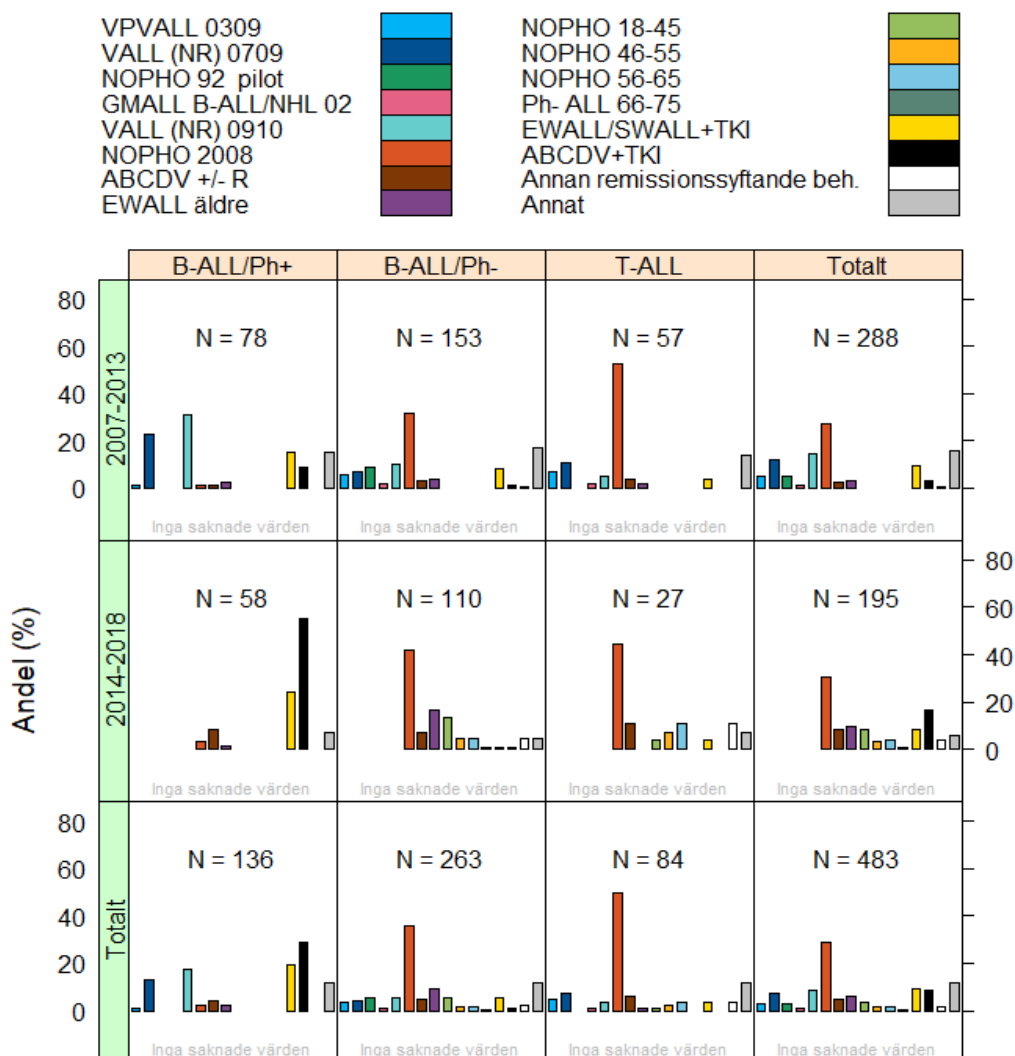
Behandlingen av ALL-patienter är komplicerad. Patientgruppen är liten och undergrupper av sjukdomen behandlas enligt olika protokoll. En del av de i behandlingen ingående läkemedlen tolereras sämre av äldre varför särskilda protokoll framtagits för dem. Avgörande förändringar i behandlingen av ALL är tillkomsten av tyrosinkinashämmare för Ph+ ALL och användande av barnprotokoll, (NOPHO/ALLTogether), upp till 45 års ålder vid B ALL och T ALL, samt dosreducerade versioner av NOPHO protokoll för samma patientgrupp i åldern 46-65 år. Patienter med Ph+ALL har under i princip hela perioden behandlats med ABCDV+TKI eller EWALL/SVALL+TKI. Patienter med Burkitt ALL har under hela perioden behandlats enligt GMALL B-ALL/NHL 02. Tabell 5.1 visar frekvensen av användande av de skilda protokollen. Figurerna 5.4 och 5.5 visar användande av protokollen över tid och i olika undergrupper av sjukdomen. Följsamheten till rekommendationer i Nationella riktlinjer är god. Andelen som behandlas enligt "annat protokoll" dvs. ej rekommenderat i riktlinjerna har minskat från 23 % till 8 % beräknat över tidsperioderna 2007-2010 respektive 2011-2014, och minskat ytterligare till 6 % 2015-2018. Troligen ingår i denna grupp ALL UNS och MPAL, vilka inte har specificerad behandling angiven.

Tabell 5.1 Andel (%) behandlade med riktlinje/studieprotokoll, diagnosår 2007-2018

Riktlinje/studie	Andel (%)
VPVALL 0309	(3)
VALL (NR) 0709	(7)
NOPHO 92 pilot	(3)
GMALL B-ALL/NHL 02	(4)
VALL (NR) 0910	(9)
NOPHO 2008	(27)
ABCDV +/- R	(4)
EWALL äldre	(6)
NOPHO 18-45	(3)
NOPHO 46-55	(2)
NOPHO 56-65	(2)
Ph- ALL 66-75	(0)
GMALL	(1)
ALLTogether	(0)
EWALL/SWALL+TKI	(9)
ABCDV+TKI	(8)
Annan remissionssyftande beh.	(2)
Annat	(12)
Totalt	531



Figur 5.4 Antal/andel (%) behandlade med riktlinjer/studieprotokoll per åldersgrupp och diagnosperiod, diagnosår 2007-2018



Figur 5.5 Antal/andel (%) behandlade med riktlinjer/studieprotokoll per större undergrupp och diagnosperiod, diagnosår 2007-2018

5.5 Komplet remission

Komplett remission uppnåddes hos 91 % av patienterna med behandling syftande till CR planerad vid diagnostillfället och behandlingsdatum registrerat. Även patienter över 60 års ålder uppnådde i hög utsträckning CR, 79 %.

Tabell 5.2 CR-status hos behandlade: Andel (%) per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

1:a CR/Ålder	-45	46-60	61-	Totalt
Ej CR	1 %	8 %	21 %	9 %
CR	99 %	92 %	79 %	91 %

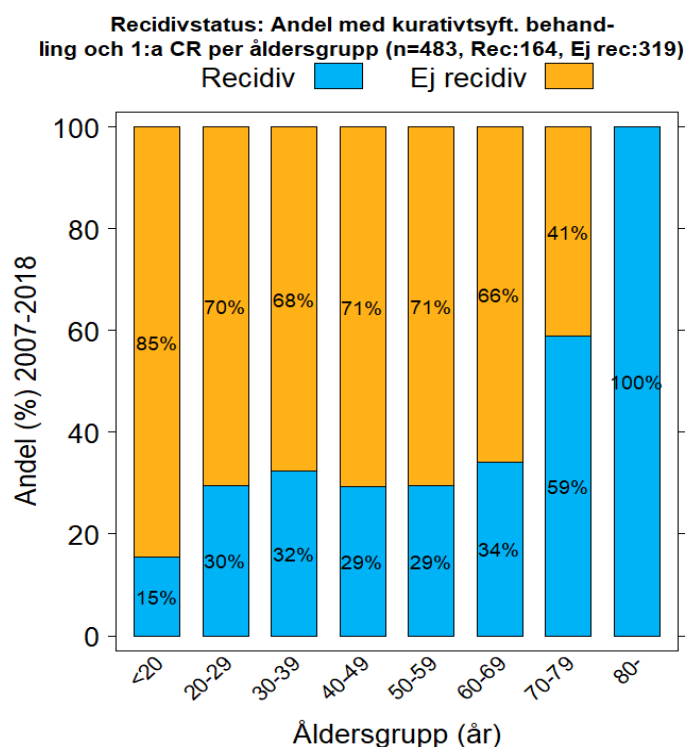
KAPITEL 6

Uppföljning och överlevnad

6.1 Recidiv

6.1.1 Recidivfrekvens

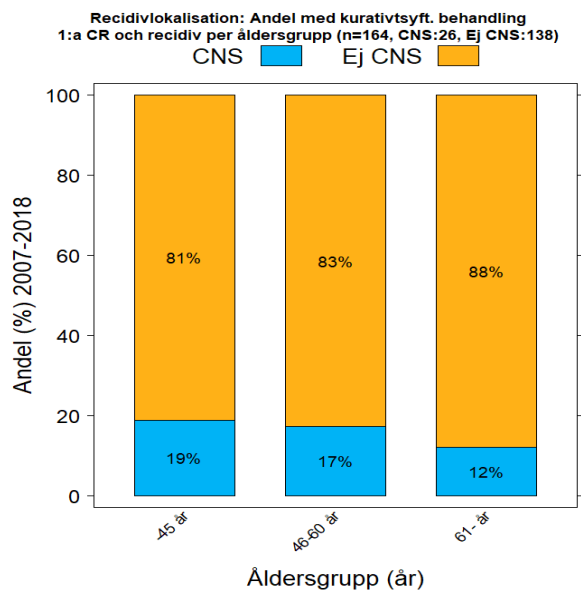
Komplett remission uppnås i hög utsträckning, 91 %, hos patienterna men den är inte hållbar, 34 % av patienterna recidiverar. Ökande andel recidiv ses med stigande ålder. Hos patienter över 60 år får ungefär hälften recidiv jämfört med knappt 30 % hos de yngre. Sjukdomsrecidiv är svårbehandlade och överlevnaden för dessa patienter är begränsad.



Figur 6.1 Recidivstatus per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

6.1.2 Lokalisation och typ av recidiv

Av 164 patienter med recidiv finns registrering av lokalisation för 145. Vanligaste recidivlokal är benmärg, följt av CNS och övrig.



Figur 6.2 Recidivlokalisering CNS per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

Registrering av typ av recidiv tillkom 2013, 120 patienter har detta registrerat med diagnosår 2013 och framåt. För drygt 20 % är recidivet konstaterat med molekylärgenetisk undersökning, jämförd med 5 % under perioden 2013-2014. Att aktivt leta efter återfall med lågt antal leukemiceller görs idag hos dem med Ph+ sjukdom och i vissa fall efter allogen stamcellstransplantation där riktlinjer för behandling av tidig sjukdom finns.

6.2 Ny remissionssyftande behandling

Ny remission kan uppnås med ny behandling. Sådan gavs till 69 % och av dessa uppnådde 65 % en andra remission. Risken för ett andra recidiv är hög närmare 63 % jämfört med 34 % recidivrisk efter primärbehandling.

Tabell 6.1 Behandling kurativ intention, nådd första remission (1:a CR) och inrapporterat uppföljningsformulär, diagnosår 2007-2018

Behandlade med uppnådd CR1 och inrapporterat uppföljningsformulär	
Antal	461
Medianålder	44
(Q1;Q3)	(29;62)
(min;max)	(17;83)
Antal/Andel (%) män	264 (57 %)
Antal/Andel(%) rec1.datum	164 (36 %)
Antal/Andel(%) reind.beh.	113 (69 %)
Antal/Andel(%) CR2.datum	73 (65 %)
Antal/Andel(%) rec2.datum	46 (63 %)

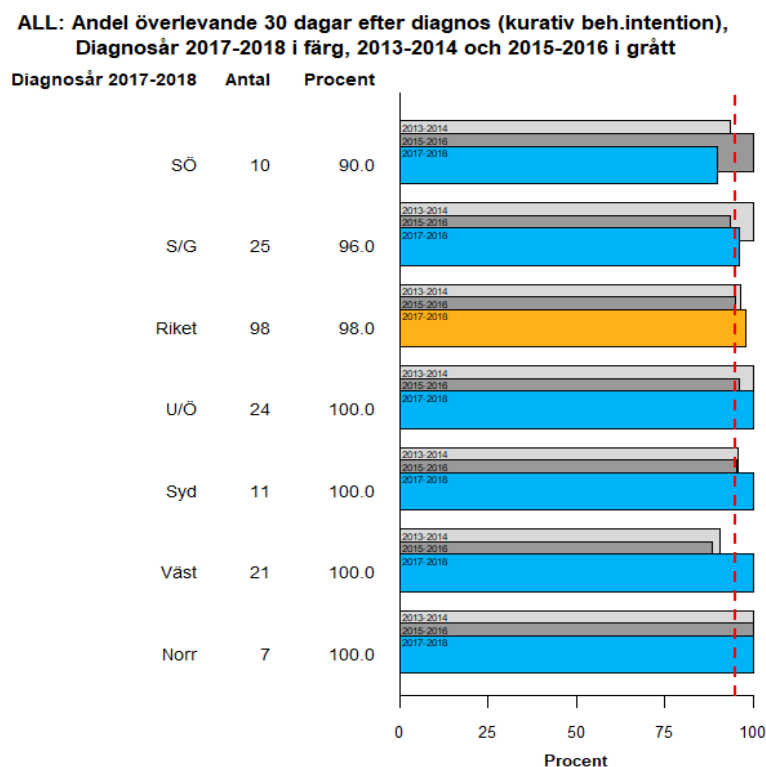
Observera att endast patienter med planerad behandling syftande till CR, uppnådd 1:a CR och inrapporterat uppföljningsformulär ingår i Tabell 6.1, totalt 461. Andel med 1:a recidiv är antal med 1:a recidiv registrerat dividerat med 461, andel reinduktionsbehandlade är antal patienter som genomgått reinduktionsbehandling dividerat med antal patienter med 1:a recidiv, andel med 2:a CR är antal patienter med 2:a CR registrerat dividerat med antal patienter som genomgått reinduktionsbehandling och andel med 2:a recidiv är antal patienter med 2:a recidiv registrerat dividerat med antal med rapporterad uppnådd 2:a CR.

6.3 Överlevnad

I rapporten redovisas genomgående överlevnad nationellt. Regionala jämförelser kan bli missvisande på grund av litet antal patienter, åldersskillnader och ojämn fördelning av patienter i de olika riskgrupperna.

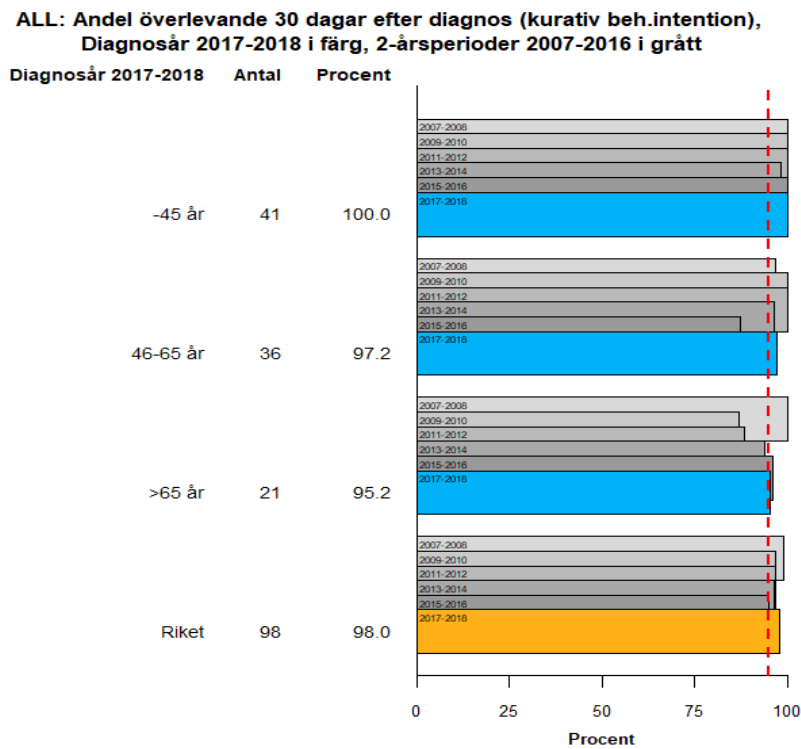
6.3.1 Tidig mortalitet

Förutsättningar för en låg tidig mortalitet är att uppnå snabb sjukdomskontroll med låg toxicitet. Målvärdet är > 95 % överlevande 30 dagar efter diagnos och med aktiv behandling. Värdet ligger stabilt genom åren nära denna gräns. Antal fall per region och år är ibland väldigt få vilket kan ha stor betydelse för mortaliteten om exempelvis åldersfördelningen i regionen förändras mycket från år till år.



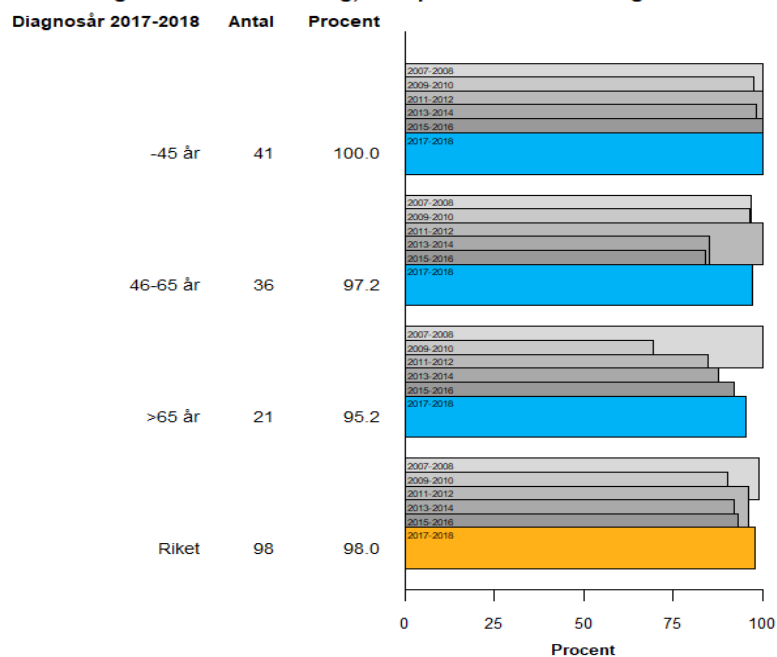
Figur 6.3 Andel med kurativ behandlingsintention som överlever 30 dagar efter diagnos per region, diagnosår 2013-2018

Analys av registerdata har ledd till olika förändringar i ALL-vårdprogrammet de senaste åren. Tex har behandlingsresultat för patienter med B- och T- ALL i ålder 45 – 75 bedömts som otillfredsställande och för olika åldersgrupper justerade versioner av barnprotokollet NOPHO har införts 2017. Behandlingarna sträcker sig över lång tid varför det är viktigt att även få en uppfattning om den kumulativa toxiciteten under behandlingens gång varför analys av 60- och 90 dagars överlevnad i olika åldersgrupper är av intresse. För unga patienter rapporteras en låg mortalitet med 60- och 90 dagars överlevnad på närmast 100 %. Högre mortalitet ses som förväntat i den äldre patientgruppen. Det är dock för tidigt för att utvärdera nyligen genomförda förändringar i behandlingsprotokollen även med tanke på få patientfall som behandlas enligt ett visst protokoll. Utvärdering av tidig mortalitet kommer att ske i nästa årsrapport.



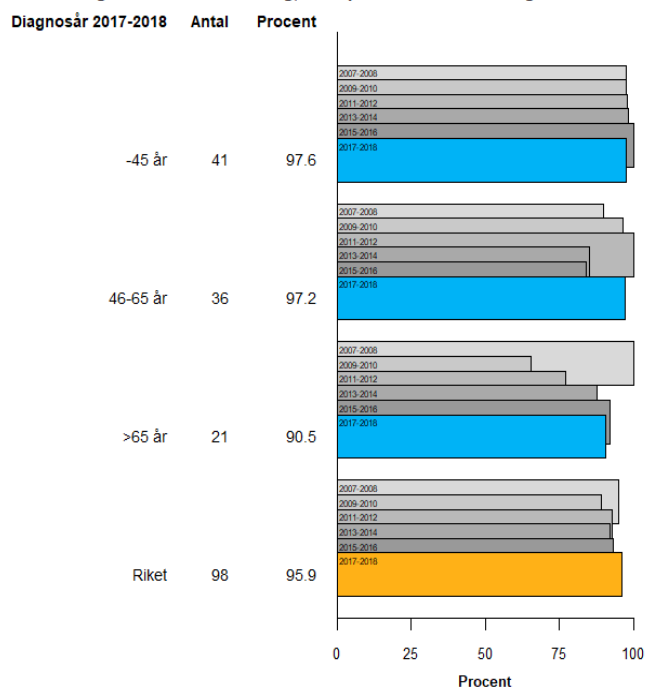
Figur 6.4 Andel med kurativ behandlingsintention som överlever 30 dagar efter diagnos per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

ALL: Andel överlevande, kurativ behandlingsintention, 60 dagar efter diagnos, Diagnosår 2017-2018 i färg, 2-årsperioder 2007-2016 i grått



Figur 6.5 Andel med kurativ behandlingsintention som överlever 60 dagar efter diagnos per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

ALL: Andel överlevande, kurativ behandlingsintention, 90 dagar efter diagnos, Diagnosår 2017-2018 i färg, 2-årsperioder 2007-2016 i grått



Figur 6.6 Andel med kurativ behandlingsintention som överlever 90 dagar efter diagnos per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

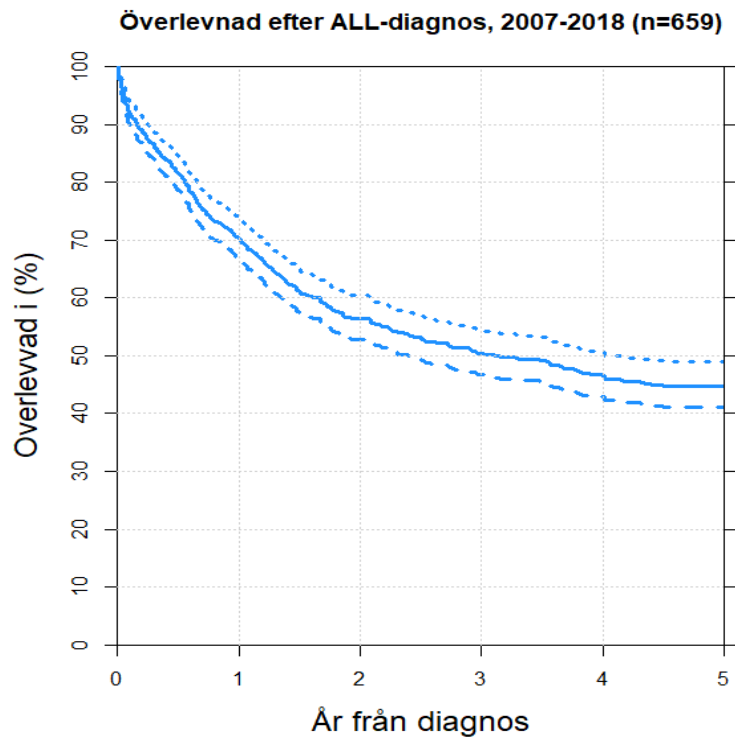
6.3.2 Långtidsöverlevnad

5-årsöverlevnaden är 45 % (41-49 %) och medianöverlevnaden 3 år (Figur 6.7). För patienter 45 år eller yngre är resultaten bättre med en 5-årsöverlevnad på 68 % (Figur 6.8). Ålder men inte kön, immunfenotyp (T ALL eller B ALL) eller Ph+ sjukdom har en avgörande betydelse för överlevnaden (Figur 6.8 - 6.13), men i gruppen över 60 år (Figur 6.11) detekteras en bättre chans till överlevnad för Ph+ ALL jämfört med B-ALL. Ingen skillnad visas i de yngre åldersgrupperna (-45, 46-60 år) för B-ALL, T-ALL eller Ph+ ALL.

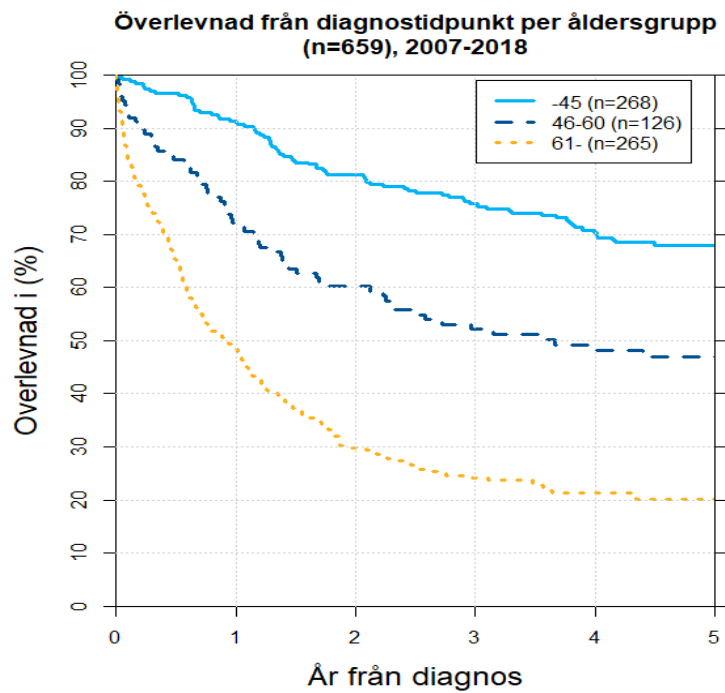
Vid jämförelse med data från NRALV, åren 1997 - 2006 och 2007-2011 ses en trend med förbättrad överlevnad både totalt och i de olika åldersgrupperna men i den yngsta åldersgruppen under perioden 2012-2016 tycks denna utveckling ha avstannat något (Tabell 6.2). Observera att åldersgrupperna i Tabell 6.2 är under 45 år, 45-60 år och 61 år eller äldre.

Tabell 6.2 Antal och 3-års överlevnaden (%) per årtalskohort och åldersgrupp

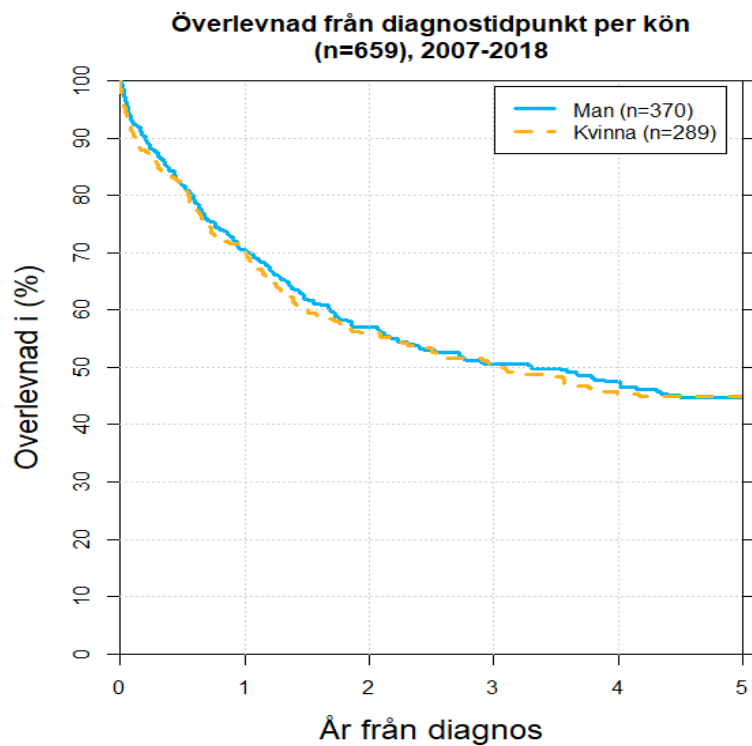
Ålder/årtal	1997-2001	2002-2006	2007-2011	2012-2016
< 45 år	96 (51 %)	81 (60 %)	98 (79 %)	124 (73 %)
45-60 år	59 (32 %)	55 (41 %)	46 (48 %)	57 (54 %)
> 60 år	93 (8 %)	88 (15 %)	101 (21 %)	116 (23 %)
Totalt	248 (30 %)	224 (37 %)	245 (50 %)	297 (50 %)



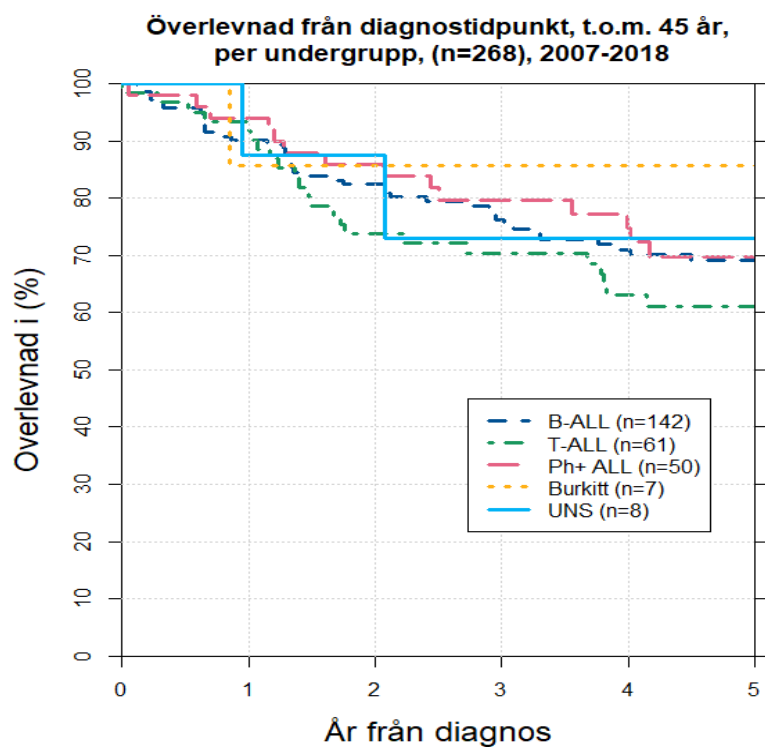
Figur 6.7 Observerad överlevnad från diagnos. Överlevnadskurva med 95%-igt konfidensintervall, diagnosår 2007-2018



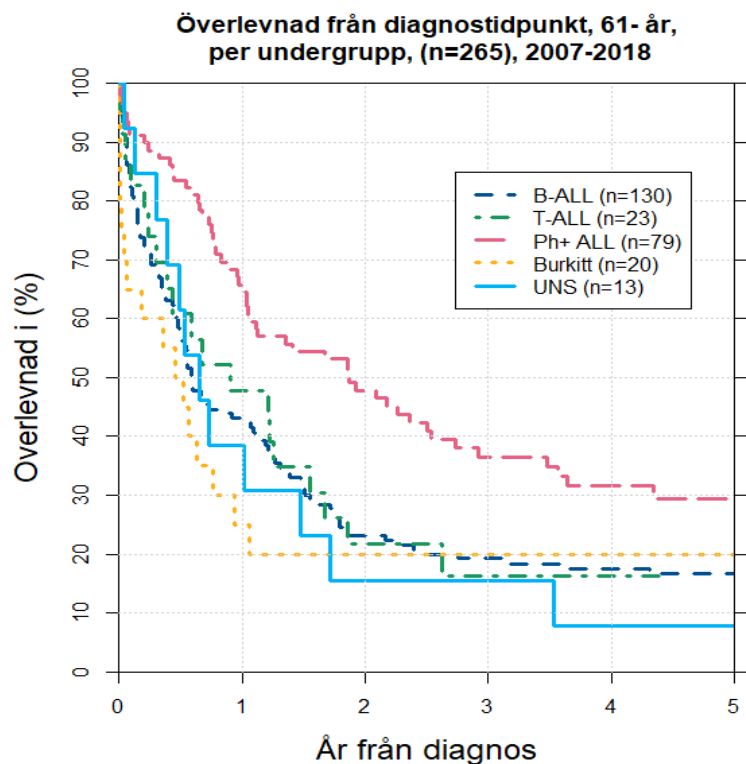
Figur 6.8 Observerad överlevnad från diagnos per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018



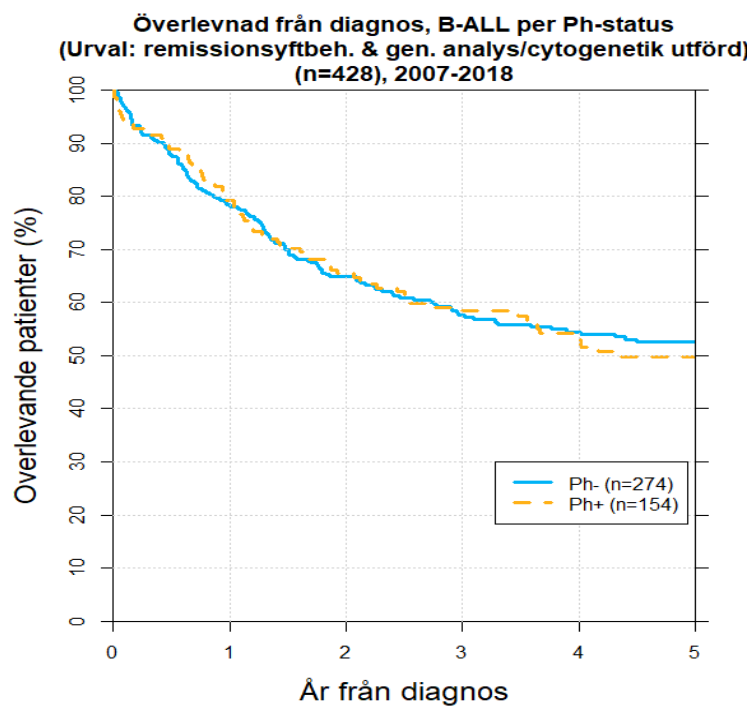
Figur 6.9 Observerad överlevnad från diagnos per kön, diagnosår 2007-2018



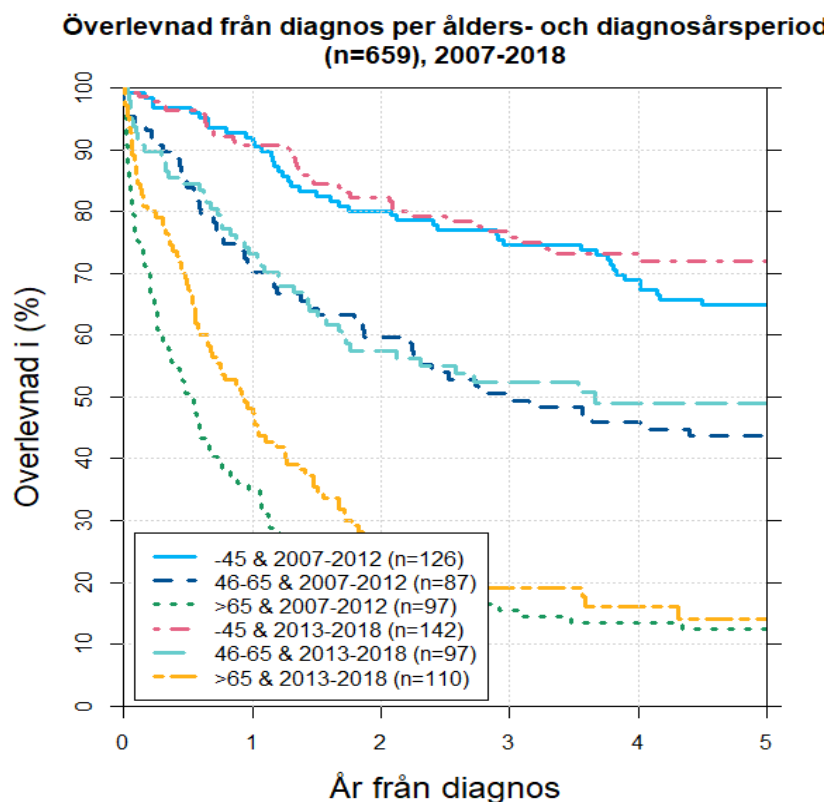
Figur 6.10 Observerad överlevnad från diagnos per undergrupp i åldern t.o.m. 45 år, diagnosår 2007-2018



Figur 6.11 Observerad överlevnad från diagnos per undergrupp i åldern över 60 år, diagnosår 2007-2018



Figur 6.12 Observerad överlevnad från diagnos i undergrupp B-ALL uppdelat på Ph-status, diagnosår 2007-2018



Figur 6.13 Observerad överlevnad från diagnos per diagnosårsperiod, 2007-2012 och 2013-2018

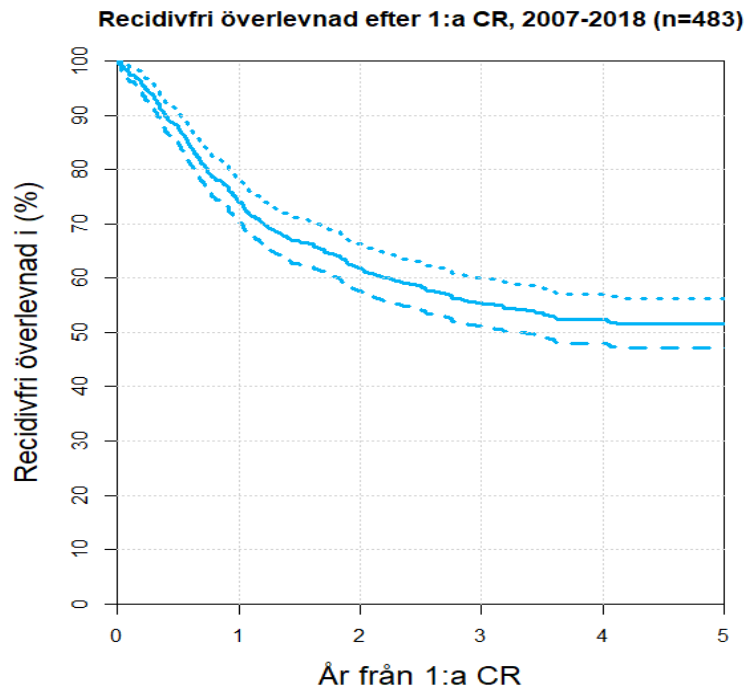
6.4 Recidivfri överlevnad

Populationen i detta avsnitt är behandlade patienter, diagnosår 2007-2018, med uppnådd 1:a CR. Täckningsgraden för uppföljning är 88 % för tidsperioden men endast 50 % för sista året 2018.

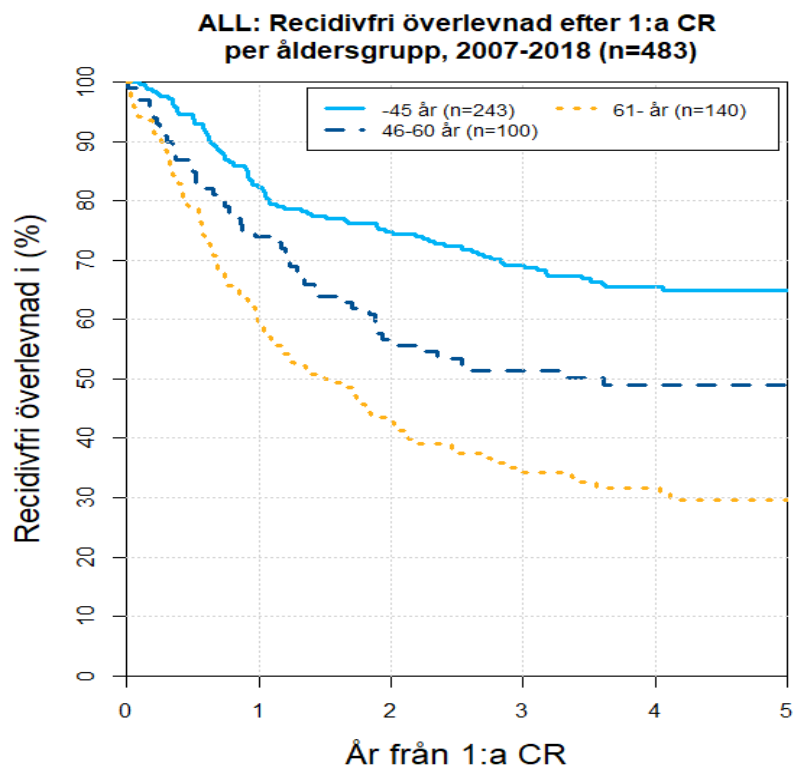
Den relativt låga täckningsgraden gör att analyserna måste tolkas med försiktighet.

Recidivfrekvensen är högst de första två åren; 75 % av recidiven inträffar inom två år efter första kompletta remission och 21 % de följande två åren.

Den observerade recidivfria 3-års överlevnaden är 55 % (Figur 6.14). Bättre resultat, 69 %, ses för patienter upp till 45 års ålder (Figur 6.15), där den recidivfria överlevnadskurvan planar ut efter 4 år. I åldrarna 46 - 60 år är detta inte lika tydligt men antalet patienter är färre och leder till större osäkerhet i bedömningen. Fortsatt uppföljning krävs för att säkert yttra sig om förekomsten av sena recidiv.



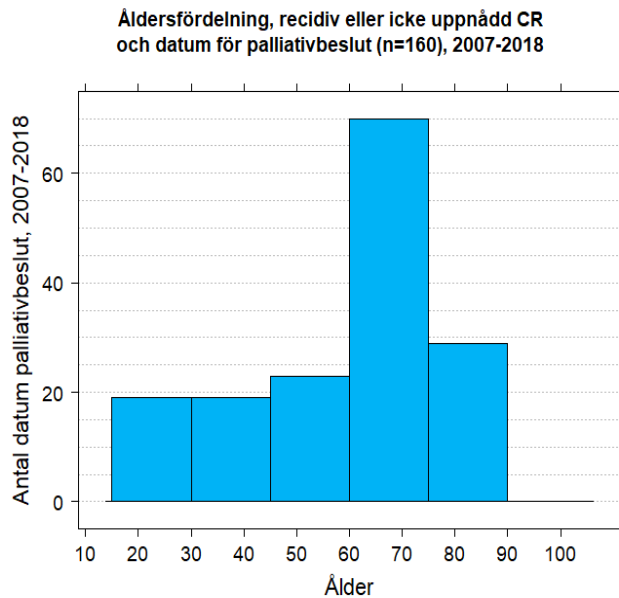
Figur 6.14 Recidivfri överlevnad från 1:a CR. Överlevnadskurva med 95%-igt konfidensintervall, diagnosår 2007-2018



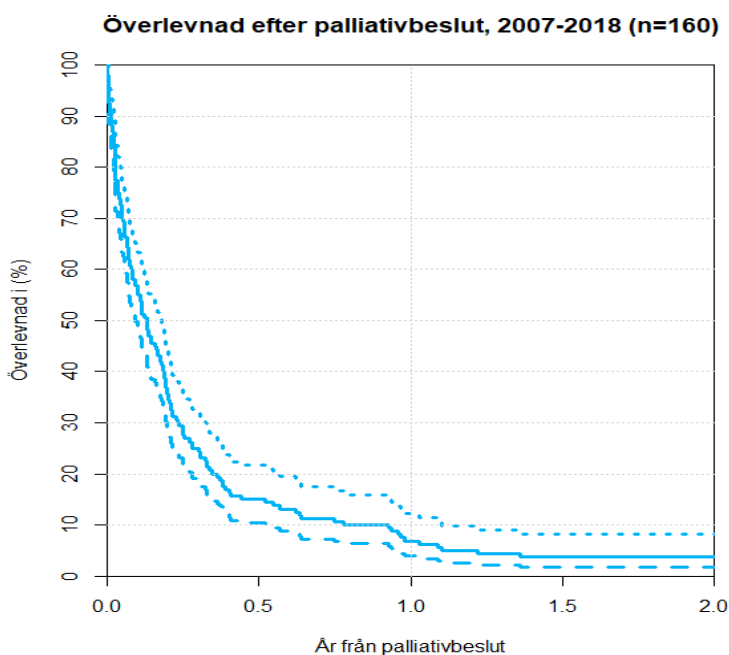
Figur 6.15 Recidivfri överlevnad från 1:a CR per åldersgrupp, diagnosår 2007-2018

6.5 Palliativ vård

För patienter med recidiverande sjukdom som inte längre bedöms behandlingsbar bör beslut om palliativ vård tas. Detta finns noterat i 48 % av fallen. Överlevnaden för dem där beslut om palliativ behandling tagits är mycket begränsad, enbart 14 % vid 6 månader (Figur 6.17).



Figur 6.16 Åldersfördelning, recidiv eller inte uppnådd CR, med datum för beslut om palliativ terapi, diagnosår 2007-2018



Figur 6.17 Observerad överlevnad från palliativbeslut, diagnosår 2007-2018

KAPITEL 7

Slutsatser och fortsatt utvecklingsarbete

Täckningsgraden är god men registreringen sker med eftersläpning varför uppställda mål inte uppnås.

Behandling av ALL är komplex och pågår ofta under lång tid. De flesta av patienterna behandlas därför vid universitetskliniker men behandling ges även vid regionsjukhus. Följsamheten till rekommenderad behandling enligt Nationella riktlinjer är god. Majoriteten av patienterna ges kurativt syftande behandling och remission uppnås i hög omfattning även hos de äldre. Systematisk värdering av behandlingsresultaten sker. Överlevnaden har förbättrats i alla åldersgrupper men framför allt för patienter upp till 45 års ålder och de med Ph+ sjukdom. Sjukdomen har en hög benägenhet att recidivera och är då mycket svårbehandlad. Medelålders och framför allt äldre har en dålig prognos. Sannolikt behövs nya behandlingsmodaliteter för att resultaten ska förbättras.

7.1 Utvecklingspunkter

- Analys av transplantationsdata.
- Revision av blanketter för anpassning till uppdaterade Nationella riktlinjer.
- Eftersträva snabbare inrapportering
- Tillägg av genetikvariabler som är av betydelse för prognos och behandling
- Möjliggöra registrering av nyare/målriktade behandlingar som t.ex. CAR-T.

7.2 Fokusområde och mål för förbättringsarbete

- Sammanfogning av ALL-data från NRALV-registret från 1997-2006 med nuvarande ALL-register i INCA.
- Genomgång och komplettering av cytogenetikdata i NRALV och INCA.
- Fortsatt utveckling av den interaktiva onlinerapporten.
- Komplettering av blanketterna avseende nya/målriktade behandlingar och genetikdata.
- Validering av registerdata inom ramen för strukturerad valideringsprojekt.

KAPITEL 8

Forskning

8.1 Publikationslista

- Introducing patient-reported outcome in the acute leukemia quality registries in Sweden. Bergfeldt Lennmyr E ,Karlsson K, Abrahamsson M, Ebrahim F, Lübking A , Höglund M, Juliusson G, Hallböök H Eur J Haematol 2020 Jun;104(6):571-580
- Survival in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): A report from the Swedish ALL Registry. Bergfeldt Lennmyr E et al; Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (SVALL). Eur J Haematol. 2019 Aug;103(2):88-98
- Real-world data on first relapse of acute lymphoblastic leukemia in patients >55 years. Bergfeldt Lennmyr E et al; Leuk Lymphoma 2018 Jan 18:1-4.
- Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. Kozlowski P et al European journal of haematology. 2017;99(2):141-9
- Relapse of acute lymphoblastic leukaemia in older/elderly patients – a Swedish population-based study. Bergfeldt E et al European Haematology Association 2016.
- Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. M Bergfeldt et al Oncol. 2015 Apr;32(4):135
- High relapse rate of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated with Hyper-CVAD chemotherapy in Sweden. Kozlowski P et al Eur J Haematol. 2014;92(5):377-81.
- Outcome after HSCT in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a population-based study. Hulegårdh E et al Med Oncol. 2014 Aug; 31(8):66.High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. Kozlowski P et al Haematologica. 2012 Sep;97(9):1414-21.

