

Kronisk myeloisk leukemi (KML)

Kvalitetsrapport från Nationella KML-registret
för diagnosår 2014



Regionalt cancercentrum, Uppsala Örebro
Akademiska sjukhuset
SE-751 85 UPPSALA

1 FÖRORD

År 2001 beslutade Svenska KML-gruppen att, i samarbete med regionala onkologiska centra och SFH, starta ett nationellt kvalitetsregister för KML. Registrering startade 1 januari 2002 och skedde första åren vid diagnos, efter sex månader samt årligen. För patienter diagnostiserade 2007-2012 har uppföljning gjorts endast en gång per år upp till 6 år och därefter vartannat år. Fr.o.m. 2013 rapporteras patienterna vid diagnos, 1, 2, 5 och sedan vart 5:e år. Alla fall diagnostiserade fr.o.m. 1 januari 2007 registreras via elektronisk formulär till INCA-databasen.

KML-registrets huvudsakliga syften är att

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

Tidigare analyser har omfattat patienter diagnostiserade 2002-2003 (Rapport 1), 2002-2004 (Rapport 2), 2002-2006 (Rapport 3), 2002-2008 (Rapport 4), 2002-2010 (Rapport 5) och 2010-2012 (Rapport 6). Rapporterna publiceras på www.cancercentrum.se.

I denna rapport nr 7 har vi koncentrerat oss på patienter diagnostiserade 2012-2014 (n=311), men vissa data hänför sig till alla som fått KML-diagnos under hela perioden 2002-2014 (n=1209). Data har sammanställts av respektive RCC under våren 2015 samt bearbetats vid RCC i Uppsala-Örebro. Datakvaliteten har förbättrats genom

att respektive RCC-monitor systematisk gått igenom rapporterade data, vilket innefattar bl.a. logiska kontroller av datum, justering av uppenbara skrivfel samt i vissa fall komplettering av saknade data. Registrets täckningsgrad har kontrollerats av varje RCC genom avstämning mot RTR ("Cancerregistret") vilket varit möjligt efter canceranmälan av patologiklinik utifrån granskning av diagnosmärg. I de fall KML-registeranmälan saknats har RCC skickat påminnelse till den klinik som förmodas stå för diagnosen.

Huvudansvariga för denna rapport är överläkare Martin Höglund (Uppsala), forskningssjuksköterska/ koordinator Karin Olsson och biostatistiker Fredrik Sandin, båda vid RCC-Uppsala-Örebro. Sammanställningar och analyser har diskuterats i KML-registrets styrgrupp¹, vilken också godkänt den slutgiltiga rapporten.

5 november 2015

Martin Höglund, Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Karin Olsson, Regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro

Fredrik Sandin, Regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro

¹ I KML-registrets styrgrupp ingår från Svenska KML-gruppen: Berit Markevärn (Umeå), Ulla Olsson-Strömberg (Uppsala), Leif Stenke (Stockholm), Arta Dreimane (Linköping), Hans Wadenvik (Göteborg), Johan Richter (Lund-Malmö) och Martin Höglund (Uppsala; registerhållare). Från RCC ingår Mats Lambe (Uppsala; enhetschef register och vårdprogram, RCC-Uppsala-Örebro) Karin Olsson (Uppsala; koordinator KML-registret), Fredrik Sandin (Uppsala; biostatistiker) och Marie Abrahamsson (RCC Stockholm-Gotland; koordinator BCR).

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1 FÖRORD	3
2 SAMMANFATTNING	8
3 INLEDNING	9
3.1 Bakgrund och historik	9
3.1.1 Inklusionskriterier	9
3.1.2 Vilka variabler registreras?	9
3.1.3 Vilka patienter ingår i rapporten?	9
3.2 Förklaring av begrepp och förkortningar	10
4 RESULTATREDOVISNING	11
4.1 Kvalitetsindikatorer	11
4.2 Utredning och diagnostik	12
4.2.1 Antal fall och täckningsgrad	12
4.2.2 Omhändertagande av KML-patienter är decentraliserat	13
4.2.3 Metod för påvisande av Bcr-Abl-translokation	14
4.3 Tumördata	15
4.3.1 Kliniska karaktäristika vid diagnos	15
4.3.2 Prognostiska scores	16
5 BEHANDLING	17
5.1 Syfte med behandlingen	17
5.2 Initial TKI-behandling	18
5.3 Inklusion i terapistudie uppför	19
5.4 Väntetider	20
6 UPPFÖLJNING OCH ÖVERLEVAD	21
6.1 Uppföljning 12 månader efter diagnos	21
6.1.1 Täckningsgrad	21
6.1.2 Sjukdomsstadium	22
6.1.3 Utvärdering vid 3 respektive 6 månader efter diagnos	22
6.1.4 Cytomolekylärgenetiskt utvärdering	23
6.2 Aktuell behandling vid 12 månader efter diagnos	25
6.3 Allogen stamcellstransplantation	25
6.4 Uppföljning 2 år efter diagnos	26
6.5 Överlevnad	27
7 APPENDIX: Lista på anmälande sjukhus (2002-2014)	32

TABELLER

1	Antal fall och täckningsgrad i procent per sjukvårdsregion och år, 2002-2014.	12
2	Antal fall per rapporterende sjukhus, 2012-2014.	13
3	Patienten remitterad vidare för behandling och uppföljning, 2012-2014.	13
4	Metod för påvisande av BCR-ABL translokation, 2012-2014.	14
5	Antal studerade celler (metafaser), 2012-2014.	14
6	Sjukdomsstadium vid diagnos, 2012-2014.	15
7	Patientkaraktistika vid diagnos, 2012-2014.	15
8	WHO performance status vid diagnos, 2012-2014.	15
9	Förekomst av KML-relaterade symtom vid diagnos, 2012-2014.	16
10	Fördelning av Sokal, Hasford och EUTOS score för patienter i kronisk fas vid diagnos, 2012-2014.	16
11	Saknade variabler för beräkning av Sokal score för patienter i kronisk fas, per sjukvårdsregion, 2012-2014.	16
12	Syfte med patientens behandling, 2012-2014.	17
13	Andel där syftet med behandling är enbart palliation, per åldersgrupp och WHO-status, 2012-2014.	17
14	Initial behandling för patienter i kronisk fas vid diagnos, exklusive de där syftet med behandlingen är enbart palliation, per Sokal score, 2013-2014.	18
15	Initial behandling för patienter i accelererad fas eller blastkris vid diagnos, exklusive de där syftet med behandlingen är enbart palliation, 2013-2014.	18
16	Deltagande i klinisk studie upfront, per diagnosår, kön och diagnostiserande sjukhusets typ, 2002-2014.	19
17	Tid från diagnos ¹ och terapistart, 2012-2014.	20
18	Täckningsgrad av 12-månadersuppföljningen, per diagnosår, 2002-2013.	21
19	Antal patienter som lever vid 12 månader efter diagnos och som saknar 12-månadersuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2013.	21
20	Sjukdomsstadium ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	22
21	Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	22
22	Utvärdering ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.	22
23	Cytogenetisk respons ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.	22
24	Molekylärgenetisk respons (MMR, BCR-ABL<0.1 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.	23
25	Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL<1 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.	23
26	Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL<10 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.	23
27	Utvärdering ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	23
28	Cytogenetisk utvärdering ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	24
29	Molekylärgenetisk respons undersökt ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	24
30	Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	24
31	Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos, per initial behandling, 2013.	24
32	Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos per aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	24
33	Aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.	25
34	Allogen stamcellstransplantation genomförd under det första året efter diagnos ¹ , 2011-2013.	25
35	Täckningsgrad av 2-årsuppföljningen, per diagnosår, 2002-2012.	26

36	Antal patienter som lever vid 2 år efter diagnos och som saknar 2-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2012.	26
----	---	----

FIGURER

1	Åldersstandardiserad incidens av KML i Sverige per 100 000 invånare, per kön, 1970-2013.	9
2	Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 3 månader från diagnos, per sjukvårdsregion, 2012-2014.	11
3	Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 12 månader från diagnos, per sjukvårdsregion, 2011-2013.	11
4	Andel cytogenetisk eller molekylärgenetisk utvärdering vid 12 månadersuppföljningen, för patienter i kronisk fas vid diagnos som var vid liv vid 12 månader efter diagnos och har en 12-månadersuppföljning inrapporterad och där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, per sjukvårdsregion, 2011-2013.	11
5	Åldersfördelning vid diagnos, per kön, 2012-2014.	12
6	Fördelning av patienter på sjukhusgruppering utifrån antal fall per år, per tidsperiod, 2002-2004 och 2012-2014.	13
7	Sjukdomsstadium vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.	15
8	WHO performance status vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.	15
9	Fördelning av Sokal, Hasford och EUTOS score för patienter i kronisk fas vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.	16
10	Andel patienter som fått behandling med syftet cytogenetisk remission/MMR ¹ , per diagnosår och åldersgrupp, 2002-2014.	17
11	Andel deltagande i klinisk studie upfront, per diagnosår och diagnostiserande sjukhusets typ, 2002-2014.	19
12	Deltagande i klinisk studie upfront, per sjukvårdsregion, 2012-2014.	19
13	Antal dagar mellan utfärdande av remiss och diagnos, per sjukvårdsregion, 2014.	20
14	Antal dagar mellan diagnos och terapistart, per sjukvårdsregion, 2012-2014.	20
15	Utvärdering ca 12 månader efter diagnos, per diagnosperiod, 2002-2004 och 2011-2013.	24
16	Absolut/relativ överlevnad per diagnosperiod.	28
17	Absolut/relativ överlevnad för samtliga patienter och per kön, diagnosår 2009-2014.	28
18	Absolut/relativ överlevnad per sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2009-2014.	29
19	Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Sokal score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.	29
20	Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Hasford score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.	30
21	Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.	30
22	Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per åldersgrupp vid diagnos, diagnosår 2009-2014.	31
23	Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, uppdelat på boende inom/utanför universitetssjukhusens upptagningsområde, diagnosår 2002-2014.	31

2 SAMMANFATTNING

- Rapporteringen av nydiagnostiserade fall till KML-registret är fortsatt god med en täckningsgrad mot Cancerregistret på >95 % fram till 2014 då den är 94 %. För 1-årsuppföljningen (patienter diagnostiserade 2011-2013) finns ett bortfall på cirka 10 %.
- En betydande andel patienter rapporteras in först efter påminnelse från RCC, vilket innebär en eftersläpning i rapporteringen. Således inrapporteras endast cirka en fjärdedel av patienterna inom 3 månader efter diagnos, dock med klara regionala skillnader.
- Incidensen av KML är under perioden 2002-2014 väsentligen oförändrad och varierar mellan 0.8-1.0 per 100 000 invånare/år, motsvarande ett genomsnitt på 93 fall/år. med en liten könsskillnad (män 56 %, kvinnor 44 %). Medianålder vid diagnos är 60 år.
- Hos så gott som alla patienter konfirmeras diagnosen genom karyotypering, FISH och/eller RT-PCR, i de flesta fall en kombination av minst två av dessa metoder.
- Flertalet patienter (90 %) är vid diagnostillfället i kronisk fas. Av dessa är 28 % Sokal HR, vilket är något högre än vad som anges i internationella publikationer.
- Diagnostik och behandling av KML i Sverige är starkt decentraliserad. Totalt 46 enheter har rapporterat ett eller flera nydiagnostiserade fall under tidsperioden 2012-2014 varav endast åtta diagnostiserat >3 KML-patienter/år.
- Endast en mindre andel (cirka 15 %) av nydiagnostiserade KML-patienter inkluderas i kliniska läkemedelsprövningar upfront. Andelen varierar över tiden beroende på utbudet av sådana studier samt är högre hos patienter som diagnostiseras vid universitetsklinik.
- Hos patienter diagnostiserade i kronisk fas år 2013 har utvärdering efter 3 månader med qRT-PCR BCR-ABL i blod gjorts i 78 % av fallen. Av dem som utvärderats molekyllärgenetiskt vid denna tidpunkt har 82 % ett BCR-ABL-värde på <10 %, vilket är ett behandlingsmål enligt aktuella KML-riktlinjer.
- Hos patienter diagnostiserade 2011-2013 i kronisk fas har praktiskt taget alla (96 %) utvärderas vid 12 månader med molekyllärgenetisk undersökning (qRT-PCR). Denna andel har ökat jämfört med tidigare rapporter.
- Vid uppföljning cirka 12 månader efter diagnos av patienter diagnostiserade 2011-2013 behandlas 47 % med imatinib och 42 % med andra generationens TKI (nilotinib, dasatinib).
- Med en uppföljningstid 3.2 år (median) är skattad absolut respektive relativ 5-årsöverlevnad hos patienter 2009-2014 med KML i kronisk fas 83 % respektive 92 %. Dessa data står sig väl vid jämförelse med aktuella internationella, mer selekterade material. Överlevnaden för patienter upptäckta i blastskov är fortfarande dålig.

3 INLEDNING

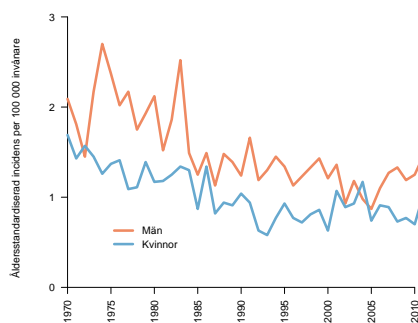
3.1 Bakgrund och historik

3.1.1 Inklusionskriterier

KML-registret omfattar alla patienter ≥ 18 år, mantalskrivna i Sverige och med nyupptäckt KML i kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) eller blastkris (BC), och som diagnostiserats 1 januari 2002 eller senare.

Därtill ingår barn 16-18 år vilka vårdas vid vuxenklirik. De fall där diagnosen ställs vid obduktion exkluderas.

För att fastställa diagnosen KML krävs i princip att Bcr-Abl-fusionen har påvisats med någon form av cytogenetisk analys (karyotypering, FISH och/eller RT-PCR-teknik). Även de (numera mycket få) fall där cytogenetik inte utförts eller misslyckats, men den samlade bilden ändå klart talar för KML, ska anmälas till KML-registret. Dessa patienter är i denna rapport exkluderade ur analyserna av behandling, utfall och överlevnad, men är inkluderade i övriga analyser.



Figur 1. Åldersstandardiserad incidens av KML i Sverige per 100 000 invånare, per kön, 1970-2013.

Åldersstandardiserad enligt befolkningen i Sverige år 2000. Källa: Socialstyrelsen (incidens), www.socialstyrelsen.se.

3.1.2 Vilka variabler registreras?

Vid diagnos registreras främst kön, ålder, hemort, diagnosdatum, kliniskt stadium (CP, AP, BC), funktionsstatus enligt WHO PS, datum för terapistart, behandlingens mål ("cytogenetisk/molekylär remission" alt. "enbart palliation"), initial behandling vad

gäller TKI samt om patienten planeras ingå i terapistudie.

För beräkning av ledtider registreras följande datum: remiss till specialistklirik, mottagande av remiss vid specialistklirik, diagnos, terapistart (oavsett terapi) samt start behandling med TKI.

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

Diagnosformulären ifylls och inskickas, i första hand elektroniskt, till respektive RCC så snart diagnosen KML är helt klar. Fr.o.m. 2007 gäller anmälningsformuläret även som klinikens canceranmälan.

Vid uppföljning registreras bl.a. sjukdomsstatus (CP/AP/BC), terapivar (cytogenetiskt, molekylärt), ev. genomgången allogen SCT, samt om ev. dödsfall varit relaterat till KML-sjukdomen eller dess behandling. Fr.o.m. 2007 registreras årligen även uppgifter om aktuell terapi. Nytt fr.o.m. 2013 är att även cytogenetiskt och molekylärt svar 3 respektive 6 månader efter diagnos rapporteras på 1-årsformuläret.

3.1.3 Vilka patienter ingår i rapporten?

Denna sammanställning omfattar i första hand patienter med KML diagnostiserade under perioden 2012-2014 och som rapporterats in före mitten på september 2015. Vad gäller de som diagnostiserats 2011-2013 har vi eftersökt och i rapporten även tagit med uppföljningsdata från 12 månader efter diagnos. Beträffande överlevnad har vi med alla patienter diagnostiserade 2009-2014 och genom FBR tillgång till uppföljningsdata på samtliga dessa (cut-off september 2015).

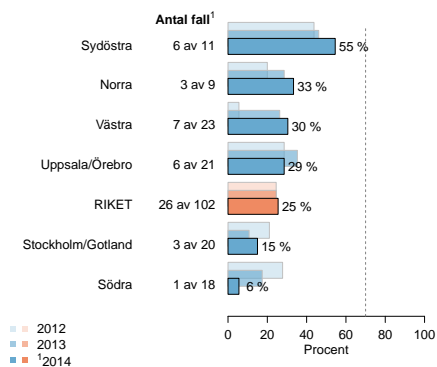
3.2 Förklaring av begrepp och förkortningar

AP	Accelerated phase (accelererad fas)
BC	Blast crisis (blastkris)
BCR	Blodcancerregistret
CCgR	Complete Cytogenetic Response (komplett cytogenetiskt svar) = inga Ph+ metafaser
CgR	Cytogenetic Response (cytogenetiskt svar)
CHR	Complete Hematologic Response (komplett hematologiskt svar)
CMR	Complete Molecular Response (komplett molekylärt svar)
CP	Chronic Phase (kronisk fas)
FBR	Folkbokföringsregistret
FISH	Fluorescens In Situ Hybridisering
HR	Högrisk
IR	Intermediärrisk
KML	Kronisk Myeloisk Leukemi
LR	Lågrisk
MCgR	Major Cytogenetic Response
MMR	Major Molecular Response (kvoten BCR-ABL/ABL (eller annan referensgen) < 0.1%, justerat till den internationella skalan
Ph	Philadelphia
PS	Performance score ("funktionsstatus")
RCC	Regionalt cancercentrum
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
RTR	Regionala Tumörregistret
q	Quantitative (kvantitativ)
SCT	Stamcellstransplantation
SFH	Svensk Förening för Hematologi
TKI	Tyrosinkinasinhibitor

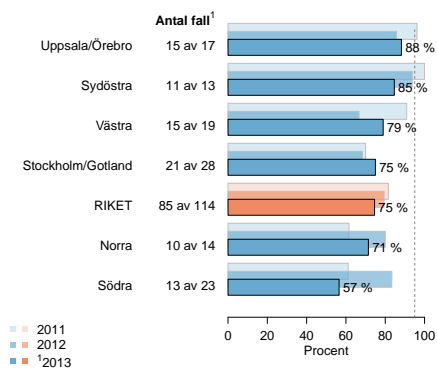
4 RESULTATREDOVISNING

4.1 Kvalitetsindikatorer

Andel fall rapporterade till KML-registret inom 3 respektive 12 månader efter diagnos är kvalitetsindikatorer för samtliga åtta kvalitetsregister knutna till BCR. Överenskomna målvärden är >70% (inom 3 mån) respektive >95% (inom 12 mån). Vad gäller KML-registret är vi fortfarande långt ifrån det första av dessa mål (Figur 2) och här även en bit kvar vad gäller det andra (Figur 3). Tack vare aktiv eftersökning av orapporterade fall via RCC och med stöd av medlemmar i KML-registrets styrgrupp blir täckningsgraden i slutändan ändå god, men nuvarande eftersläpning försvårar användningen av registret i fortlopande kvalitetsarbete.

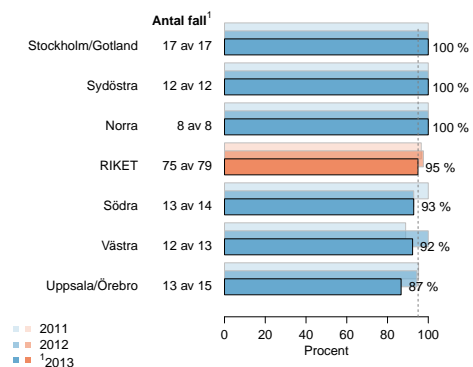


Figur 2. Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 3 månader från diagnos, per sjukvårdsregion, 2012-2014.



Figur 3. Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 12 månader från diagnos, per sjukvårdsregion, 2011-2013.

Viktiga diagnosspecifika kvalitetsindikatorer, fastställda av Svenska KML-gruppen, är "andel patienter utvärderade i enlighet med nationella riktlinjer efter 12 månaders TKI-behandling" (målvärde >95%) och "andel patienter med kronisk fas vid diagnos som inte progredierar till accelererad fas/blastkris inom 24 månader (målvärde >96%)". Det förstnämnda målet uppnås hos 95% av alla patienter (Figur 4). Sett över en lite längre tidsperiod har följsamheten till KML-riktlinjernas krav på cyto-molekylärgenetisk utvärdering efter 12 månader förbättrats markant.



Figur 4. Andel cytogenetisk eller molekulärgenetisk utvärdering vid 12 månadersuppföljningen, för patienter i kronisk fas vid diagnos som var vid liv vid 12 månader efter diagnos och har en 12-månadersuppföljning inrapporterad och där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, per sjukvårdsregion, 2011-2013.

Variabeln "datum för ev. transformation till AP/BC" har hitintills saknats i KML-registret (läggs till fr.o.m. 2016). Uppföljningen efter 24 månader är ännu inte komplett. Dessa två faktorer sammantaget gör att vi i denna rapport inte utifrån registerdata säkert kan besvara hur många patienter som transformerat inom 2 år från diagnos. Inom ramen för ett pågående projektarbete, innefattande riktad journalgranskning, kommer vi dock att inom kort kunna redovisa en relativt detaljerad sammanställning av de fall som transformerat inom nämnda tidsperiod.

4.2 Utredning och diagnostik

4.2.1 Antal fall och täckningsgrad

Totalt har under perioden 2002-2014 inrapporterats 1209 patienter med nyupptäckt KML vilket motsvarar ett genomsnitt på ca 93 fall/år och en incidens på 0.8-1.0 per 100 000 invånare och år. Under 3-årsperioden 2012-2014 rapporterades 311 patienter varav 184 män (59 %) och 127 kvinnor (41 %).

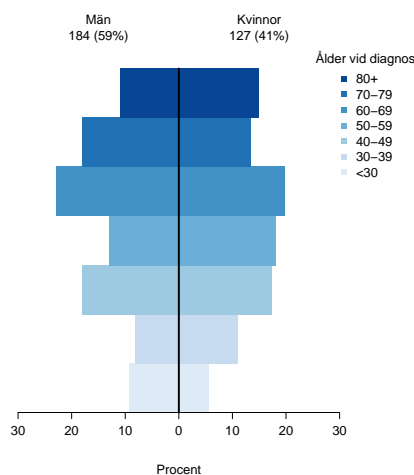
Sett över en längre tidsperiod har incidensen KML i Sverige varit väsentligen stabil (Figur 1). Den till synes högre incidensen av KML under 1970- och 1980-talet kan bero på att en högre andel patienter med KML-liknande men Ph-negativ sjukdom då finns med i Cancerregistret, d.v.s. sämre precision i diagnostiken.

Tabell 1. Antal fall och täckningsgrad i procent per sjukvårdsregion och år, 2002-2014.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
Diagnosår							
2002	18 (100)	6 (100)	17 (100)	14 (93)	14 (100)	5 (100)	74 (99)
2003	14 (100)	20 (100)	9 (100)	17 (100)	21 (95)	10 (100)	91 (99)
2004	17 (100)	17 (100)	17 (100)	16 (94)	20 (100)	7 (100)	94 (99)
2005	18 (100)	13 (100)	7 (100)	18 (100)	10 (83)	8 (100)	74 (97)
2006	16 (100)	20 (100)	13 (100)	17 (94)	15 (83)	9 (100)	90 (96)
2007	18 (100)	12 (100)	17 (100)	17 (100)	26 (100)	7 (100)	97 (100)
2008	18 (100)	20 (100)	9 (100)	17 (100)	15 (100)	12 (100)	91 (100)
2009	17 (100)	18 (100)	11 (100)	22 (100)	17 (100)	5 (83)	90 (99)
2010	17 (100)	16 (100)	9 (100)	17 (100)	17 (100)	10 (100)	86 (100)
2011	20 (100)	25 (96)	15 (100)	18 (100)	22 (100)	11 (85)	111 (97)
2012	19 (100)	20 (95)	16 (100)	18 (100)	18 (100)	10 (100)	101 (99)
2013	28 (100)	17 (100)	13 (100)	23 (100)	19 (100)	13 (93)	113 (99)
2014	16 (80)	21 (100)	11 (100)	18 (100)	23 (100)	8 (89)	97 (94)
Totalt	236 (98)	225 (99)	164 (100)	232 (99)	237 (93)	115 (96)	1209 (98)

Årlig täckningsgrad visavi Cancerregistret för hela perioden 2002-2013 är 96-100 %, men för år 2014 94 % (Tabell 1). Sistnämnda motsvarar ett bortfall av 6 patienter för år 2014. Liksom tidigare rapporteras fortfarande en betydande andel av patienterna först efter påminnelse från RCC.

Åldersfördelning vid diagnos år 2012-2014 framgår av figur 5. Medianålder vid KML-debut var 60 år (range 17-95), varav 17 % var yngre än 40 år och 29 % 70 år eller äldre.



Figur 5. Åldersfördelning vid diagnos, per kön, 2012-2014.

Medianålder (min,max): 60 (17,95)

4.2.2 Omhändertagande av KML-patienter är decentraliserat

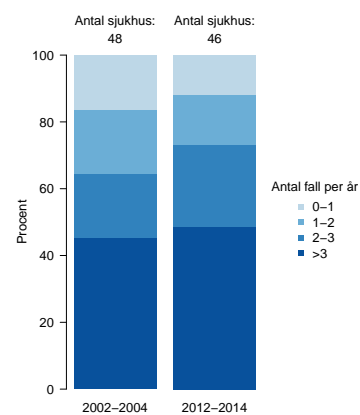
Samtliga inrapporterande sjukhus framgår av appendix. Totalt 46 kliniker har registrerat ett eller flera nya KML-fall under den aktuella 3-årsperioden (2012-2014). Cirka hälften av patienterna (48 %) är rapporterade från någon av sju universitetskliniker. Endast 8 kliniker rapporterar >3 nya fall per år.

Registret ger viss information, men ingen fullständig bild, av var patienterna sköts under första året. Endast en mindre andel patienter (9 %) diagnostiseras vid en enhet för att sedan remitteras vidare till en annan enhet för behandling/uppföljning (Tabell 3).

Mönstret med decentraliserat primärt omhändertagande har inte förändrats sedan KML-registrets start 2002. Vi har i tidigare analys av KML-registerdata inte kunna påvisa någon skillnad i relativ överlevnad mellan patienter bosatta respektive inte bosatta inom primärt upptagningsområde för Universitetskliniken (Blood, Aug 15;122(7):1284-92). Däremot är andelen KML-patienter inkluderade i kliniska behandlingsstudier högre vid de universitetshematologiska enheterna (se även 5.3).

Tabell 2. Antal fall per rapporterande sjukhus, 2012-2014.

	Antal sjukhus	Antal patienter
Antal fall totalt på sjukhuset		
1-7	32 (69.6)	111 (35.7)
8-14	9 (19.6)	81 (26.0)
15-21	2 (4.3)	31 (10.0)
22+	3 (6.5)	88 (28.3)
Totalt	46 (100.0)	311 (100.0)
Antal fall per år på sjukhuset		
0-1	19 (41.3)	37 (11.9)
1-2	9 (19.6)	46 (14.8)
2-3	10 (21.7)	77 (24.8)
>3	8 (17.4)	151 (48.6)
Totalt	46 (100.0)	311 (100.0)



Figur 6. Fördelning av patienter på sjukhusgrupp utifrån antal fall per år, per tidsperiod, 2002-2004 och 2012-2014.

Tabell 3. Patienten remitterad vidare för behandling och uppföljning, 2012-2014.

	Antal (%)
Remitterad till annat sjukhus än anmälände	27 (8.7)
Ej remitterad	284 (91.3)
Totalt	311 (100.0)

4.2.3 Metod för påvisande av Bcr-Abl-translokation

För säker diagnos KML fordras påvisande av typisk Bcr-Abl-fusion. Hos nästan samtliga patienter diagnostiserade under 2012-2014 har denna cytogenetiska avvikelse konstaterats med hjälp av endera karyotypering, FISH eller RT-PCR, alternativt med en kombination av dessa metoder (uppgift saknas från 2 patienter). I flertalet fall har man använt minst två metoder för att påvisa Bcr-Abl-fusionen. Vid karyotypering har i de flesta fall (82 %) minst 20 metafaser analyserats, vilket är i linje med gällande rekommendationer (Tabell 5).

Tabell 4. Metod för påvisande av BCR-ABL translokation, 2012-2014.

	Antal (%)	
Karyotypering	30	(9.7)
Karyotypering + FISH	38	(12.3)
Karyotypering + RT-PCR	68	(22.0)
Karyotypering + FISH + RT-PCR	118	(38.2)
FISH	7	(2.3)
FISH + RT-PCR	13	(4.2)
RT-PCR	35	(11.3)
Totalt	309	(100.0)

2 patient(er) (0.6 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

Tabell 5. Antal studerade celler (metafaser), 2012-2014.

	Antal (%)	
<10	2	(0.8)
10-19	44	(17.7)
20+	203	(81.5)
Totalt	249	(100.0)

5 patient(er) (2.0 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

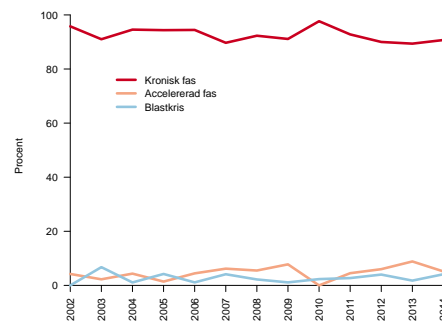
4.3 Tumördata

4.3.1 Kliniska karaktäristika vid diagnos

Vid diagnos var 279 patienter (90 %) i CP, 21 (7 %) i AP och 10 (3 %) i BC (Tabell 6). Hos 1 patient saknas uppgift om sjukdomsstadium. Andelen patienter diagnostiserade i AP eller BC har med mindre fluktuationer varit konstant sedan KML-registrets start 2002 (Figur 7).

Tabell 7 sammanfattar mjältstorlek (palpatoriskt), Hb, LPK, TPK, eosinofiler och basofiler i blod, samt andel blaster i blod respektive benmärg vid diagnos hos de 311 patienter som diagnostiserats 2012-2014.

Drygt hälften att patienterna hade vid diagnos inga KML-relaterade symtom (Tabell 9). Det stora flertalet (96 %) hade vid diagnos ett gott funktionsstatus definierat som WHO PS 0-1 (Figur 8, Tabell 8).



Figur 7. Sjukdomsstadium vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.

11 patient(er) (0.9 %) har exkluderats ur figuren på grund av att uppgift saknas.

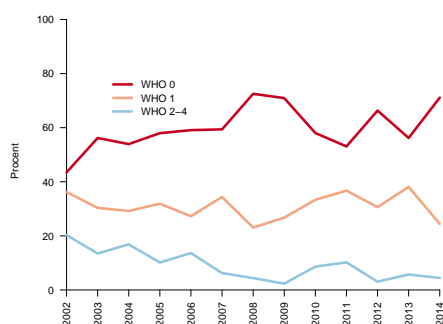
Tabell 6. Sjukdomsstadium vid diagnos, 2012-2014.

	Antal (%)		Medianålder (IQR ¹)
Kronisk fas	279	(90.0)	61 (45-71)
Accelererad fas	21	(6.8)	49 (34-63)
Blastkris	10	(3.2)	46.5 (42-63.8)
Totalt	310	(100.0)	60 (44-71)

1 patient(er) (0.3 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.
¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 7. Patientkaraktäristika vid diagnos, 2012-2014.

	Min	Q1	Median	Q3	Max	Uppgift saknas (%)
Mjältstorlek (cm)	0	0	0	4	30	12 (3.9)
Hb (g/L)	60	103	118	132	196	0 (0.0)
TPK (10 ⁹ /L)	20	246	401.5	687.5	5035	1 (0.3)
LPK (10 ⁹ /L)	4.6	45.4	101	191.5	602.8	0 (0.0)
Andel blaster i blod (%)	0	0	0.9	2.4	61.1	6 (1.9)
Andel eosinofiler i blod (%)	0	1	2.2	3.8	48.4	2 (0.6)
Andel basofiler i blod (%)	0	2	3.9	6.2	40.9	2 (0.6)
Andel blaster i benmärgsaspirat (%)	0	1	2	3	110	13 (4.2)



Figur 8. WHO performance status vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.

60 patient(er) (5.0 %) har exkluderats ur figuren på grund av att uppgift saknas.

Tabell 8. WHO performance status vid diagnos, 2012-2014.

	Antal (%)	
WHO 0	188	(64.2)
WHO 1	92	(31.4)
WHO 2	7	(2.4)
WHO 3	5	(1.7)
WHO 4	1	(0.3)
Totalt	293	(100.0)

18 patient(er) (5.8 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

Tabell 9. Förekomst av KML-relaterade symtom vid diagnos, 2012-2014.

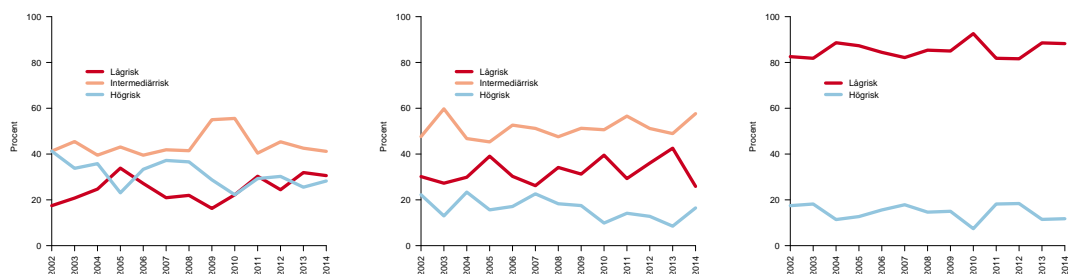
	Antal (%)	
Ja	145	(46.6)
Nej	166	(53.4)
Totalt	311	(100.0)

4.3.2 Prognostiska scores

Fördelning av Sokal, Hasford (Euro) och EUTOS score hos patienter diagnostiserade i CP framgår av tabell 10 och figur 9. Sokal har beräknats av RCC utifrån uppgifter på registerformuläret om ålder, mjältstorlek, TPK och andel blaster i blod. Uppgift om

Sokal score saknas hos 14 patienter under 2012-2014 (Tabell 11). Hasford (Euro) score har beräknats utifrån samma variabler som Sokal men med tillägg av andel eosinofiler och basofiler i blod vid diagnos. EUTOS score har beräknats utifrån andel basofiler i perifert blod och mjältstorlek vid diagnos.

Andelen Sokal och Hasford HR är liksom tidigare registerrapporter något högre än vad som anges i litteraturen, vilket sannolikt beror på att vi utgår från ett oselekerat, populationsbaserat patientmaterial. Fördelningen mellan de olika riskgrupperna har inte ändrats sedan KML-registrets start år 2002 (Figur 9).



Figur 9. Fördelning av Sokal, Hasford och EUTOS score för patienter i kronisk fas vid diagnos, per diagnosår, 2002-2014.

47, 59 respektive 54 patient(er) (4.2 %, 5.3 % respektive 4.9 %) har exkluderats ur respektive figur på grund av att uppgift saknas.

Tabell 10. Fördelning av Sokal, Hasford och EUTOS score för patienter i kronisk fas vid diagnos, 2012-2014.

	Sokal score	Hasford score	EUTOS Score
Lågrisk	77 (29.1)	93 (35.1)	231 (86.2)
Intermediärrisk	114 (43.0)	139 (52.5)	
Högrisk	74 (27.9)	33 (12.5)	37 (13.8)
Totalt	265 (100.0)	265 (100.0)	268 (100.0)

14, 14 respektive 11 patient(er) (5.0 %, 5.0 % respektive 3.9 %) har exkluderats ur respektive kolumn på grund av att uppgift saknas.

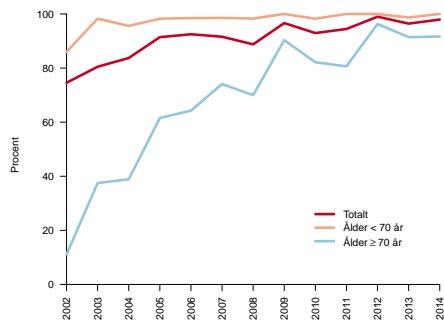
Tabell 11. Saknade variabler för beräkning av Sokal score för patienter i kronisk fas, per sjukvårdsregion, 2012-2014.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
10 Inget saknas	51	52	37	47	50	28	265
12 Mjältstorlek	3	0	0	1	5	0	9
14 Blaster i blod	3	0	0	1	0	1	5
Totalt	57	52	37	49	55	29	279

5 BEHANDLING

5.1 Syfte med behandlingen

Hos så gott som samtliga patienter anges vid diagnos att terapimålet är cytogenetisk remission/MMR (Tabell 12, Figur 10). Merparten av de 7 fall som behandlas palliativt är 80+ med dåligt funktionsstatus (WHO PS 2-4).



Figur 10. Andel patienter som fått behandling med syftet cytogenetisk remission/MMR¹, per diagnosår och åldersgrupp, 2002-2014.

¹ MMR = major molecular response.

Tabell 12. Syfte med patientens behandling, 2012-2014.

	Antal (%)	
Cytogenetisk remission/MMR	301	(97.7)
Enbart palliation	7	(2.3)
Totalt	308	(100.0)

1 patient(er) (0.3 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

Tabell 13. Andel där syftet med behandling är enbart palliation, per åldersgrupp och WHO-status, 2012-2014.

	WHO 0-1		WHO 2-4	
	Palliativt syftande behandling	Totalt	Palliativt syftande behandling	Totalt
Ålder vid diagnos				
<50	0 (0.0)	101	0 (0.0)	1
50-59	0 (0.0)	41		0
60-69	1 (1.6)	64	0 (0.0)	1
70-79	0 (0.0)	45	0 (0.0)	3
80+	1 (3.6)	28	5 (83.3)	6
Totalt	2 (0.7)	279	5 (45.5)	11

5.2 Initial TKI-behandling

Uppgift om initialt val av TKI-preparat rapporteras på diagnosformuläret fr.o.m. 2013. Terapival för patienter diagnostiserade i kronisk fas 2013-2014 och uppdelat på Sokal låg-/intermediärrisk respektive högrisk sammanfattas i tabell 14. Noterbart är att merparten av patienterna (cirka 60 %) erhållit imatinib upfront och att andelen inte är högre i gruppen Sokal högrisk. Av de hela 14 patienter där man angett ”annan behandling” handlar det (enligt rapportörernas textangivelser) i de flesta fall om hydroxyurea. Det kan inte uteslutas att frågan missförstås och att man angivit den allra första givna behandlingen (d.v.s. i en del fall kort period med hydroxyurea innan TKI insatts).

Motsvarande uppgifter för patienter diagnostiserade i AP/BC framgår av tabell 15. Inom ramen för ett projektarbete, baserat på såväl KML-registerdata som riktad journalgenomgång, görs för närvarande en detaljerad analys av hur patienter diagnostiserade i AP eller BC under perioden 2007-2012 har behandlats.

Tabell 14. Initial behandling för patienter i kronisk fas vid diagnos, exklusive de där syftet med behandlingen är enbart palliation, per Sokal score, 2013-2014.

	Lågrisk/ intermediärrisk	Högrisk
Initial behandling		
Imatinib	81 (63.8)	28 (62.2)
Dasatinib	12 (9.4)	2 (4.4)
Nilotinib	19 (15.0)	7 (15.6)
Bosutinib	1 (0.8)	1 (2.2)
Ponatinib	4 (3.1)	0 (0.0)
Annan TKI	0 (0.0)	0 (0.0)
Annan behandling	8 (6.3)	6 (13.3)
Uppgift saknas	2 (1.6)	1 (2.2)
Totalt	127 (100.0)	45 (100.0)

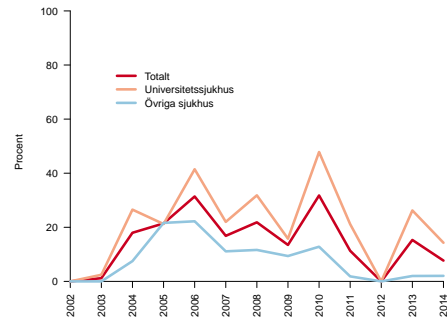
Tabell 15. Initial behandling för patienter i accelererad fas eller blastkris vid diagnos, exklusive de där syftet med behandlingen är enbart palliation, 2013-2014.

	Antal (%)
Initial behandling	
Imatinib	4 (19.0)
Dasatinib	9 (42.9)
Nilotinib	4 (19.0)
Bosutinib	0 (0.0)
Ponatinib	0 (0.0)
Annan TKI	0 (0.0)
Annan behandling	4 (19.0)
Uppgift saknas	0 (0.0)
Totalt	21 (100.0)

5.3 Inklusion i terapistudie uppför

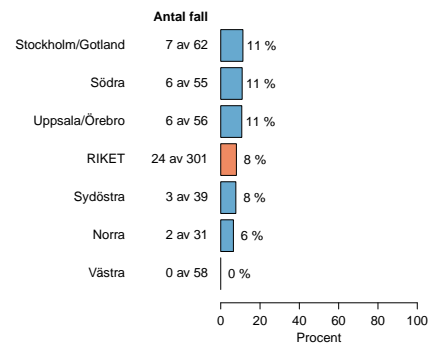
Inklusion i klinisk studie, där så är möjligt, kan ses som ett kvalitetsmått. Åtminstone under perioden 2004-2014 har det mer allmänt, med vissa uppehåll, funnits möjlighet att inkludera patienter i kliniska studieprotokoll för behandling ”uppför”. Under denna period har andelen patienter där man vid diagnos haft intentionen att inkludera patienten i terapistudie varierat mellan 0 och 32 % (Tabell 16).

Ålder (median, IQR) för de patienter där studieinklusion övervägts är 54 (IQR 42-63) år jämfört med 61 (IQR 46-73) för övriga. Som förväntat är andelen patienter som inkluderas i studier av primärbehandling högre vid universitetskliniker jämfört med andra sjukhus.



Figur 11. Andel deltagande i klinisk studie uppför, per diagnosår och diagnostiserande sjukhusets typ, 2002-2014.

30 patient(er) (2.5 %) har exkluderats ur figuren på grund av att uppgift saknas.



Figur 12. Deltagande i klinisk studie uppför, per sjukvårdsregion, 2012-2014.

8 patient(er) (2.6 %) har exkluderats ur figuren på grund av att uppgift saknas.

Tabell 16. Deltagande i klinisk studie uppför, per diagnosår, kön och diagnostiserande sjukhusets typ, 2002-2014.

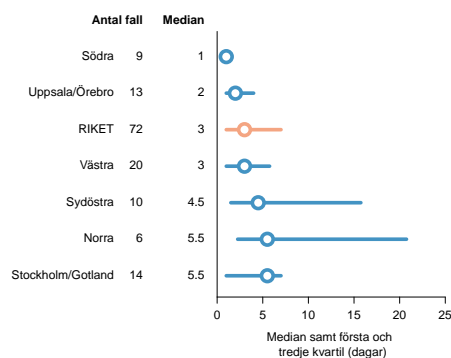
	Samtliga		Män		Kvinnor		Universitets-sjukhus		Övriga sjukhus	
	Deltar i studie	Totalt	Deltar i studie	Totalt	Deltar i studie	Totalt	Deltar i studie	Totalt	Deltar i studie	Totalt
Diagnosår										
2002	0 (0.0)	57	0 (0.0)	25	0 (0.0)	32	0 (0.0)	25	0 (0.0)	32
2003	1 (1.2)	84	1 (2.3)	44	0 (0.0)	40	1 (2.4)	41	0 (0.0)	43
2004	16 (18.0)	89	8 (20.0)	40	8 (16.3)	49	13 (26.5)	49	3 (7.5)	40
2005	15 (21.4)	70	9 (25.7)	35	6 (17.1)	35	7 (21.2)	33	8 (21.6)	37
2006	27 (31.4)	86	10 (22.2)	45	17 (41.5)	41	17 (41.5)	41	10 (22.2)	45
2007	16 (16.8)	95	9 (16.1)	56	7 (17.9)	39	11 (22.0)	50	5 (11.1)	45
2008	19 (21.8)	87	13 (24.1)	54	6 (18.2)	33	14 (31.8)	44	5 (11.6)	43
2009	12 (13.5)	89	7 (13.7)	51	5 (13.2)	38	9 (15.8)	57	3 (9.4)	32
2010	27 (31.8)	85	16 (32.0)	50	11 (31.4)	35	22 (47.8)	46	5 (12.8)	39
2011	12 (11.3)	106	7 (11.9)	59	5 (10.6)	47	11 (21.2)	52	1 (1.9)	54
2012	0 (0.0)	99	0 (0.0)	60	0 (0.0)	39	0 (0.0)	44	0 (0.0)	55
2013	17 (15.3)	111	11 (16.9)	65	6 (13.0)	46	16 (26.2)	61	1 (2.0)	50
2014	7 (7.7)	91	4 (7.4)	54	3 (8.1)	37	6 (14.3)	42	1 (2.0)	49
Totalt	169 (14.7)	1149	95 (14.9)	638	74 (14.5)	511	127 (21.7)	585	42 (7.4)	564

30 patient(er) (2.5 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

5.4 Väntetider

De ledtider som under hela den aktuella tidsperioden (diagnos 2012-2014) registrerats i KML-registret är tid från remiss utfärdad till specialklinik till diagnos, samt tid från diagnos till terapistart. Datum för diagnos är definitionsmässigt den dag då diagnostisk benmärgspunktion utfördes. I syfte att undvika tolkningssvårigheter har frågan om datum för terapistart fr.o.m. 2014 delats upp i "datum för terapistart (oavsett vilken terapi)" och "datum för start TKI".

Väntetiden från utfärdande av remiss till datum för diagnos är kort; median 3 dagar, observera dock att uppgifter saknas hos cirka 18 % av patienterna (Figur 13). Väntetiden från diagnos till terapistart är hos en majoritet patienter mindre än 2 veckor. Hos drygt 11 % av patienterna är den mer än 4 veckor, vilket är anmärkningsvärt lång även man tar i beaktande att KML är en ofta indolent sjukdom där mycket snabb diagnos medicinsk sett inte är helt nödvändigt. En möjlig förklaring till den i vissa fall långa tiden från diagnos till terapistart är att klinikern avvaktat cytogenetik svar i förning med långa svarstider för cytogenetisk diagnostik.



Figur 13. Antal dagar mellan utfärdande av remiss och diagnos, per sjukvårdsregion, 2014.

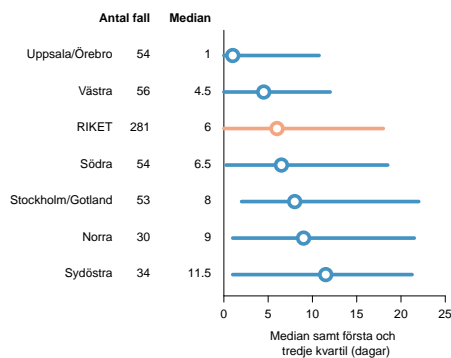
Uppgift saknas för 17.5 % av patienterna.

Tabell 17. Tid från diagnos¹ och terapistart, 2012-2014.

	Antal (%)	
Behandlingsstart före diagnos	23	(7.6)
0-2 veckor	201	(66.1)
2-4 veckor	45	(14.8)
>4 veckor	35	(11.5)
Uppgift saknas	0	(0.0)
Totalt	304	(100.0)

¹ Diagnosdag = den dag benmärgspunktion utfördes.

7 patient(er) (2.3 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.



Figur 14. Antal dagar mellan diagnos och terapistart, per sjukvårdsregion, 2012-2014.

6 UPPFÖLJNING OCH ÖVERLEVNAD

6.1 Uppföljning 12 månader efter diagnos

6.1.1 Täckningsgrad

Med täckningsgrad menar vi här andel rapporterad 1-årsuppföljning hos dem som le-

ver vid 12 månader. För perioden 2009-2013 varierade denna mellan 99 % (2009) och 83 % (2013), se även tabell 18. Bortfallet är ojämnt fördelat mellan sjukvårdsregionerna (Tabell 19).

Tabell 18. Täckningsgrad av 12-månadersuppföljningen, per diagnosår, 2002-2013.

	Uppföljning rapporterad, patienten lever vid 12 mån	Uppföljning rapporterad, patienten avliden inom 12 mån	Uppföljning saknas, patienten lever vid 12 mån	Uppföljning saknas, patienten avliden inom 12 mån	Totalt
Diagnosår					
2002	49 (79.0)	6 (9.7)	7 (11.3)	0 (0.0)	62
2003	67 (77.0)	9 (10.3)	11 (12.6)	0 (0.0)	87
2004	79 (85.9)	3 (3.3)	10 (10.9)	0 (0.0)	92
2005	69 (93.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	0 (0.0)	74
2006	81 (91.0)	4 (4.5)	4 (4.5)	0 (0.0)	89
2007	85 (89.5)	6 (6.3)	4 (4.2)	0 (0.0)	95
2008	82 (92.1)	2 (2.2)	5 (5.6)	0 (0.0)	89
2009	84 (94.4)	4 (4.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	89
2010	78 (91.8)	3 (3.5)	4 (4.7)	0 (0.0)	85
2011	95 (88.0)	8 (7.4)	4 (3.7)	1 (0.9)	108
2012	92 (92.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	100
2013	90 (80.4)	2 (1.8)	19 (17.0)	1 (0.9)	112
Totalt	951 (87.9)	54 (5.0)	75 (6.9)	2 (0.2)	1082

Tabell 19. Antal patienter som lever vid 12 månader efter diagnos och som saknar 12-månadersuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2013.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
Diagnosår							
2002	5	0	0	0	2	0	7
2003	2	0	0	0	9	0	11
2004	1	0	0	0	8	1	10
2005	0	0	0	0	2	0	2
2006	0	0	0	0	3	1	4
2007	1	0	0	0	3	0	4
2008	1	0	1	0	3	0	5
2009	1	0	0	0	0	0	1
2010	0	0	0	1	2	1	4
2011	4	0	0	0	0	0	4
2012	3	0	0	0	1	0	4
2013	11	0	0	0	4	4	19
Totalt	29	0	1	1	37	7	75

6.1.2 Sjukdomsstadium

Hos patienter diagnostiserade 2011-2013 var en överväldigande andel i CP vid 12 månader efter diagnos. Endast 6 var vid tolv månader i AP/BC varav två var sådana som vid diagnos var i CP (Tabell 21). Utöver dessa fem fall kan det finnas enstaka patienter som transformerat men sedan efter behandling ånyo gått i CP, liksom sådana som transformerat och sedan avlidit inom 1 år från diagnos. Inom ramen för det pågående projektarbetet kommer registerdatabasen inom kort att kompletteras med dessa saknade uppgifter.

Tabell 20. Sjukdomsstadium ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.

	Antal (%)	
Kronisk fas	271	(97.8)
Accelererad fas	4	(1.4)
Blastkris	2	(0.7)
Totalt	277	(100.0)

0 patient(er) (0.0 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

Tabell 21. Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.

	Ca 12 månader efter diagnos			
	Kronisk fas	Accelererad fas	Blastkris	Totalt
Vid diagnos				
Kronisk fas	255 (99.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	257
Accelererad fas	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	13
Blastkris	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	6
Totalt	270 (97.8)	4 (1.4)	2 (0.7)	276

6.1.3 Utvärdering vid 3 respektive 6 månader efter diagnos

Andelen patienter diagnostiserade 2013 och som utvärderats med cytogenetik och/eller molekulärgenetik (qRT-PCR) framgår av tabell 22. Med tanke på att det nationella vårdprogrammet nyligen introducerat riktlinjer som föreskriver tidig utvärdering av qRT-PCR för Bcr-Abl är det uppmuntrande notera sådan gjort hos 78 % efter 3 respektive 87 % efter 6 månader. En mindre andel patienter utvärderas dock varken med cytogenetik eller qRT-PCR vid dessa tidpunkter.

Intressant med tanke på behandlingsmål i nya KML-riktlinjer är att hela 82 % av patienterna hade BCR-ABL<10 % efter tre månader. Hos 75 % uppnåddes BCR-ABL<1 % sex månader efter diagnos.

Tabell 22. Utvärdering ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	3 månader efter diagnos	6 månader efter diagnos
Cytogenetik, men ej molekulärgenetik	3 (3.8)	3 (3.8)
Molekulärgenetik, men ej cytogenetik	28 (35.4)	32 (40.5)
Både cytogenetik och molekulärgenetik	34 (43.0)	37 (46.8)
Varken cytogenetik eller molekulärgenetik	14 (17.7)	7 (8.9)
Totalt	79 (100.0)	79 (100.0)

Tabell 23. Cytogenetisk utvärdering ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	3 månader efter diagnos	6 månader efter diagnos
Andel Ph+ metafaser		
0%	18 (48.6)	29 (72.5)
1-35%	19 (51.4)	11 (27.5)
36-65%	0 (0.0)	0 (0.0)
66-95%	0 (0.0)	0 (0.0)
96-100%	0 (0.0)	0 (0.0)
Ej Undersökt	0 (0.0)	0 (0.0)
Uppgift saknas	0 (0.0)	0 (0.0)
Totalt	37 (100.0)	40 (100.0)

Tabell 24. Molekylärgenetisk respons (MMR, BCR-ABL<0.1 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	3 månader efter diagnos		6 månader efter diagnos	
MMR				
Ja	3	(4.8)	26	(37.7)
Nej	59	(95.2)	43	(62.3)
Uppgift saknas	0	(0.0)	0	(0.0)
Totalt	62	(100.0)	69	(100.0)

Tabell 25. Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL<1 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	3 månader efter diagnos		6 månader efter diagnos	
BCR-ABL<1 %				
Ja	17	(27.4)	52	(75.4)
Nej	45	(72.6)	17	(24.6)
Uppgift saknas	0	(0.0)	0	(0.0)
Totalt	62	(100.0)	69	(100.0)

Tabell 26. Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL<10 %) ca 3 respektive 6 månader efter diagnos, 2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	3 månader efter diagnos		6 månader efter diagnos	
BCR-ABL<10 %				
Ja	51	(82.3)	65	(94.2)
Nej	11	(17.7)	4	(5.8)
Uppgift saknas	0	(0.0)	0	(0.0)
Totalt	62	(100.0)	69	(100.0)

6.1.4 Cytomolekylärgenetiskt utvärdering

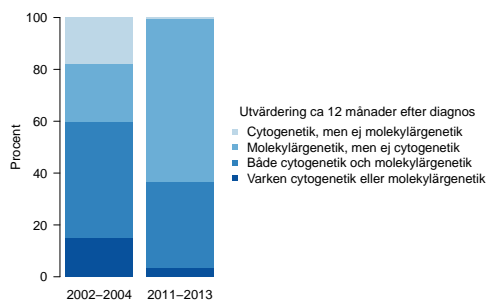
Hos patienter behandlade med intention CCgR/MMR har utvärdering med karyotypering och/eller molekylärgenetisk undersökning vid cirka 12 månader efter diagnos utförts hos alla utom 9 (Tabell 33). Hos 96 % har molekylärgenetisk analys (qRT-PCR) utförts. Jämfört med KML-registrets första år (2002-2004) har andelen patienter som genomgår molekylärgenetisk utvärdering vid 12 månader klart ökat. Andelen patienter där resultat av karyotypering rapporterats vid 12 månader är endast 33 %, men det stora flertalet av dessa har utvärderats molekylärt. Mot bakgrund av att molekylärgenetisk monitorering utan samtidig karyotypering är tillfyllest efter det att patienten uppnått CCgR (förutsatt inga indikationer på sjukdomsprogress) tolkar vi dessa data som god följsamhet till gällande riktlinjer för utvärdering tolv månader efter diagnos.

Cytogenetisk och molekylär respons vid 12 månader framgår av tabell 28 och 30. Noterbart är att 55 % av patienterna uppnått MMR (BCR-ABL<0.1 %) vid 12 månader (de som behandlas palliativt exkluderade). Hos dem som från början erhållit andra generationens TKI som huvudsaklig behandling under första året var andel MMR högre (Tabell 31). Sistnämnda bör tolkas med viss försiktighet p.g.a. det begränsade patientantalet.

Tabell 27. Utvärdering ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.

(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	Antal (%)	Medianålder
Cytogenetik, men ej molekylärgenetik	1 (0.4)	32
Molekylärgenetik, men ej cytogenetik	158 (63.2)	61
Både cytogenetik och molekylärgenetik	82 (32.8)	56.5
Varken cytogenetik eller molekylärgenetik	9 (3.6)	78
Totalt	250 (100.0)	61



Figur 15. Utvärdering ca 12 månader efter diagnos, per diagnosperiod, 2002-2004 och 2011-2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

Tabell 28. Cyto-genetisk utvärdering ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	Antal (%)	
Andel Ph+ metafaser		
0%	60	(72.3)
1-35%	12	(14.5)
36-65%	3	(3.6)
66-95%	2	(2.4)
96-100%	6	(7.2)
Totalt	83	(100.0)

Tabell 29. Molekylärgenetisk respons undersökt ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	Antal (%)	
Undersökt	240	(96.0)
Ej undersökt	10	(4.0)
Totalt	250	(100.0)

Tabell 30. Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	MMR	Ej MMR	Totalt
Diagnosår			
2011	47 (56.6)	36 (43.4)	83
2012	44 (53.7)	38 (46.3)	82
2013	41 (54.7)	34 (45.3)	75
Totalt	132 (55.0)	108 (45.0)	240

Tabell 31. Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos, per initial behandling, 2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	MMR	Ej MMR	Totalt
Initial behandling			
Imatinib	16 (43.2)	21 (56.8)	37
Dasatinib	9 (100.0)	0 (0.0)	9
Nilotinib	8 (66.7)	4 (33.3)	12
Ponatinib	3 (60.0)	2 (40.0)	5
Annan behandling	5 (55.6)	4 (44.4)	9
Uppgift saknas	0 (0.0)	3 (100.0)	3
Totalt	41 (54.7)	34 (45.3)	75

Tabell 32. Molekylärgenetisk respons ca 12 månader efter diagnos per aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.
(för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR)

	MMR	Ej MMR	Totalt
Aktuell behandling			
Imatinib	65 (53.3)	57 (46.7)	122
Dasatinib	13 (39.4)	20 (60.6)	33
Nilotinib	46 (61.3)	29 (38.7)	75
Annan TKI	0 (0.0)	1 (100.0)	1
Annan behandling	7 (87.5)	1 (12.5)	8
Ingen behandling	1 (100.0)	0 (0.0)	1
Totalt	132 (55.0)	108 (45.0)	240

6.2 Aktuell behandling vid 12 månader efter diagnos

Vid 1-årsuppföljning efterfrågas aktuell behandling vid datum för bedömning. Av patienter diagnostiserade 2011-2013 stod 47 % då på imatinib, 28 % på nilotinib och 13 % på dasatinib. Vid tolkning av dessa data bör noteras att 1-årsuppföljning ännu saknas på cirka 10 % av patienterna.

Tabell 33. Aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, 2011-2013.

	Antal (%)	Medianålder
Aktuell behandling vid bedömning		
Hydroxyurea	7 (2.5)	86
Imatinib	130 (46.8)	62
Dasatinib	37 (13.3)	61
Nilotinib	79 (28.4)	54
Annan TKI	2 (0.7)	46
Annan behandling	10 (3.6)	41
Ingen behandling	13 (4.7)	41
Uppgift saknas	0 (0.0)	
Totalt	278 (100.0)	61

6.3 Allogen stamcellstransplantation

Endast 12 patienter, medianålder 33.5 (range 19-62) år genomgick allogen SCT inom de första 12 månaderna efter diagnos. Av dessa var 3 i CP vid diagnos. Ett projektarbete syftande till att ge mer detaljerad information om de KML-patienter som genomgått allo-SCT pågår.

Tabell 34. Allogen stamcellstransplantation genomförd under det första året efter diagnos¹, 2011-2013.

	Antal (%)
Ja	12 (4.2)
Nej	274 (95.8)
Totalt	286 (100.0)

¹ Tabellen inkluderar patienter avlidna under det första året efter diagnos. 5 patient(er) (1.7 %) har exkluderats ur tabellen på grund av att uppgift saknas.

6.4 Uppföljning 2 år efter diagnos

Hos de 293 patienter som diagnostiserats 2010-2012 finns 2-årsuppföljning rapporterad för 229, varav 5 avlidna inom två år

(Tabell 35-36). På grund av det fortfarande relativt stora bortfallet (64 patienter varav 21 avlidna inom 2 år) har vi avstått från att göra någon sammanställning av data inom ramen för denna rapport.

Tabell 35. Täckningsgrad av 2-årsuppföljningen, per diagnosår, 2002-2012.

	Uppföljning rapporterad, patienten lever vid 2 år		Uppföljning rapporterad, patienten avlidna inom 2 år		Uppföljning saknas, patienten lever vid 2 år		Uppföljning saknas, patienten avlidna inom 2 år		Totalt
Diagnosår									
2002	33	(53.2)	2	(3.2)	18	(29.0)	9	(14.5)	62
2003	58	(66.7)	3	(3.4)	15	(17.2)	11	(12.6)	87
2004	71	(77.2)	3	(3.3)	12	(13.0)	6	(6.5)	92
2005	56	(75.7)	1	(1.4)	12	(16.2)	5	(6.8)	74
2006	77	(86.5)	0	(0.0)	6	(6.7)	6	(6.7)	89
2007	77	(81.1)	2	(2.1)	8	(8.4)	8	(8.4)	95
2008	77	(86.5)	2	(2.2)	7	(7.9)	3	(3.4)	89
2009	80	(89.9)	2	(2.2)	3	(3.4)	4	(4.5)	89
2010	76	(89.4)	0	(0.0)	6	(7.1)	3	(3.5)	85
2011	81	(75.0)	4	(3.7)	12	(11.1)	11	(10.2)	108
2012	67	(67.0)	1	(1.0)	25	(25.0)	7	(7.0)	100
Totalt	753	(77.6)	20	(2.1)	124	(12.8)	73	(7.5)	970

Tabell 36. Antal patienter som lever vid 2 år efter diagnos och som saknar 2-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2012.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
Diagnosår							
2002	6	0	3	2	5	2	18
2003	0	0	4	0	6	5	15
2004	0	0	3	0	9	0	12
2005	0	1	2	1	6	2	12
2006	0	2	0	0	4	0	6
2007	5	1	0	0	2	0	8
2008	3	0	1	0	3	0	7
2009	2	0	0	1	0	0	3
2010	1	1	0	1	2	1	6
2011	9	3	0	0	0	0	12
2012	18	1	0	0	5	1	25
Totalt	44	9	13	5	42	11	124

6.5 Överlevnad

Vid avstämning mot FBR i september 2015 var 922 av 1209 patienter diagnostiserade under perioden 2002-2014 i livet. Uppföljningstiden är 4.9 år (median). Figurerna i detta avsnitt visar absolut och relativ överlevnad för hela gruppen KML-patienter respektive olika undergrupper. Relativ överlevnad är kvoten mellan observerad överlevnad i en population (i detta fall patienter med KML) och den överlevnad som kan förväntas av en grupp med samma köns- och ålderssammansättning i bakgrundspopulationen.

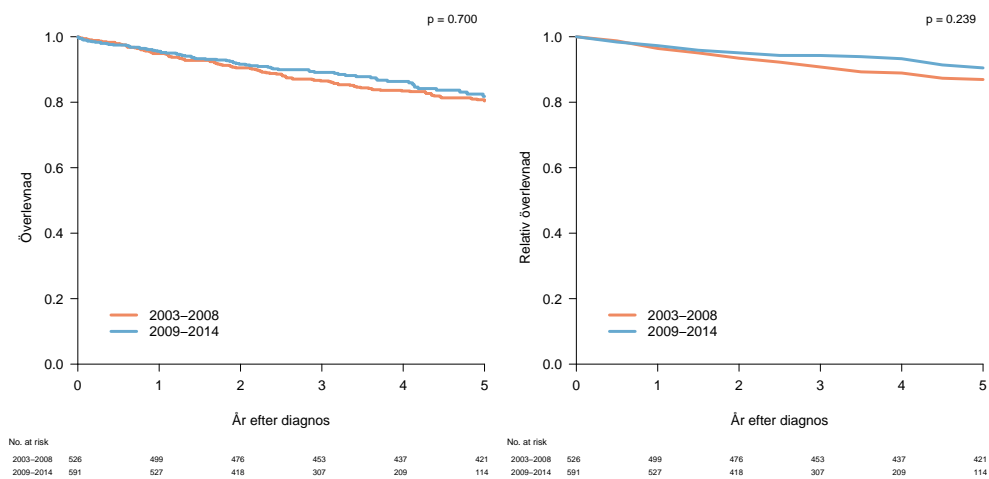
Intressant är att vid jämförelse mellan patienter diagnostiserade perioden 2003-2008 och 2009-2014 ses en trend (ns) till förbättring av den relativa överlevnaden under den senare tidsperioden (Figur 16).

Absolut och relativ överlevnad för hela gruppen patienter per kön respektive per sjukdomsstadium vid diagnos för diagnosår 2009-2014 framgår av figur 17-18. Noterbart är att absolut respektive relativ skattad 5-årsöverlevnad hos patienter med KML i CP vid diagnos är 83 % respektive 92 %, vilket står sig väl i jämförelse med internationella, mer selekterade patientmaterial. I kontrast till detta har de som upptäcks i AP och, speciellt, BC en betydligt sämre överlevnad (Figur 18).

Figur 19-21 visar absolut och relativ överlevnad för patienter i kronisk fas per Sokal, Hasford respektive EUTOS score. Observera att ålder ingår vid beräkning av Sokal och Hasford score. Inget av dessa tre scores predikterar relativ överlevnad i detta patientmaterial (KML CP diagnostiserad 2009-2014), men det bör noteras att uppföljningstiden är relativt kort.

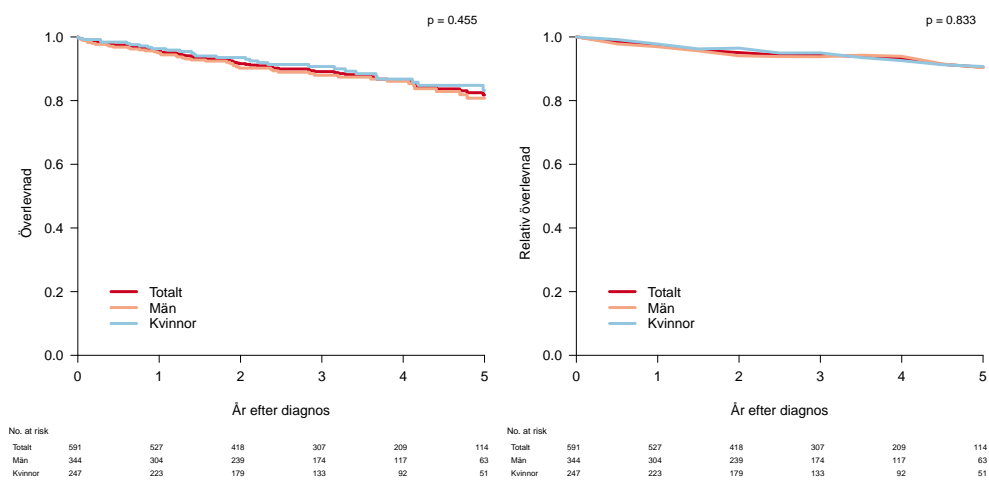
Relativ överlevnad per ålderskategori för patienter i kronisk fas vid diagnos framgår av figur 22. Överlevnaden för patienter som vid diagnos är <50 år och har KML i CP således nästintill densamma som den förväntade. Hos patienter äldre än 50 år finns däremot en viss överdödlighet.

Figur 23 visar att såväl absolut som relativ överlevnad är något bättre för KML-patienter (diagnostiserade i kronisk fas 2002-2014) boende inom universitetssjukhusens upptagningsområde jämfört med den grupp som inte gör detta. Åldersfördelningen skiljer sig inte mellan dessa två grupper (median (IQR) 60 (45-71) vs 60 (46-71)). Man bör trots detta vara försiktig med att dra några slutsatser om eventuella skillnader i vårdkvalitet eftersom andra faktorer såsom möjliga skillnader i socioekonomi och komorbiditet kan tänkas påverka utfallet. KML.-registergruppen avser att gå vidare och göra en fördjupad analys av dessa fynd.



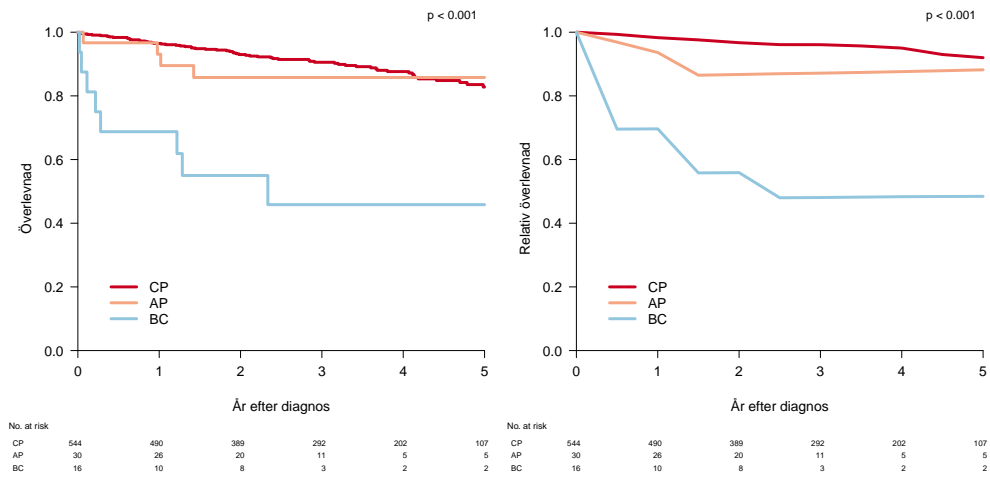
Figur 16. Absolut/relativ överlevnad per diagnosperiod.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
2003-2008	80.4 (76.7-83.5)	86.9 (83.0-90.3)
2009-2014	81.8 (77.0-85.6)	90.5 (85.3-94.7)



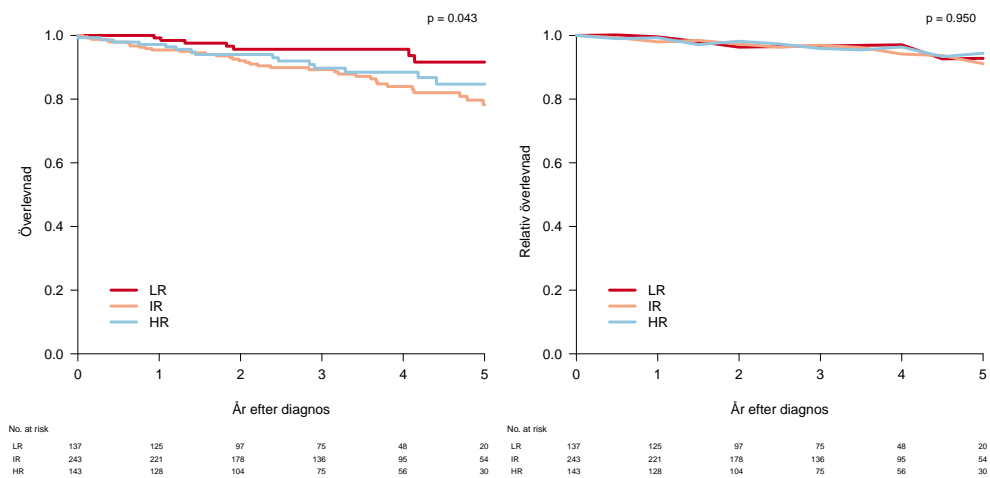
Figur 17. Absolut/relativ överlevnad för samtliga patienter och per kön, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
Totalt	81.8 (77.0-85.6)	90.5 (85.3-94.7)
Män	80.8 (74.2-85.8)	90.3 (82.9-96.0)
Kvinnor	83.2 (75.7-88.6)	90.7 (82.7-96.5)



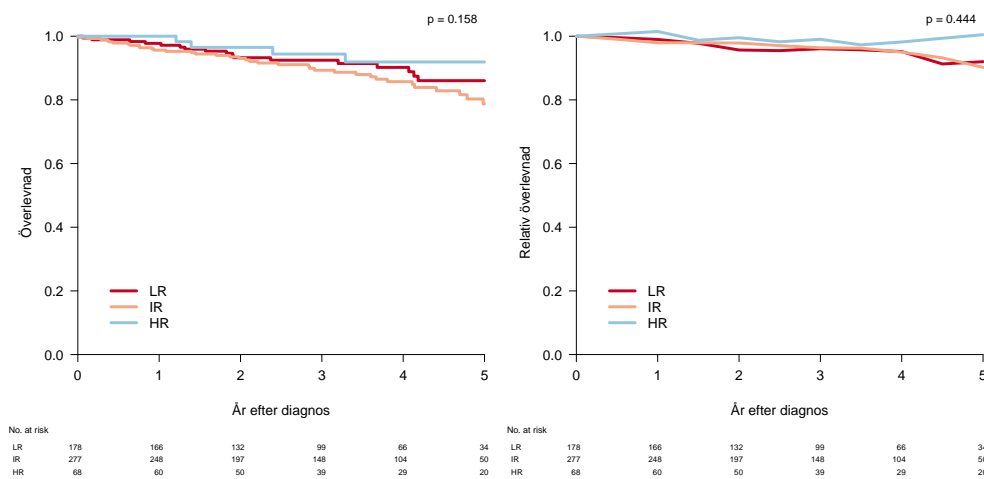
Figur 18. Absolut/relativ överlevnad per sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
CP	82.8 (77.8-86.7)	92.0 (86.5-96.4)
AP	85.8 (66.4-94.4)	88.2 (68.4-97.0)
BC	45.8 (19.5-68.9)	48.4 (21.8-71.4)



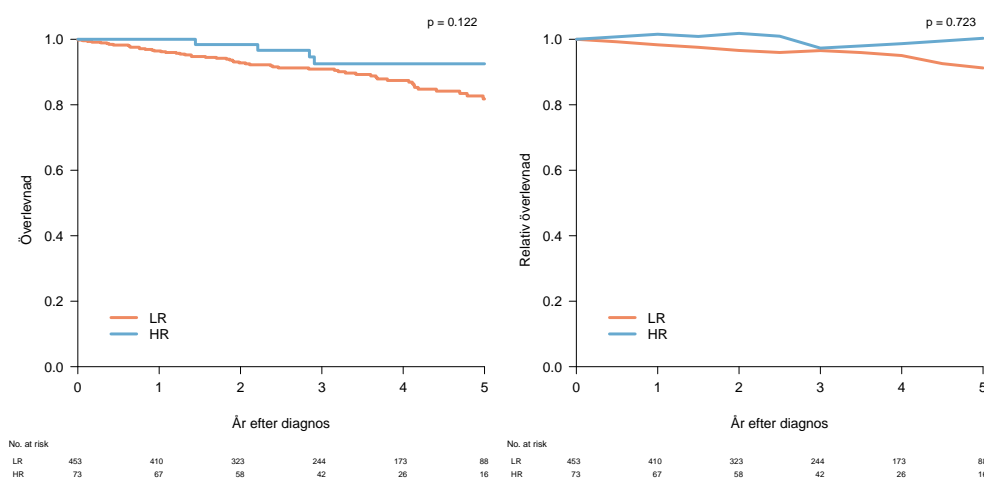
Figur 19. Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Sokal score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
LR	91.6 (82.1-96.2)	92.8 (82.1-97.8)
IR	78.2 (70.1-84.4)	91.1 (81.8-98.2)
HR	84.7 (75.0-90.9)	94.4 (83.7-101.2)



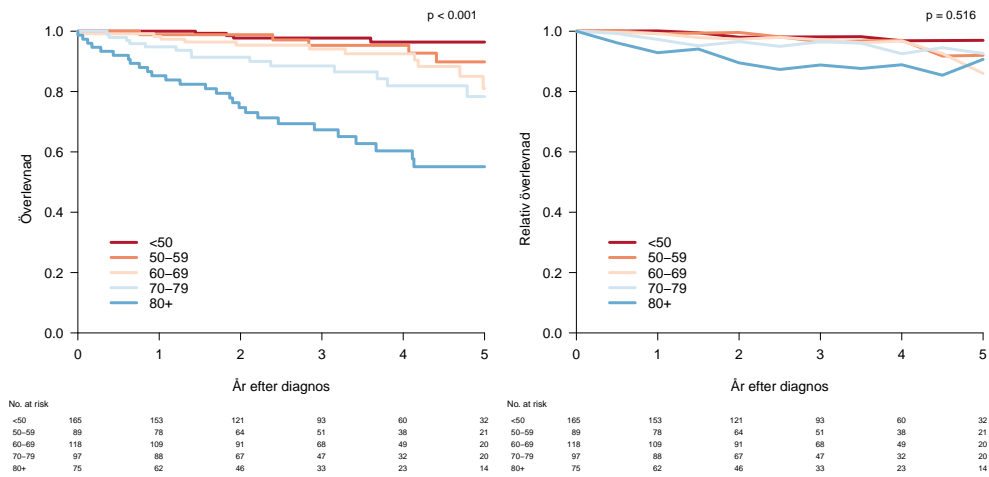
Figur 20. Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Hasford score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
LR	86.0 (77.7-91.4)	92.0 (82.8-97.9)
IR	78.7 (70.5-84.9)	90.2 (81.0-97.1)
HR	91.9 (79.6-96.9)	100.5 (87.2-105.9)



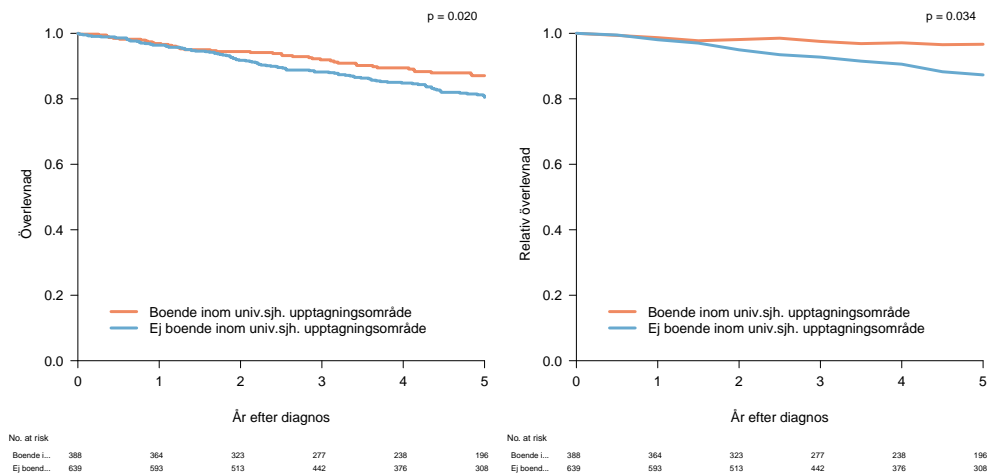
Figur 21. Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS score vid diagnos, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
LR	81.8 (76.1-86.2)	91.2 (85.0-96.1)
HR	92.5 (81.1-97.1)	100.3 (88.0-105.3)



Figur 22. Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per åldersgrupp vid diagnos, diagnosår 2009-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
<50	96.4 (90.3-98.7)	97.0 (90.7-99.3)
50-59	89.8 (76.3-95.8)	92.0 (78.4-98.0)
60-69	81.0 (65.2-90.1)	86.0 (69.9-95.4)
70-79	78.3 (64.2-87.4)	92.6 (76.2-103.2)
80+	55.1 (40.6-67.4)	90.7 (66.5-111.2)



Figur 23. Absolut/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, uppdelat på boende inom/utanför universitetssjukhusens upptagningsområde, diagnosår 2002-2014.

	5-års absolut överlevnad (95% CI)	5-års relativ överlevnad (95% CI)
Boende inom univ.sjh. upptagningsområde	87.1 (82.8-90.3)	96.7 (91.9-100.3)
Ej boende inom univ.sjh. upptagningsområde	80.4 (76.7-83.6)	87.3 (83.3-90.8)

7 APPENDIX: Lista på anmälade sjukhus (2002-2014)

	2012-2014	2002-2014	2002-2013	
	Antal fall	Antal fall	Antal fall	12-månaders-uppföljning
Akademiska sjukhuset, Uppsala	16	66	61	61 (100.0)
Aleris Hälsocentral Bollnäs	0	1	1	1 (100.0)
Alingsås lasarett	1	4	4	4 (100.0)
Blekingesjukhuset - Karlshamn	0	1	1	1 (100.0)
Blekingesjukhuset - Karlskrona	3	6	5	5 (100.0)
Capio S:t Görans sjukhus	1	11	10	6 (60.0)
Centrallasarettet Växjö	6	13	12	12 (100.0)
Centralsjukhuset i Karlstad	7	28	23	23 (100.0)
Centralsjukhuset Kristianstad	2	11	11	11 (100.0)
Falu lasarett	12	24	20	20 (100.0)
Hallands sjukhus Halmstad	8	18	16	16 (100.0)
Hallands sjukhus Kungsbacka	0	1	1	0 (0.0)
Helsingborgs lasarett	9	30	25	25 (100.0)
Höglandssjukhuset	3	18	17	17 (100.0)
Karlskoga lasarett	1	1	1	0 (0.0)
Karolinska universitetssjukhuset - Danderyd	1	6	5	5 (100.0)
Karolinska universitetssjukhuset - Huddinge	15	72	68	60 (88.2)
Karolinska universitetssjukhuset - Solna	36	120	111	105 (94.6)
Kullbergsga sjukhuset	0	2	2	2 (100.0)
Kärnsjukhuset i Skövde	5	30	27	18 (66.7)
Lasarettet i Motala	2	6	6	6 (100.0)
Lasarettet i Ystad	0	3	3	3 (100.0)
Lasarettet Trelleborg	0	2	2	2 (100.0)
Lindesbergs lasarett	0	1	1	1 (100.0)
Ljungby lasarett	3	8	7	7 (100.0)
Lycksele lasarett	0	1	1	1 (100.0)
Länssjukhuset i Kalmar	6	26	25	24 (96.0)
Länssjukhuset i Sundsvall	8	20	17	17 (100.0)
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping	5	20	20	20 (100.0)
Mora lasarett	0	2	2	2 (100.0)
Mälarsjukhuset, Eskilstuna	8	23	21	21 (100.0)
Norrlands universitetssjukhus Umeå	5	30	30	29 (96.7)
Nyköpings lasarett	2	10	8	8 (100.0)
Oskarshamns sjukhus	0	2	2	2 (100.0)
Piteå älvdals sjukhus	2	6	6	6 (100.0)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset	22	84	76	69 (90.8)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset - Mölndal	0	3	3	2 (66.7)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset - Östra	6	10	7	2 (28.6)
Sjukhuset i Arvika	0	2	2	2 (100.0)
Sjukhuset i Bollnäs	0	1	1	1 (100.0)
Sjukhuset i Falköping	0	1	1	1 (100.0)
Sjukhuset i Gävle	4	14	13	13 (100.0)
Sjukhuset i Hudiksvall	0	2	2	2 (100.0)
Sjukhuset i Lidköping	1	11	10	10 (100.0)
Sjukhuset i Torsby	0	1	1	1 (100.0)
Skellefteå lasarett	2	10	10	10 (100.0)
Skånes universitetssjukhus - Lund	30	110	102	100 (98.0)
Skånes universitetssjukhus - Malmö	3	28	27	27 (100.0)
Sollefteå sjukhus	1	5	4	3 (75.0)
Sophiahemmet, Stockholm	0	1	1	0 (0.0)
Sunderby sjukhus	7	28	25	25 (100.0)
Södersjukhuset	10	23	22	17 (77.3)
Södra Älvsborgs Sjukhus - Borås	8	30	27	20 (74.1)
Uddevalla sjukhus	10	39	36	29 (80.6)
Universitetssjukhuset i Linköping	8	47	45	45 (100.0)
Universitetssjukhuset Örebro	7	27	25	25 (100.0)
Varbergs sjukhus	4	19	17	15 (88.2)
Visby lasarett	0	5	5	0 (0.0)
Vrinnevisjukhuset i Norrköping	7	27	24	24 (100.0)
Värnamo sjukhus	2	7	6	6 (100.0)
Västerviks sjukhus	5	10	8	8 (100.0)
Västmanlands sjukhus Köping	0	1	1	1 (100.0)
Västmanlands sjukhus Västerås	2	19	18	18 (100.0)
Ängelholms sjukhus	0	8	8	8 (100.0)
Örnsköldsviks sjukhus	2	5	5	3 (60.0)
Östersunds sjukhus	3	8	8	4 (50.0)
Totalt	311	1209	1112	1032 (92.8)