

Kronisk Myeloisk Leukemi (KML)

Nationell kvalitetsrapport för 2016

September 2017

Nationellt register för Kronisk Myeloisk Leukemi (KML)



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

FÖRORD

Svenska KML-registret är ett nationellt kvalitetsregister som startade 1 januari 2002 och drivs av RCC i nära samarbete med Svenska KML-gruppen. Förutom en mer utförligare registrering vid diagnos sker en enklare uppföljningsrapportering efter 1, 2 och 5 år samt därefter vart femte år. Aktuella diagnos- och uppföljningsformulär samt en sammanställning över vilka variabler som registreras finns på <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kronisk-myeloisk-leukemi-kml/kvalitetsregister/dokument/>.

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), 2010-2012 (Rapport 6) och 2012-2014 (Rapport nr 7). Rapporterna publiceras på www.cancercentrum.se.

I denna rapport nr 8 har vi koncentrerat oss på patienter diagnostiserade 2014-2016 (n=311), men vissa data hänför sig till alla som fått KML-diagnos under hela perioden 2002-2016 (n=1429) eller senare delar av denna tidsperiod. Data har sammanställts av respektive RCC under våren 2017 samt bearbetats vid RCC Uppsala-Örebro. Vi har i denna rapport lagt större tonvikt än tidigare på responsdata efter 3 respektive 6 månaders behandling. Nytt i denna rapport är även en redovisning av hur förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer vid diagnos påverkat val av TKI-preparat i primärbehandlingen. Därtill har vi lagt till en kort sammanfattning av de olika avslutade/pågående projekt, vilka helt eller delvis utgår från Svenska KML-registret.

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 godkände den slutgiltiga rapporten.

19 september 2017

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 (RCC Uppsala-Örebro; enhetschef register och vårdprogram) Karin Olsson (RCC Uppsala-Örebro; koordinator KML-registret), Fredrik Sandin (RCC Uppsala-Örebro; biostatistiker) och Marie Abrahamsson (RCC Stockholm-Gotland; koordinator BCR).

INNEHÅLL

FÖRORD	3
SAMMANFATTNING	9
INLEDNING	11
Bakgrund och historik	11
<i>Inklusionskriterier</i>	11
<i>Vilka patienter ingår i rapporten?</i>	11
<i>Kontroll av datakvalitet och täckningsgrad</i>	12
Förklaring av begrepp och förkortningar	13
RESULTATREDOVISNING	14
Kvalitetsindikatorer	14
Utredning och diagnostik	17
<i>Antal fall och täckningsgrad</i>	17
<i>Omhändertagande av KML-patienter är decentraliserat</i>	18
<i>Metod för påvisande av Bcr-Abl-translokation</i>	19
Tumördata	20
<i>Kliniska karaktäristika vid diagnos</i>	20
<i>Prognostiska scores</i>	21
<i>Förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan</i>	21
Behandling	23
<i>Syfte med behandlingen</i>	23
<i>Initial TKI-behandling</i>	23
<i>Inklusion i terapistudie upfront</i>	25
Väntetider	26
Uppföljning och överlevnad	27
<i>Uppföljning 12 månader efter diagnos inkl. tidiga responsdata</i>	27
<i>Uppföljning 2 år efter diagnos</i>	33
<i>Uppföljning 5 år efter diagnos</i>	37
<i>Överlevnad</i>	40

APPENDIX: Lista på anmälade sjukhus (2002-2016)	45
FORSKNINGSPROJEKT UTGÅENDE FRÅN KML-REGISTRET	46
Genomförda KML-studier utgående från KML-registret och/eller Cancerregistret	46
Pågående KML-projekt utgående från KML-registret	48
Publikationslista	49

TABELLER

1	Antal fall och täckningsgrad (%) per sjukvårdsregion och diagnosår, 2002-2016.	17
2	Antal fall per rapportering sjukhus, diagnosår 2014-2016.	19
3	Metod för påvisande av BCR-ABL translokation, diagnosår 2014-2016.	19
4	Sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	20
5	Patientkaraktäristika vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	20
6	WHO performance status vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	20
7	Förekomst av KML-relaterade symtom vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	21
8	Fördelning av Sokal, Hasford, EUTOS och EUTOS long-term survival (ELTS) score för patienter i kronisk fas vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	21
9	Kardiovaskulär sjukdom (aktuell eller genomgången) eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, diagnosår 2016.	21
10	Typ av kardiovaskulär sjukdom (aktuell eller genomgången) eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, diagnosår 2016.	22
11	Syfte med patientens behandling, diagnosår 2014-2016.	23
12	Ålder och WHO performance status för patienter där syftet med behandlingen är enbart palliation, diagnosår 2014-2016.	23
13	Initial behandling per Sokal score för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2014-2016.	24
14	Initial behandling för patienter i accelererad fas eller blastkris vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2014-2016.	24
15	Initial behandling per förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2016.	24
16	Andel deltagande i klinisk studie upfront per diagnosår, kön och typ av sjukhus, 2002-2016.	25
17	Antal dagar mellan diagnos och terapistart med TKI, diagnosår 2014-2016.	26
18	Täckningsgrad av 12-månadersuppföljningen per diagnosår, 2002-2015.	27
19	Antal patienter som lever vid 12 månader efter diagnos men som saknar 12-månadersuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2015.	27
20	Utvärdering ca 3 respektive 6 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	28
21	Cytogenetisk respons ca 3 respektive 6 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	28
22	Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 3, 6 respektive 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	29

23	Sjukdomsstadium ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.	29
24	Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.	29
25	Utvärdering ca 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	30
26	Cytogenetisk respons ca 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	30
27	Aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.	31
28	Allogen stamcellstransplantation genomförd under det första året efter diagnos ¹ , diagnosår 2013-2015.	32
29	Täckningsgrad av 2-årsuppföljningen per diagnosår, 2002-2014.	33
30	Antal patienter som lever vid 2 år efter diagnos men som saknar 2-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2014.	34
31	Sjukdomsstadium ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.	34
32	Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.	34
33	Utvärdering ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.	35
34	Cytogenetisk respons ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.	35
35	Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.	35
36	Aktuell behandling ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.	36
37	Allogen stamcellstransplantation genomförd under de första två åren efter diagnos ¹ , diagnosår 2012-2014.	36
38	Täckningsgrad av 5-årsuppföljningen per diagnosår, 2002-2011.	37
39	Antal patienter som lever vid 5 år efter diagnos men som saknar 5-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2011.	37
40	Sjukdomsstadium ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.	38
41	Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.	38
42	Utvärdering ca 5 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2009-2011.	38
43	Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 5 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.	38
44	Aktuell behandling ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.	39
45	Allogen stamcellstransplantation genomförd under de första fem åren efter diagnos ¹ , diagnosår 2009-2011.	39

FIGURER

1	Åldersstandardiserad incidens av KML per 100 000 invånare i Sverige 1985-2015.	11
2	Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 3 månader efter diagnos, per sjukvårdsregion, diagnosår 2016.	14
3	Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 12 månader efter diagnos, per sjukvårdsregion, diagnosår 2015.	15
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 som har en 12-månadersuppföljning inrapporterad, och där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, per sjukvårdsregion, diagnosår 2015.	15
5	Åldersfördelning vid diagnos, diagnosår 2014-2016.	18
6	Antal dagar mellan utfärdande av remiss till specialistklinik och terapistart med TKI, per sjukvårdsregion, diagnosår 2014-2016.	26
7	Molekylärgenetisk respons (MMR) uppnådd någon gång under första 12 månaderna efter diagnos per initial behandling för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.	31
8	Observerad/relativ överlevnad per diagnosperiod.	40
9	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per diagnosperiod.	41
10	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per kön, diagnosår 2007-2016.	41
11	Observerad/relativ överlevnad per sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2007-2016.	42
12	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Sokal score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.	42
13	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Hasford score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.	43
14	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.	43
15	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS long-term survival (ELTS) score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.	44
16	Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per åldersgrupp vid diagnos, diagnosår 2012-2016.	44

SAMMANFATTNING

Rapporteringen av nydiagnostiserade fall till KML-registret är fortsatt god med en täckningsgrad mot Cancerregistret på >95 % fram till 2016 då den är 89 %. För 1-årsuppföljningen (patienter diagnostiserade 2013-2015) finns ett bortfall på cirka 11 %. Motsvarande siffror för 2-års-rapportering (2012-2014) är ca 16 % och för 5-årsuppföljningen ca 14 %.

Fortfarande rapporteras en betydande andel patienter in först efter påminnelse från RCC, vilket innebär en eftersläpning i rapporteringen. Således inrapporteras endast cirka en tredjedel av patienterna inom 3 månader efter diagnos, dock med klara regionala skillnader.

Incidensen av KML var under perioden 2002-2016 väsentligen oförändrad och varierade mellan 0.8-1.0 per 100 000 invånare/år, motsvarande ett genomsnitt på 95 fall/år, med en liten könsskillnad (män 55 %, kvinnor 45 %). Medianålder vid diagnos var 59 år.

Flertalet patienter (92 %) var vid diagnostillfället i kronisk fas. Av dessa var 26 % högrisk enligt Sokal score och 11 % högrisk enligt EUTOS score.

Diagnostik och behandling av KML i Sverige är liksom tidigare starkt decentraliserad. Totalt 46 enheter rapporterade ett eller flera nydiagnostiserade fall under tidsperioden 2014-2016 varav endast tio diagnostiserat >3 KML-patienter/år.

Endast en minoritet (cirka 13 %) av nydiagnostiserade KML-patienter inkluderas i kliniska läkemedelsprövningar upfront. Andelen varierar över tiden beroende på utbudet av sådana studier samt var högre hos patienter som diagnostiserades vid universitetsklinik.

Värdet av tidig utvärdering av molekyllär respons (qRT-PCR BCR-ABL) betonas i aktuella riktlinjer. Hos patienter diagnostiserade i kronisk fas år 2013-2015 gjordes sådan utvärdering gjorts efter 3, 6 och 12 månader i 81, 88 respektive 93 % av fallen. Andelen patienter som vid dessa tidpunkter utvärderats med qRT-PCR BCR-ABL i blod har ökat jämfört med tidigare rapporter.

Av de patienter som utvärderats molekyllärgenetiskt vid 3 månader har 85 % ett BCR-ABL-värde på <10 %, vilket är ett behandlingsmål enligt aktuella KML-riktlinjer. Optimalt svar enligt ELN (och vårdprogram) vid 6 månader (BCR-ABL <1 %) sågs hos 78 % och vid 12 månader (BCR-ABL ≤0.1 %) hos 63 % av patienterna.

Andelen patienter som utvärderas med cytogenetik (karyotypering) vid 3, 6 och 12 månader var 56, 42 respektive 21 %. Detta innebär att färre patienter utvärderas cytogenetiskt jämfört med tidigare. En möjlig (del)förklaring är man i allt högre grad förlitar sig på molekyllär responsutvärdering.

Optimal cytogenetisk respons definieras enligt ELN (och vårdprogram) som ≤35 % Ph+ metafaser vid 3 månader respektive 0 % vid 6 månader. Dessa mål uppnåddes hos samtliga undersökta patienter vid 3 månader respektive två tredjedelar vid 6 månader.

Hos patienter diagnostiserade i kronisk fas 2014-2016 erhöll 76 % imatinib och 15 % någon av andra generationens (2G) TKI (nilotinib, dasatinib, bosutinib) som initial behandling. Hos samtliga patienter med kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktor för sådan valdes imatinib som primär behandling, vilket är i linje med aktuellt vårdprogram. Vid uppföljning cirka 12 månader efter diagnos (patienter diagnostiserade 2013-2015) behandlades 54 % med imatinib och 38 % med 2G TKI.

Av de patienter som diagnostiserats 2012-2014 hade 12 (5 %) genomgått allogen SCT inom två år från diagnos.

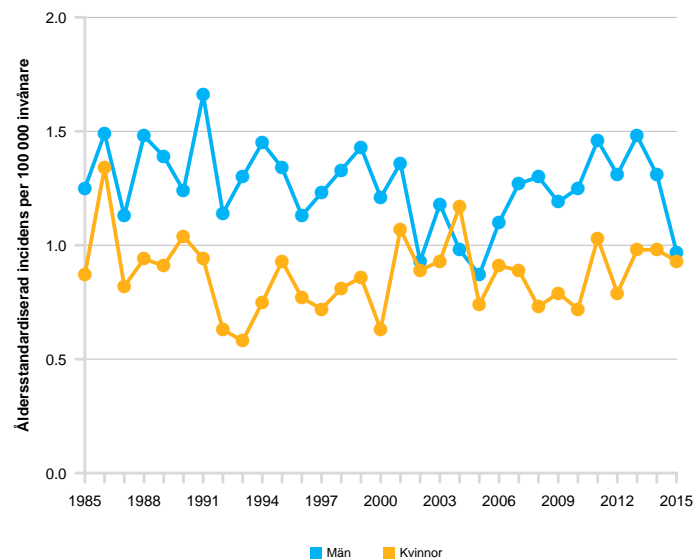
Med en uppföljningstid 4.4 år (median) var skattad absolut och relativ 5-årsöverlevnad hos patienter 2007-2016 med KML i kronisk fas 84 % respektive 91 %. Dessa data står sig väl vid jämförelse med internationella, mer selekterade material. Överlevnaden för patienter upptäckta i blastskov är fortfarande dålig.

INLEDNING

Bakgrund och historik

Inklusionskriterier

KML-registret omfattar patienter ≥ 18 år, mantalsskrivna i Sverige och med nypptäckt 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. De (numera mycket få) fall där genetiska undersökningar inte utförts för att påvisa den för KML diagnostiska *Bcr-Abl*-fusionen, men där 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 per 100 000 invånare i Sverige 1985-2015.

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

Vilka patienter ingår i rapporten?

Denna sammanställning omfattar i första hand patienter med KML diagnostiserade under perioden 2014-2016 och som rapporterats in före september 2017. Vad gäller de som diagnostiserats 2013-2015 har vi eftersökt och i rapporten även tagit med uppföljningsdata från 12 månader efter diagnos och för dem med diagnos 2012-2014 redovisar vi 2-årsdata. Beträffande överlevnad har vi med alla patienter diagnostiserade 2007-2016 och genom FBR tillgång till uppföljningsdata på samtliga dessa (cut-off augusti 2017).

Kontroll av datakvalitet och täckningsgrad

Data har sammanställts av respektive RCC under våren 2017 samt bearbetats vid RCC i Uppsala-Örebro. Datakvaliteten har förbättrats genom att respektive RCC-monitor systematiskt 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 Cancerregistret, vilket varit möjligt efter canceranmälan av patologiklinik utifrån granskning av diagnosmarg. I de fall KML-registeranmälan saknats har RCC skickat påminnelse till den klinik som förmodas stå för diagnosen.

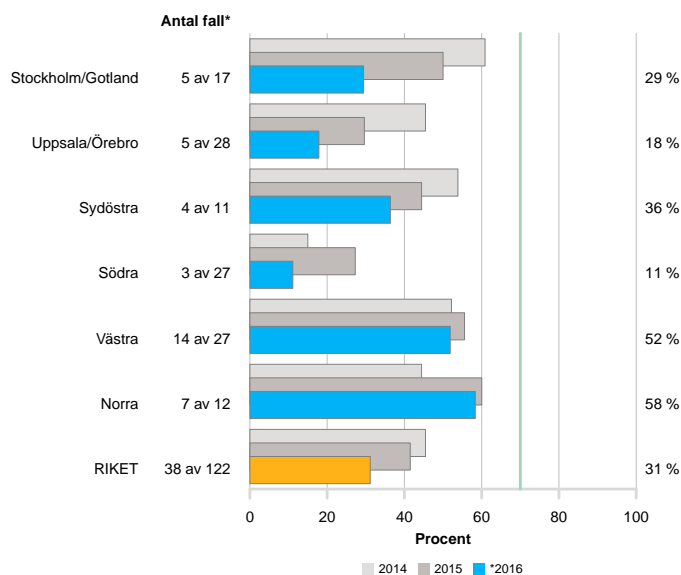
Förklaring av begrepp och förkortningar

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)
ELTS	Eutos Long Term Survival Score
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)
SCB	Statistiska Centralbyrån
SCT	Stamcellstransplantation
SFH	Svensk Förening för Hematologi
TKI	Tyrosinkinasinhibitor

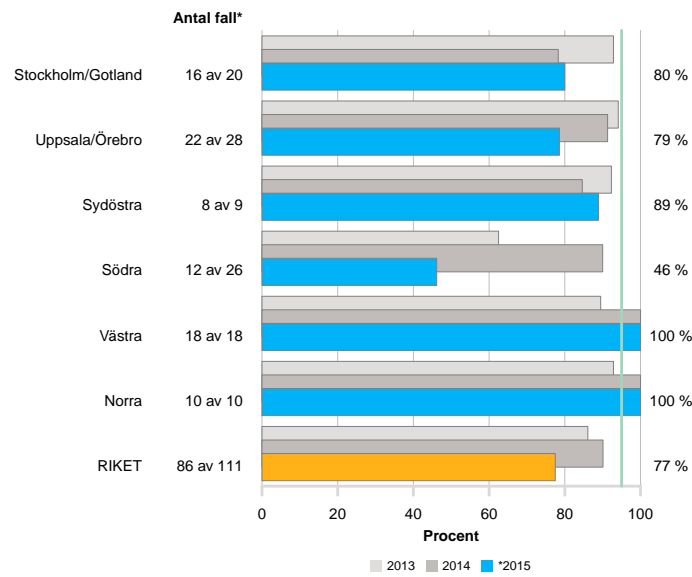
RESULTATREDOVISNING

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 har även en bit kvar vad gäller det andra (Figur 3). Figur 2 och 3 visar att det finns klara regionala skillnader vad gäller fördröjd rapportering. 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 fortlöpande kvalitetsarbete.

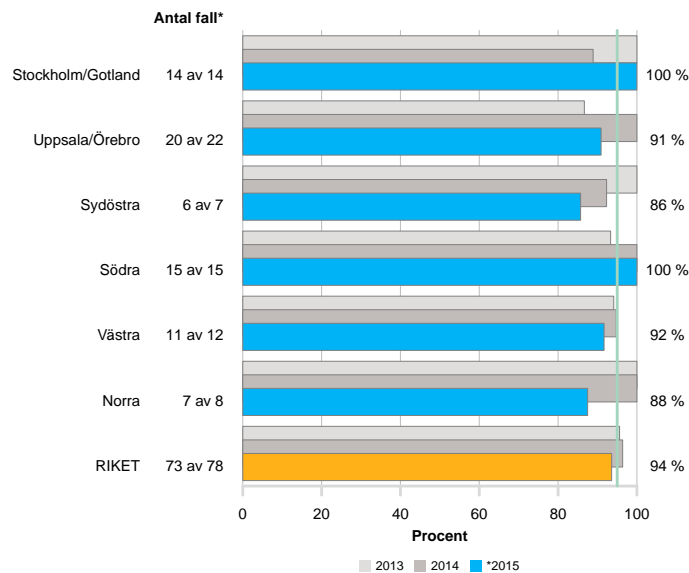


Figur 2. Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 3 månader efter diagnos, per sjukvårdsregion, diagnosår 2016.



Figur 3. Andel patienter rapporterade till kvalitetsregistret inom 12 månader efter diagnos, per sjukvårdsregion, diagnosår 2015.

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 94 % 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 som har en 12-månadersuppföljning inrapporterad, och där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, per sjukvårdsregion, diagnosår 2015.

Variabeln "datum för ev. transformation till AP/BC" har tidigare saknats i KML-registret (lades till fr.o.m. 2016) och uppföljningen efter 24 månader är ännu inte komplett. Genom det s.k. AP/BC-projektet (se sidan x) vet vi dock att hos patienter med KML diagnostiserade 2007-2011 progredierade 4.1 % till AP/BC inom 2 år från diagnos.

Utredning och diagnostik

Antal fall och täckningsgrad

Årlig täckningsgrad visavi Cancerregistret för perioden 2002-2015 är 95-100 %, men för år 2016 89 % (Tabell 1). Sistnämnda motsvarar ett bortfall av 13 patienter år 2016. Liksom tidigare rapporteras fortfarande en betydande andel av patienterna först efter påminnelse från RCC.

Totalt har under perioden 2002-2016 inrapporterats 1429 patienter med nyupptäckt KML, vilket motsvarar ett genomsnitt på ca 95 fall/år och en incidens på 0.8-1.0 per 100 000 invånare och år. Av dessa 1429 fall var 790 män (55 %) och 639 kvinnor (45 %).

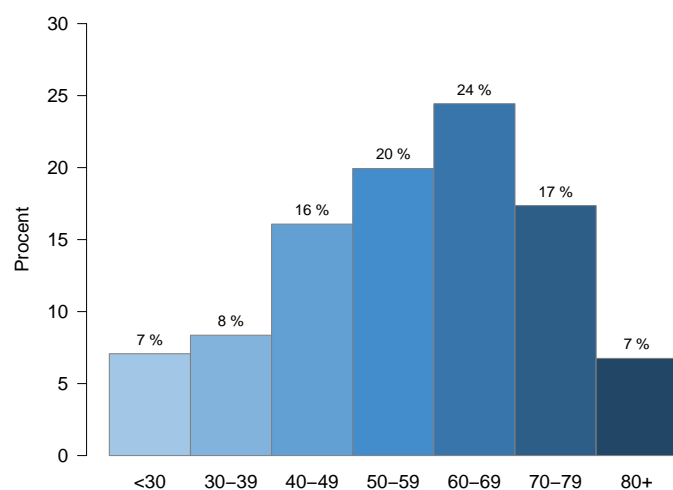
Från slutet av 80-talet har man mer konsekvent använt cytogenetik (senare molekyärgenetik) för att konfirmera diagnosen KML, vilken därmed blivit mer precis. Under denna 30-årsperiod har incidensen KML, utifrån rapportering Cancerregistret, varit väsentligen stabil (Figur 1 1). Vi har inga belägg för regionala skillnader i incidens (data ej visade).

Angående prevalensen av KML – se sidan 46.

Åldersfördelning vid diagnos år 2014-2016 framgår av figur 5. Medianålder vid KML-debut var 59 år (range 17-91), varav 16 % var yngre än 40 år och 24 % 70 år eller äldre.

Tabell 1. Antal fall och täckningsgrad (%) per sjukvårdsregion och diagnosår, 2002-2016.

	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)	6 (100)	91 (100)
2010	17 (100)	17 (100)	9 (100)	17 (100)	17 (100)	10 (100)	87 (100)
2011	20 (100)	23 (96)	15 (100)	18 (100)	22 (100)	13 (100)	111 (99)
2012	20 (100)	21 (95)	16 (100)	18 (95)	19 (100)	10 (100)	104 (98)
2013	27 (100)	17 (100)	13 (100)	24 (96)	19 (100)	14 (100)	114 (99)
2014	21 (100)	22 (100)	13 (100)	20 (100)	23 (100)	9 (100)	108 (100)
2015	18 (90)	26 (100)	9 (100)	18 (90)	18 (95)	10 (100)	99 (95)
2016	13 (76)	27 (96)	10 (100)	16 (68)	26 (96)	12 (100)	104 (89)
Totalt	272 (98)	279 (99)	185 (100)	269 (95)	282 (97)	142 (100)	1429 (98)



Figur 5. Åldersfördelning vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

Medianålder (min-max): 59 (17-91)

Omhändertagande av KML-patienter är decentraliserat

Samtliga inrapporterande sjukhus framgår av appendix. Totalt 66 kliniker har registrerat ett eller flera nya KML-fall sedan registrets start år 2002, varav 46 enheter har rapporterat en eller flera nya patienter under 3-årsperioden 2014–2016. Cirka hälften av patienterna (46 %) är rapporterade från någon av de sju universitetsklinikerna. Endast 10 kliniker rapporterar >3 nya fall per år (Tabell 2).

Endast en mindre andel patienter (6 %) diagnostiseras vid en enhet för att sedan remitteras vidare till en annan enhet för behandling/uppföljning. Registret kan dock inte ge någon fullständig bild, av var patienterna sköts under första året eller om patienten remitteras till annan klinik i ett senare skede. 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 sidan 25).

Tabell 2. Antal fall per rapporterende sjukhus, diagnosår 2014-2016.

	2002-2004		2014-2016	
	Antal sjukhus	Antal patienter	Antal sjukhus	Antal patienter
Antal fall totalt på sjukhuset				
1-4	26 (55)	51 (20)	22 (48)	49 (16)
5-9	13 (28)	88 (34)	15 (33)	96 (31)
10-14	4 (9)	45 (17)	5 (11)	63 (20)
15-19	3 (6)	52 (20)	0 (0)	0 (0)
20+	1 (2)	23 (9)	4 (9)	103 (33)
Totalt	47 (100)	259 (100)	46 (100)	311 (100)
Antal fall per år på sjukhuset				
0-0.9	19 (40)	27 (10)	15 (33)	23 (7)
1-1.9	11 (23)	44 (17)	12 (26)	51 (16)
2-2.9	6 (13)	41 (16)	9 (20)	62 (20)
3+	11 (23)	147 (57)	10 (22)	175 (56)
Totalt	47 (100)	259 (100)	46 (100)	311 (100)

Metod för påvisande av Bcr-Abl-translokation

För säker diagnos KML fordras påvisande av typisk *Bcr-Abl*-fusion. Hos nästan samtliga patienter diagnostiserade under 2014-2016 har denna cytogenetiska avvikelse konstaterats med hjälp av endera karyotypering, FISH eller RT-PCR, alternativt med en kombination av dessa metoder (uppgift saknas för 2 patienter). I flertalet fall har man använt minst två metoder. RT-PCR för *Bcr-Abl*-har utnyttjats i 81 % av fallen.

Tabell 3. Metod för påvisande av BCR-ABL translokation, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)
Karyotypering	23 (7)
Karyotypering + FISH	18 (6)
Karyotypering + RT-PCR	64 (21)
Karyotypering + FISH + RT-PCR	142 (46)
FISH	16 (5)
FISH + RT-PCR	17 (5)
RT-PCR	29 (9)
Uppgift saknas	2 (1)
Totalt	311 (100)

Tumördata

Kliniska karaktäristika vid diagnos

Hos patienter diagnostiserade 2014-2016 var 286 patienter (92 %) i CP, 17 (5 %) i AP och 8 (3 %) i BC (Tabell 4). Andelen patienter diagnostiserade i AP eller BC har med mindre fluktuationer varit konstant sedan KML-registrets start 2002.

Tabell 5 sammanfattar mjältstorlek (palpatoriskt; cm under vänster arcus), Hb, LPK, TPK, eosinofiler och basofiler i blod, samt andel blaster i blod respektive benmärg vid diagnos hos de 311 patienter som diagnostiserats 2014-2016. Av dessa hade cirka en fjärdedel LPK $>200 \times 10^9/L$ vid diagnos. Hos 4 patienter (1 %) var LPK $<10 \times 10^9/L$, dvs. ej förhöjt.

Drygt hälften att patienterna hade vid diagnos inga KML-relaterade symtom (Tabell 7). Det stora flertalet (95 %) hade vid diagnos ett gott funktionsstatus definierat som WHO PS 0-1 (Tabell 6).

Tabell 4. Sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)	Medianålder (IQR ¹)
Kronisk fas	286 (92)	59 (46-70)
Accelererad fas	17 (5)	63 (58-67)
Blastkris	8 (3)	46 (45-62)
Totalt	311 (100)	59 (46-69)

Uppgift saknas för 0 patient(er) (0 %).

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 5. Patientkaraktäristika vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

	Min	Q1	Median	Q3	Max	Uppgift saknas (%)
Mjältstorlek (cm)	0	0	0	4	25	16 (5)
Hb (g/L)	44	101.5	116	132.5	196	0 (0)
TPK ($10^9/L$)	20	249	396	621.5	4389	0 (0)
LPK ($10^9/L$)	2.3	45.2	101	196.2	583.9	0 (0)
Andel blaster i blod (%)	0	0	1	2.6	87.9	6 (2)
Andel eosinofiler i blod (%)	0	1.2	2.5	4	48.4	3 (1)
Andel basofiler i blod (%)	0	2.2	3.9	5.8	40.9	2 (1)
Andel blaster i benmärgsaspirat (%)	0	1	1.6	3.2	110	9 (3)

Tabell 6. WHO performance status vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)	Medianålder (IQR ¹)
WHO 0	199 (69)	58 (45-68)
WHO 1	76 (26)	62 (48-74)
WHO 2-4	13 (5)	70 (67-84)
Totalt	288 (100)	59 (46-69)

Uppgift saknas för 23 patient(er) (7 %).

Tabell 7. Förekomst av KML-relaterade symtom vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)	Medianålder (IQR ¹)
Ja	144 (46)	58 (43-67)
Nej	167 (54)	62 (48-71)
Totalt	311 (100)	59 (46-69)

Prognostiska scores

Fördelning av Sokal, Hasford (Euro), EUTOS och ELTS scores hos patienter diagnostiserade i CP framgår av tabell 8. Sokal har beräknats av RCC utifrån uppgifter på registerformuläret om ålder, mjältstorlek, TPK och andel blaster i blod. Uppgift om Sokal score saknas hos 17 patienter under 2014-2016. Hasford 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. Det relativt nyligen beskrivna ELTS baseras på ålder, mjältstorlek, blaster i blod och TPK (trombocytantal).

Tabell 8. Fördelning av Sokal, Hasford, EUTOS och EUTOS long-term survival (ELTS) score för patienter i kronisk fas vid diagnos, diagnosår 2014-2016.

	Sokal score	Hasford score	EUTOS score	ELTS score
Lågrisk	86 (32)	86 (32)	239 (89)	142 (53)
Intermediärrisk	113 (42)	150 (56)		86 (32)
Högrisk	70 (26)	32 (12)	29 (11)	41 (15)
Totalt	269 (100)	269 (100)	269 (100)	269 (100)

Uppgift saknas för 17, 18, 15 respektive 17 patient(er) (6 %, 6 %, 5 % respektive 6 %).

Förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan

Aktuell eller tidigare kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan kan vara associerad med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid långtidsbehandling med vissa TKI, åtminstone nilotinib och ponatinib. Dessa uppgifter registreras därför vid diagnos fr.o.m. 2016. Av intresse är att hos 27 % av patienterna noterades förekomst av en eller flera sådana riskfaktorer. (Tabell 9). Typ av kardiovaskulär sjukdom/riskfaktor framgår av tabell 10.

Tabell 9. Kardiovaskulär sjukdom (aktuell eller genomgången) eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, diagnosår 2016.

	Antal (%)
Ja	25 (27)
Nej	69 (73)
Totalt	94 (100)

Uppgift saknas för 10 patient(er) (10 %).

Tabell 10. Typ av kardiovaskulär sjukdom (aktuell eller genomgången) eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, diagnosår 2016.

	Ja	Nej	Totalt
Hypertoni	18 (19)	76 (81)	94
Kranskärlsjukdom	1 (1)	93 (99)	94
Annan allvarlig hjärtsjukdom	4 (4)	90 (96)	94
Stroke	4 (4)	90 (96)	94
Perifer, occlusiv kärlsjukdom (PAOD)	0 (0)	94 (100)	94
Diabetes	4 (4)	90 (96)	94
Hyperkolesterolemi	6 (6)	88 (94)	94
Rökning	6 (6)	88 (94)	94

Uppgift saknas för 10 patient(er) (10 %).

Behandling

Syfte med behandlingen

Hos så gott som samtliga patienter anges vid diagnos att terapimålet är cytogenetisk remission/MMR (Tabell 11). De endast 6 fall som behandlats palliativt har medianålder 84 år varav ett flertal med dåligt funktionsstatus (WHO PS 2-4) (Tabell 12).

Tabell 11. Syfte med patientens behandling, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)	Medianålder (IQR ¹)
Cytogenetisk remission/MMR	303 (98)	59 (46-69)
Enbart palliation	6 (2)	84 (80-85)
Totalt	309 (100)	59 (46-69)

Uppgift saknas för 0 patient(er) (0 %).

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 12. Ålder och WHO performance status för patienter där syftet med behandlingen är enbart palliation, diagnosår 2014-2016.

	WHO 0-1	WHO 2-4	Totalt
<50	0	0	0
50-59	0	0	0
60-69	0	0	0
70-79	2	0	2
80+	1	3	4
Totalt	3	3	6

Initial TKI-behandling

Uppgift om initialt val av TKI-preparat rapporteras på diagnosformuläret fr.o.m. 2013. Terapival för patienter diagnostiserade i kronisk fas 2014-2016 uppdelat på Sokal låg-/intermediärrisk respektive högrisk sammanfattas i tabell 13. Noterbart är att merparten av patienterna, ca 76 %, erhållit imatinib upfront medan denna andel i år något lägre i gruppen Sokal högrisk. Cirka en fjärdedel av högriskpatienterna har erhållit andra generationens TKI som primärterapi, vanligast nilotinib. Av de hela 22 patienter där man angett "annan behandling" handlar det (enligt rapportörernas textangivelser) i de flesta fall om hydroxyurea, dvs. en kort period med hydroxyurea har "felaktigt" tolkats som svar på frågan om "primärbehandling". Motsvarande uppgifter för patienter diagnostiserade i AP/BC framgår av tabell 14.

Noterbart är att samtliga patienter som diagnostiserats 2016 i kronisk fas med aktuell/tidigare kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktor för sådan erhöj imatinib primärt (Tabell 15).

Hos patienter diagnostiserade 2016 utfördes terapeutisk leukaferes i 6 fall.

Tabell 13. Initial behandling per Sokal score för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2014-2016.

	Låg- /intermediär- risk	Högrisk	Uppgift saknas	Totalt
Imatinib	157 (79.7)	42 (64.6)	13 (76.5)	212 (76.0)
Dasatinib	5 (2.5)	3 (4.6)	0 (0.0)	8 (2.9)
Nilotinib	15 (7.6)	14 (21.5)	1 (5.9)	30 (10.8)
Bosutinib	4 (2.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.8)
Ponatinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Annan TKI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Annan behandling	14 (7.1)	5 (7.7)	3 (17.6)	22 (7.9)
Ingen behandling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uppgift saknas	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
Totalt	197 (100.0)	65 (100.0)	17 (100.0)	279 (100.0)

Tabell 14. Initial behandling för patienter i accelererad fas eller blastkris vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)
Imatinib	5 (21)
Dasatinib	10 (42)
Nilotinib	3 (12)
Bosutinib	0 (0)
Ponatinib	0 (0)
Annan TKI	0 (0)
Annan behandling	6 (25)
Ingen behandling	0 (0)
Uppgift saknas	0 (0)
Totalt	24 (100)

Tabell 15. Initial behandling per förekomst av kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan vid diagnos, för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med behandlingen är CCgR/MMR, diagnosår 2016.

	Kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorer för sådan			Totalt
	Ja	Nej	Uppgift saknas	
Imatinib	23 (100.0)	52 (82.5)	5 (55.6)	80 (84.2)
Dasatinib	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Nilotinib	0 (0.0)	9 (14.3)	2 (22.2)	11 (11.6)
Bosutinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ponatinib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Annan TKI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Annan behandling	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (11.1)	2 (2.1)
Ingen behandling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uppgift saknas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.1)
Totalt	23 (100.0)	63 (100.0)	9 (100.0)	95 (100.0)

Inklusion i terapistudie upfront

Inklusion i klinisk studie, där så är möjligt, kan ses som ett kvalitetsmått. Åtminstone under perioden 2004-2013 har det mer allmänt, med vissa uppehåll, funnits möjlighet att inkludera patienter i kliniska studieprotokoll för behandling ”upfront”. Under denna period har andelen patienter där man vid diagnos haft intentionen att inkludera patienten i terapistudie varierat mellan 0 och 31 % (Tabell 16). Allra senaste åren har utbudet av primärbehandlingsstudier varit mycket begränsat. Som förväntat är andelen patienter som inkluderas i kliniska studier av primärbehandling högre vid universitetskliniker jämfört med andra sjukhus.

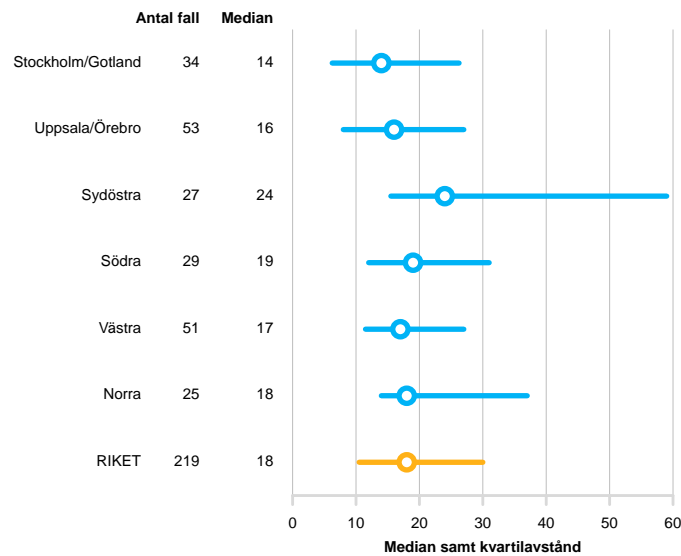
Tabell 16. Andel deltagande i klinisk studie upfront per diagnosår, kön och typ av sjukhus, 2002-2016.

Diagnosår	Totalt		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
2002	0 (0)	57	0 (0)	25	0 (0)	32	0 (0)	25	0 (0)	32
2003	1 (1)	84	1 (2)	44	0 (0)	40	1 (2)	41	0 (0)	43
2004	16 (18)	89	8 (20)	40	8 (16)	49	13 (28)	47	3 (7)	42
2005	15 (21)	70	9 (26)	35	6 (17)	35	7 (21)	33	8 (22)	37
2006	27 (31)	86	10 (22)	45	17 (41)	41	17 (45)	38	10 (21)	48
2007	16 (17)	95	9 (16)	56	7 (18)	39	11 (22)	50	5 (11)	45
2008	19 (22)	87	13 (24)	54	6 (18)	33	14 (33)	43	5 (11)	44
2009	12 (13)	90	7 (14)	51	5 (13)	39	9 (16)	56	3 (9)	34
2010	27 (31)	86	16 (32)	50	11 (31)	36	22 (49)	45	5 (12)	41
2011	12 (11)	107	7 (12)	60	5 (11)	47	11 (22)	51	1 (2)	56
2012	0 (0)	102	0 (0)	62	0 (0)	40	0 (0)	44	0 (0)	58
2013	17 (15)	112	11 (17)	65	6 (13)	47	16 (26)	61	1 (2)	51
2014	7 (7)	101	4 (7)	60	3 (7)	41	6 (13)	45	1 (2)	56
2015	8 (8)	96	3 (6)	47	5 (10)	49	6 (13)	45	2 (4)	51
2016	1 (1)	101	0 (0)	60	1 (2)	41	0 (0)	47	1 (2)	54
Totalt	178 (13)	1363	98 (13)	754	80 (13)	609	133 (20)	671	45 (7)	692

Uppgift saknas för 35 patient(er) (3 %).

Väntetider

Väntetiden från diagnos till terapistart med TKI är hos mer än hälften av patienter mindre än 2 veckor (Tabell 17). Hos drygt 10 % av patienterna är den mer än 4 veckor, vilket är anmärkningsvärt lång tid 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 cytogenetiksvar i förening med långa svarstider för cytogenetisk diagnostik.



Figur 6. Antal dagar mellan utfärdande av remiss till specialistklinik och terapistart med TKI, per sjukvårdsregion, diagnosår 2014-2016.

Uppgift saknas för 52 patient(er) (19 %).

Tabell 17. Antal dagar mellan diagnos och terapistart med TKI, diagnosår 2014-2016.

	Antal (%)
Behandlingsstart före diagnos	3 (1)
0-14 dagar	148 (55)
15-28 dagar	88 (33)
>28 dagar	28 (10)
Totalt	267 (100)

Uppgift saknas för 8 patient(er) (3 %).

Uppföljning och överlevnad

Uppföljning 12 månader efter diagnos inkl. tidiga responsdata

Med täckningsgrad menar vi här andel rapporterad 1-årsuppföljning hos dem som lever vid 12 månader. För perioden 2011-2015 varierade denna mellan 98 % (2011) och 85 % (2015), se även tabell 18. Bortfallet är ojämnt fördelat mellan sjukvårdsregionerna (Tabell 19).

Tabell 18. Täckningsgrad av 12-månadersuppföljningen per diagnosår, 2002-2015.

Diagnosår	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
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	87 (91.6)	6 (6.3)	2 (2.1)	0 (0.0)	95
2008	83 (93.3)	2 (2.2)	4 (4.5)	0 (0.0)	89
2009	86 (95.6)	4 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	90
2010	82 (95.3)	3 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	86
2011	99 (90.8)	8 (7.3)	2 (1.8)	0 (0.0)	109
2012	97 (94.2)	4 (3.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	103
2013	105 (92.9)	3 (2.7)	5 (4.4)	0 (0.0)	113
2014	91 (84.3)	3 (2.8)	14 (13.0)	0 (0.0)	108
2015	82 (84.5)	1 (1.0)	14 (14.4)	0 (0.0)	97
Totalt	1157 (89.4)	59 (4.6)	78 (6.0)	0 (0.0)	1294

Tabell 19. Antal patienter som lever vid 12 månader efter diagnos men som saknar 12-månadersuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2015.

Diagnosår	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
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	1	0	2
2008	1	0	1	0	2	0	4
2010	0	0	0	1	0	0	1
2011	2	0	0	0	0	0	2
2012	1	0	0	0	1	0	2
2013	3	0	0	0	0	2	5
2014	11	0	0	1	2	0	14
2015	3	3	1	2	3	2	14
Totalt	30	3	2	4	33	6	78

Andelen patienter diagnostiserade 2013-2015 och som utvärderats med cytogenetik och/eller molekylär-genetik (qRT-PCR) vid 3 respektive 6 månader framgår av tabell 20. Med tanke på att det nationella vårdprogrammet relativt nyligen introducerat riktlinjer som föreskriver tidig utvärdering av qRT-PCR för BCR/ABL är det uppmuntrande notera sådan gjort hos 81 % och 88 % vid 3 respektive 6 månader. Hos 56 % respektive 43 % har cytogenetik (karyotypering) utförts.

Optimal initial cytogenetisk respons definieras såväl i det Nationella Vårdprogrammet för KML som i internationella guidelines, som ≤ 35 % Ph+ metafaser vid 3 månader respektive CCgR (0 %) vid 6 månader. Detta mål uppnåddes hos samtliga patienter vid 3 månader respektive två tredjedelar vid 6 månader (Tabell 21).

Molekylär respons (qRT-PCR BCR/ABL) vid 3 och 6 månader framgår av tabell 22. Hos 85 % av patienterna sågs optimalt svar vid 3 månader (i.e. qRT-PCR BCR <10 %). Optimalt svar vid 6 månader (i.e. qRT-PCR BCR <1 %) sågs hos 78 %.

Tabell 20. Utvärdering ca 3 respektive 6 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

	3 månader efter diagnos	6 månader efter diagnos
Cytogenetik + molekylär-genetik	126 (50)	101 (40)
Cytogenetik	14 (6)	7 (3)
Molekylär-genetik	77 (31)	122 (48)
Varken cytogenetik eller molekylär-genetik	33 (13)	20 (8)
Uppgift saknas	2 (1)	2 (1)
Totalt	252 (100)	252 (100)

Tabell 21. Cytogenetisk respons ca 3 respektive 6 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

	3 månader efter diagnos	6 månader efter diagnos
Antal Ph+ metafaser		
0 %	62 (44)	72 (67)
1-35 %	78 (56)	36 (33)
36-65 %	0 (0)	0 (0)
66-95 %	0 (0)	0 (0)
96-100 %	0 (0)	0 (0)
Uppgift saknas	0 (0)	0 (0)
Totalt	140 (100)	108 (100)

Tabell 22. Molekylärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 3, 6 respektive 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

	BCR-ABL < 0.1 % (MMR)	BCR-ABL < 1 %	BCR-ABL < 10 %
3 månader efter diagnos			
Ja	22 (11)	78 (38)	172 (85)
Nej	181 (89)	125 (62)	31 (15)
Uppgift saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	203 (100)	203 (100)	203 (100)
6 månader efter diagnos			
Ja	90 (40)	174 (78)	210 (94)
Nej	133 (60)	49 (22)	13 (6)
Uppgift saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	223 (100)	223 (100)	223 (100)
12 månader efter diagnos			
Ja	149 (63)	207 (88)	228 (97)
Nej	86 (36)	28 (12)	7 (3)
Uppgift saknas	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Totalt	236 (100)	236 (100)	236 (100)

Hos patienter diagnostiserade 2013-2015 avled sju patienter under första året efter diagnos. Hos patienter i livet 12 månader efter diagnos var en överväldigande andel i kronisk fas. Endast fem patienter var vid tolv månader i AP/BC. Två av dessa var sådana som vid diagnos var i CP, dvs. hade transformerat under första året efter diagnos.

Vad gäller dem som avlidit efter KML-diagnos pågår ett projekt i syfte att komplettera registerdatabasen med säkrare uppgifter kring hurudvida dödsorsaken var relaterad till KML-sjukdomen eller inte.

Tabell 23. Sjukdomsstadium ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.

	Antal (%)
Kronisk fas	273 (98)
Accelererad fas	3 (1)
Blastkris	2 (1)
Totalt	278 (100)

Tabell 24. Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.

Ca 12 månader efter diagnos						
	Kronisk fas	Accelererad fas	Blastkris			Totalt
Vid diagnos						
Kronisk fas	256 (99.2)	2 (0.8)	0 (0.0)			258
Accelererad fas	12 (80.0)	1 (6.7)	2 (13.3)			15
Blastkris	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			5
Totalt	273 (98.2)	3 (1.1)	2 (0.7)			278

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 11 (4 %) (Tabell 25). Hos 93 % har molekylärgenetisk analys (qRT-PCR BCR-ABL) utförts.

Jämfört med tidigare rapporter har andelen patienter som genomgår molekylärgenetisk utvärdering vid 12 månader klart ökat. Andelen som genomgår benmärgsprov med cytogenetisk utvärdering vid 12 månader har minskat och ligger nu på endast 21 %. Mot bakgrund av att molekylärgenetisk monitoring 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 tabellerna 26 och 22 samt figur 7. Noterbart är att 65 % av patienterna uppnått optimalt svar, dvs. MMR (BCR-ABL <0.1 %), någon gång under de första 12 månaderna (de som behandlas palliativt exkluderade). Hos dem som från början erhållit andra generationens TKI som initial behandling under första året var andel MMR högre (Figur 7) jämfört med de som primärt fått imatinib. Detta stämmer väl med data från flera studier som visar att 2G TKI i regel ger en djupare initial molekylär respons. Icke desto mindre bör siffrorna tolkas med viss försiktighet pga. det begränsade patientantalet.

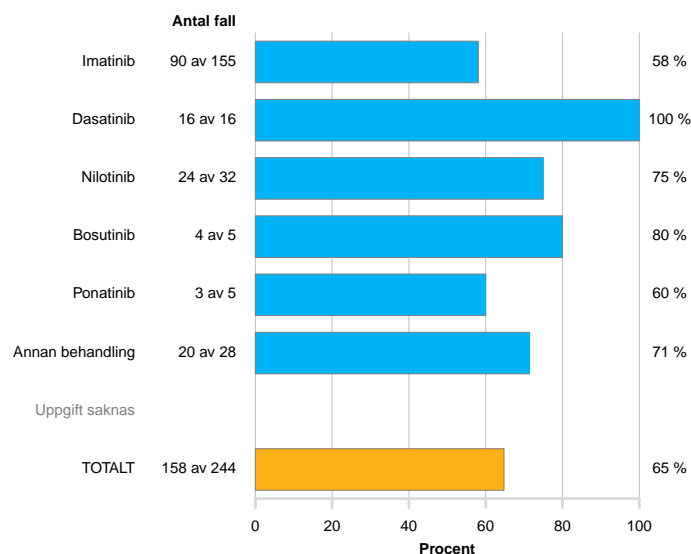
Tabell 25. Utvärdering ca 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Cytogenetik + molekylärgenetik	49 (19)	60 (47-69)
Cytogenetik	4 (2)	48 (41-57)
Molekylärgenetik	187 (74)	59 (46-70)
Varken cytogenetik eller molekylärgenetik	11 (4)	79 (72-85)
Uppgift saknas	1 (0)	76 (76-76)
Totalt	252 (100)	59 (46-71)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 26. Cytogenetisk respons ca 12 månader efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

	Antal (%)
Antal Ph+ metafaser	
0 %	39 (74)
1-35 %	9 (17)
36-65 %	2 (4)
66-95 %	1 (2)
96-100 %	2 (4)
Uppgift saknas	0 (0)
Totalt	53 (100)



Figur 7. Molekylärgenetisk respons (MMR) uppnådd någon gång under första 12 månaderna efter diagnos per initial behandling för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2013-2015.

Vid 1-årsuppföljning efterfrågas aktuell behandling vid datum för bedömning. Av patienter diagnostiserade 2013–2015 stod 54 % då på imatinib, 18 % på nilotinib och 18 % på dasatinib (Tabell 27). Registret kan inte svara på frågan om hur många som bytt TKI under första året, exempelvis pga. suboptimalt molekulärt svar vid tidig utvärdering. Det bör också noteras att 1-årsuppföljning ännu saknas på cirka 15 % av patienterna.

Tabell 27. Aktuell behandling ca 12 månader efter diagnos, diagnosår 2013-2015.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Imatinib	149 (54)	62 (51-71)
Dasatinib	50 (18)	56 (46-68)
Nilotinib	50 (18)	55 (39-66)
Bosutinib	6 (2)	47 (33-60)
Ponatinib	2 (1)	46 (44-48)
Annan behandling	16 (6)	70 (42-84)
Ingen behandling	4 (1)	84 (73-86)
Uppgift saknas	1 (0)	76 (76-76)
Totalt	278 (100)	59 (46-71)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Endast 4 patienter, medianålder vid diagnos 42 år, genomgick allogen SCT inom de första 12 månaderna efter diagnos. Av dessa var 1 i CP vid diagnos. Ett projektarbete syftande till att ge mer detaljerad information om de KML-patienter som genomgått allo-SCT pågår.

Tabell 28. Allogen stamcellstransplantation genomförd under det första året efter diagnos¹, diagnosår 2013-2015.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ²)
Ja	4 (1)	42 (40-43)
Nej	272 (99)	60 (47-71)
Totalt	276 (100)	60 (46-71)

Uppgift saknas för 9 patient(er) (3 %).

¹ Tabellen inkluderar patienter avlidna under det första året efter diagnos.

² Interquartile range (första och tredje kvartil).

Uppföljning 2 år efter diagnos

Hos de 324 patienter som diagnostiserats 2012-2014 har 25 avlidit inom 2 år efter diagnos. Hos patienter som var i livet vid 2 år efter diagnos finns uppföljning rapporterad för 252 (Tabell 29). Totalt 47 patienter lever efter 2 år men saknar ännu uppföljning i registret.

Samtliga patienter diagnostiserade 2012-2014 utom två är vid "tvåårskontrollen" i kronisk fas. Utvärdering med molekyllärgenetik (i de flesta fall) eller cytogenetik har gjorts hos nästan alla (97 %) patienter, varav 85 % var i MMR. Hos de endast 15 fall där cytogenetik utförts är 12 i CCgR och 3 i PGgR.

Aktuell behandling hos de 252 patienter som har rapporterad uppföljning framgår av tabell 36. Intressant är att 43 % står på imatinib medan andelen som behandlas med 2G TKI nu är 51 %. Patienter som behandlas med 2G TKI är generellt något yngre.

Av de patienter som diagnostiserats 2012-2014 har 12 (5 %) genomgått allogent SCT inom två år från diagnos.

Tabell 29. Täckningsgrad av 2-årsuppföljningen per diagnosår, 2002-2014.

Diagnosår	Uppföljning rapporterad, patienten lever vid 2 år		Uppföljning rapporterad, patienten avliden inom 2 år		Uppföljning saknas, patienten lever vid 2 år		Uppföljning saknas, patienten avliden inom 2 år		Totalt
2002	32	(51.6)	2	(3.2)	19	(30.6)	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	80	(84.2)	2	(2.1)	5	(5.3)	8	(8.4)	95
2008	78	(87.6)	2	(2.2)	6	(6.7)	3	(3.4)	89
2009	83	(92.2)	2	(2.2)	1	(1.1)	4	(4.4)	90
2010	78	(90.7)	0	(0.0)	5	(5.8)	3	(3.5)	86
2011	91	(83.5)	4	(3.7)	4	(3.7)	10	(9.2)	109
2012	90	(87.4)	1	(1.0)	5	(4.9)	7	(6.8)	103
2013	89	(78.8)	1	(0.9)	17	(15.0)	6	(5.3)	113
2014	73	(67.6)	3	(2.8)	25	(23.1)	7	(6.5)	108
Totalt	956	(79.9)	24	(2.0)	132	(11.0)	85	(7.1)	1197

Tabell 30. Antal patienter som lever vid 2 år efter diagnos men som saknar 2-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2014.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
Diagnosår							
2002	6	0	3	3	5	2	19
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	4	0	0	0	1	0	5
2008	3	0	1	0	2	0	6
2009	1	0	0	0	0	0	1
2010	1	1	0	1	2	0	5
2011	4	0	0	0	0	0	4
2012	4	0	0	0	1	0	5
2013	15	1	0	1	0	0	17
2014	12	0	2	4	4	3	25
Totalt	50	5	15	10	40	12	132

Tabell 31. Sjukdomsstadium ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.

	Antal (%)
Kronisk fas	250 (99)
Accelererad fas	2 (1)
Blastkris	0 (0)
Totalt	252 (100)

Tabell 32. Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.

	Ca 2 år efter diagnos			
	Kronisk fas	Accelererad fas	Blastkris	Totalt
Vid diagnos				
Kronisk fas	227 (99.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	229
Accelererad fas	17 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17
Blastkris	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5
Totalt	249 (99.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	251

Tabell 33. Utvärdering ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Cytogenetik + molekulärgenetik	15 (7)	59 (52-64)
Molekulärgenetik	205 (90)	59 (44-70)
Varken cytogenetik eller molekulärgenetik	7 (3)	79 (58-83)
Totalt	227 (100)	59 (44-70)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 34. Cytogenetisk respons ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.

	Antal (%)
Antal Ph+ metafaser	
0 %	12 (80)
1-35 %	3 (20)
36-65 %	0 (0)
66-95 %	0 (0)
96-100 %	0 (0)
Uppgift saknas	0 (0)
Totalt	15 (100)

Tabell 35. Molekulärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 2 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.

	BCR-ABL < 0.1 % (MMR)	BCR-ABL < 1 %	BCR-ABL < 10 %
2 år efter diagnos			
Ja	187 (85)	213 (97)	216 (98)
Nej	33 (15)	7 (3)	4 (2)
Uppgift saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	220 (100)	220 (100)	220 (100)

Tabell 36. Aktuell behandling ca 2 år efter diagnos, diagnosår 2012-2014.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Imatinib	108 (43)	64 (48-70)
Dasatinib	53 (21)	54 (42-69)
Nilotinib	70 (28)	53 (38-66)
Bosutinib	4 (2)	48 (41-54)
Ponatinib	2 (1)	59 (54-64)
Annan TKI	1 (0)	46 (46-46)
Annan behandling	5 (2)	86 (86-87)
Ingen behandling	9 (4)	37 (29-43)
Totalt	252 (100)	58 (43-69)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 37. Allogen stamcellstransplantation genomförd under de första två åren efter diagnos¹, diagnosår 2012-2014.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ²)
Ja	12 (5)	41 (33-47)
Nej	224 (95)	60 (44-70)
Totalt	236 (100)	58 (43-69)

Uppgift saknas för 21 patient(er) (8 %).

¹ Tabellen inkluderar patienter avlidna under de två första åren efter diagnos.

² Interquartile range (första och tredje kvartil).

Uppföljning 5 år efter diagnos

Av de 285 patienter som diagnostiserats 2009–2011 har 52 avlidit inom 5 år efter diagnos. Av de 233 som lever då lever saknar 32 uppföljningsdata i registret (Tabell 38).

Av dem diagnostiserade 2009-2011 och som var i livet 5 år efter diagnos var samtliga utom en patient i kronisk fas vid ”femårskontrollen”. Molekylärgenetisk utvärdering (qRT-PCR) efter cirka 5 år rapporterades som utförd hos 95 % av patienterna, varav 93 % var i MMR.

För aktuell behandling vid 5 år efter diagnos se tabell 44. Noterbart är att 24 patienter (12 %) hade ”ingen behandling” för sin KML. Vi kan ännu besvara frågan hur många av dessa som avslutat behandling med TKI pga. ett mycket gott terapivar. Inom ramen för KML-registret kommer denna uppgift att fr.o.m. 2017 att efterfrågas prospektivt och därutöver eftersökas retrospektivt.

Endast 13 patienter diagnostiserade 2009–2011 har genomgått allogen SCT inom 5 år från diagnos.

Tabell 38. Täckningsgrad av 5-årsuppföljningen per diagnosår, 2002-2011.

	Uppföljning rapporterad, patienten lever vid 5 år	Uppföljning rapporterad, patienten avliden inom 5 år	Uppföljning saknas, patienten lever vid 5 år	Uppföljning saknas, patienten avliden inom 5 år	Totalt
Diagnosår					
2002	41 (66.1)	0 (0.0)	6 (9.7)	15 (24.2)	62
2003	57 (65.5)	2 (2.3)	6 (6.9)	22 (25.3)	87
2004	70 (76.1)	1 (1.1)	4 (4.3)	17 (18.5)	92
2005	62 (83.8)	0 (0.0)	2 (2.7)	10 (13.5)	74
2006	55 (61.8)	2 (2.2)	18 (20.2)	14 (15.7)	89
2007	70 (73.7)	2 (2.1)	5 (5.3)	18 (18.9)	95
2008	65 (73.0)	0 (0.0)	9 (10.1)	15 (16.9)	89
2009	68 (75.6)	2 (2.2)	9 (10.0)	11 (12.2)	90
2010	62 (72.1)	5 (5.8)	9 (10.5)	10 (11.6)	86
2011	71 (65.1)	6 (5.5)	14 (12.8)	18 (16.5)	109
Totalt	621 (71.1)	20 (2.3)	82 (9.4)	150 (17.2)	873

Tabell 39. Antal patienter som lever vid 5 år efter diagnos men som saknar 5-årsuppföljning, per diagnosår och sjukvårdsregion, 2002-2011.

	Stockholm/ Gotland	Uppsala/ Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	Totalt
Diagnosår							
2002	2	0	1	0	3	0	6
2003	0	0	1	1	3	1	6
2004	2	0	0	0	2	0	4
2005	0	0	0	0	1	1	2
2006	3	4	4	1	5	1	18
2007	4	0	0	0	1	0	5
2008	7	1	1	0	0	0	9
2009	6	0	0	2	1	0	9
2010	4	1	0	2	0	2	9
2011	4	1	1	4	3	1	14
Totalt	32	7	8	10	19	6	82

Tabell 40. Sjukdomsstadium ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.

	Antal (%)
Kronisk fas	199 (100)
Accelererad fas	1 (0)
Blastkris	0 (0)
Totalt	200 (100)

Tabell 41. Jämförelse av sjukdomsstadium vid diagnos och ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.

	Ca 5 år efter diagnos			
	Kronisk fas	Accelererad fas	Blastkris	Totalt
Vid diagnos				
Kronisk fas	191 (99.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	192
Accelererad fas	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5
Blastkris	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3
Totalt	199 (99.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	200

Tabell 42. Utvärdering ca 5 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2009-2011.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Cytogenetik + molekulärgenetik	3 (2)	30 (26-52)
Molekulärgenetik	174 (93)	57 (44-66)
Varken cytogenetik eller molekulärgenetik	9 (5)	75 (71-80)
Uppgift saknas	2 (1)	55 (50-60)
Totalt	188 (100)	58 (45-69)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 43. Molekulärgenetisk respons (BCR-ABL < 0.1 % (MMR), BCR-ABL < 1 % respektive BCR-ABL < 10 %) ca 5 år efter diagnos för patienter i kronisk fas vid diagnos där syftet med initiala behandlingen var CCgR/MMR, diagnosår 2012-2014.

	BCR-ABL < 0.1 % (MMR)	BCR-ABL < 1 %	BCR-ABL < 10 %
5 år efter diagnos			
Ja	165 (93)	174 (98)	175 (99)
Nej	12 (7)	3 (2)	2 (1)
Uppgift saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	177 (100)	177 (100)	177 (100)

Tabell 44. Aktuell behandling ca 5 år efter diagnos, diagnosår 2009-2011.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ¹)
Imatinib	94 (47)	61 (48-72)
Dasatinib	31 (15)	53 (46-62)
Nilotinib	47 (23)	59 (41-70)
Bosutinib	2 (1)	64 (60-68)
Annan behandling	2 (1)	76 (71-82)
Ingen behandling	24 (12)	53 (38-63)
Uppgift saknas	1 (0)	65 (65-65)
Totalt	201 (100)	58 (45-70)

¹ Interquartile range (första och tredje kvartil).

Tabell 45. Allogen stamcellstransplantation genomförd under de första fem åren efter diagnos¹, diagnosår 2009-2011.

	Antal (%)	Medianålder vid diagnos (IQR ²)
Ja	13 (7)	43 (27-55)
Nej	170 (93)	60 (47-70)
Totalt	183 (100)	59 (46-70)

Uppgift saknas för 31 patient(er) (14 %).

¹ Tabellen inkluderar patienter avlidna under de två första åren efter diagnos.

² Interquartile range (första och tredje kvartil).

Överlevnad

Vid avstämning mot FBR i augusti 2017 var 1064 av 1429 patienter diagnostiserade under perioden 2002–2016 i livet. Uppföljningstiden är 5.3 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.

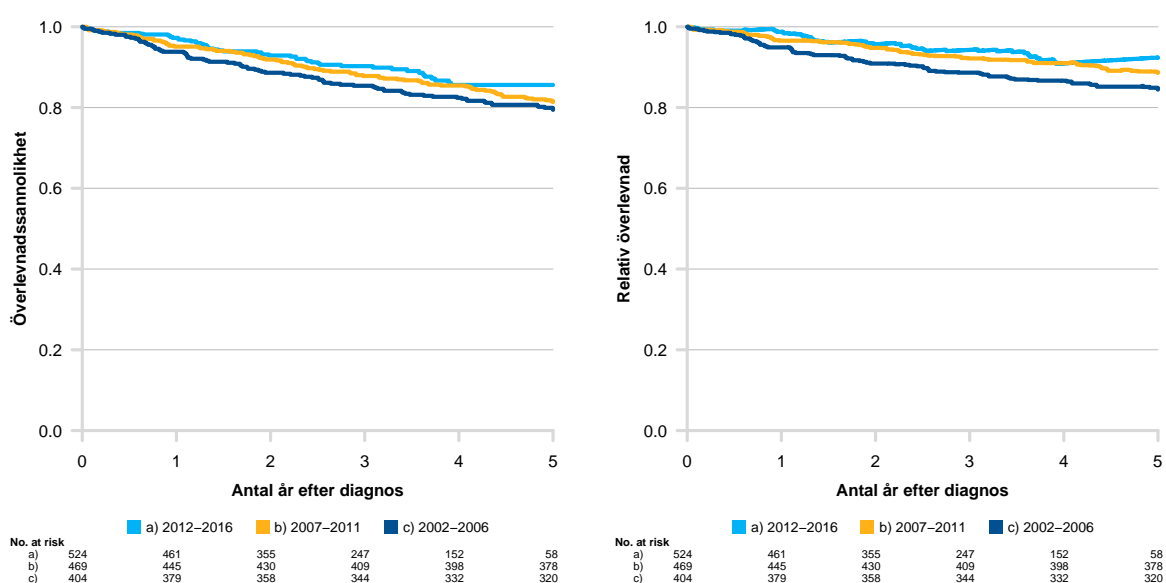
Intressant är att vid jämförelse mellan patienter diagnostiserade perioden 2002-2006 och 2012-2016 ses en trend till förbättring av den relativa överlevnaden under den senare tidsperioden (Figur 8). Observera dock den korta uppföljningstiden är den sistnämnda gruppen.

Absolut och relativ överlevnad per kön respektive per sjukdomsstadium vid diagnos för diagnosår 2007-2016 framgår av figur 10-11. Ingen könsskillnad ses.

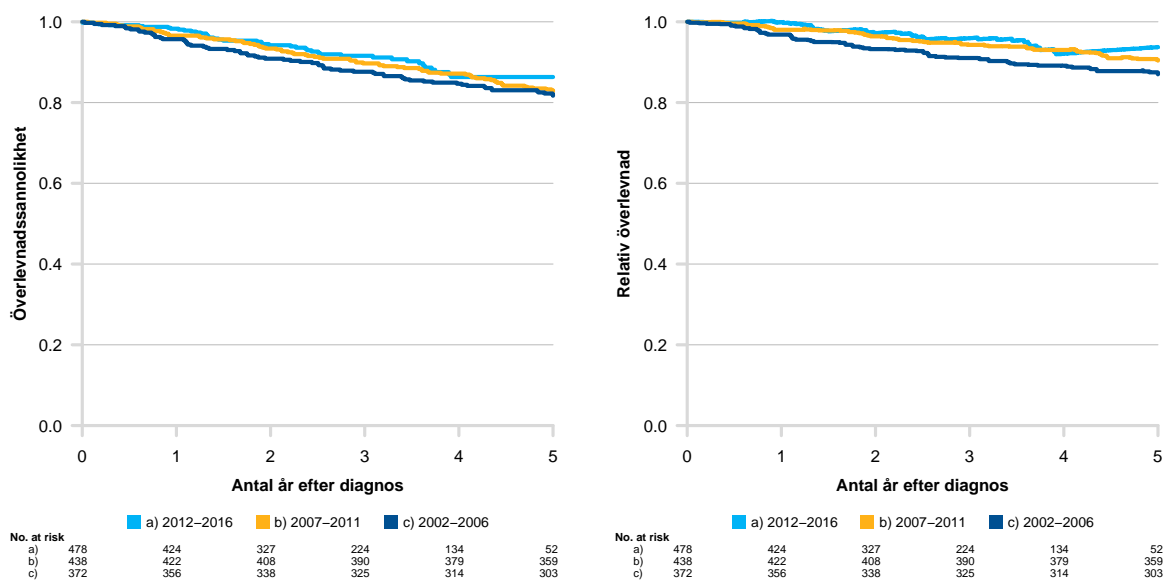
Noterbart är att absolut respektive relativ skattad 5-årsöverlevnad hos patienter med KML i CP vid diagnos är 84 % respektive 91 %, vilket står sig väl i jämförelse med internationella, mer selekterade patientmaterial. I kontrast till detta har de BC en betydligt sämre överlevnad (Figur 11). Något förvånande är att hos de som diagnostiseras i AP under denna period är överlevnaden jämförbar med den hos patienter med CP vid diagnos. Detta kan avspegla förbättrad behandling, men man bör även komma ihåg att patienter med AP vid diagnos är en heterogen grupp där vissa "biologiskt" liknar CP men pga. blastandel i blod strax över 10 % hamnar i AP-gruppen.

Figur 12-15 visar absolut och relativ överlevnad för patienter i kronisk fas per Sokal, Hasford, EUTOS respektive ELTS score. Observera att ålder ingår vid beräkning av Sokal, Hasford och ELTS score.

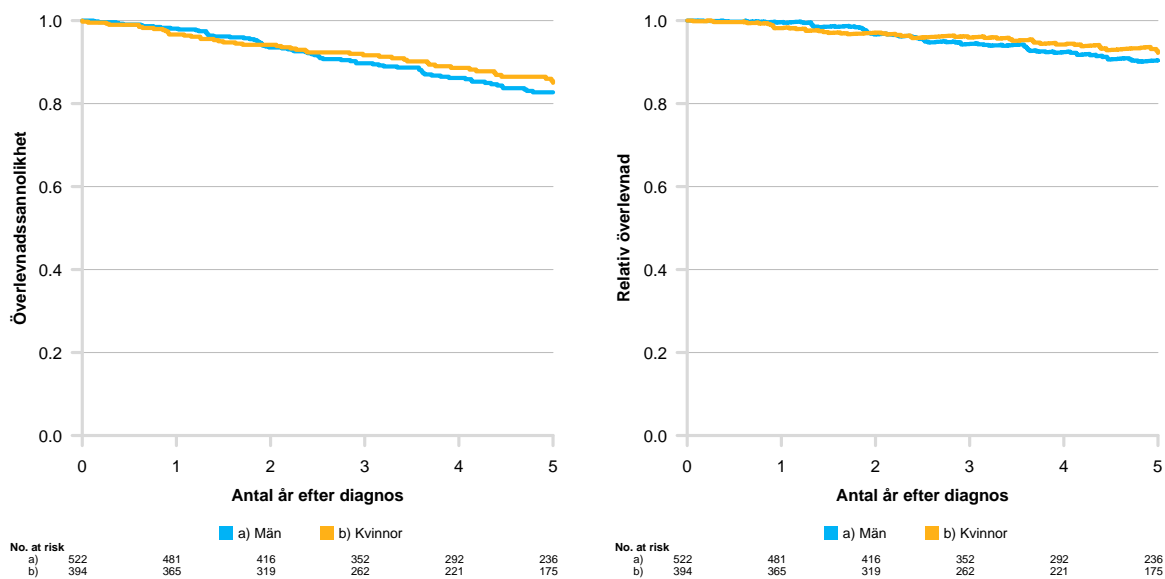
Relativ överlevnad per ålderskategori för patienter i kronisk fas vid diagnos framgår av figur 16. Överlevnaden för patienter som vid diagnos är <50 år och har KML i CP är således nästintill densamma som den förväntade. Hos patienter äldre än 80 år finns däremot en överdödlighet hos dem med KML.



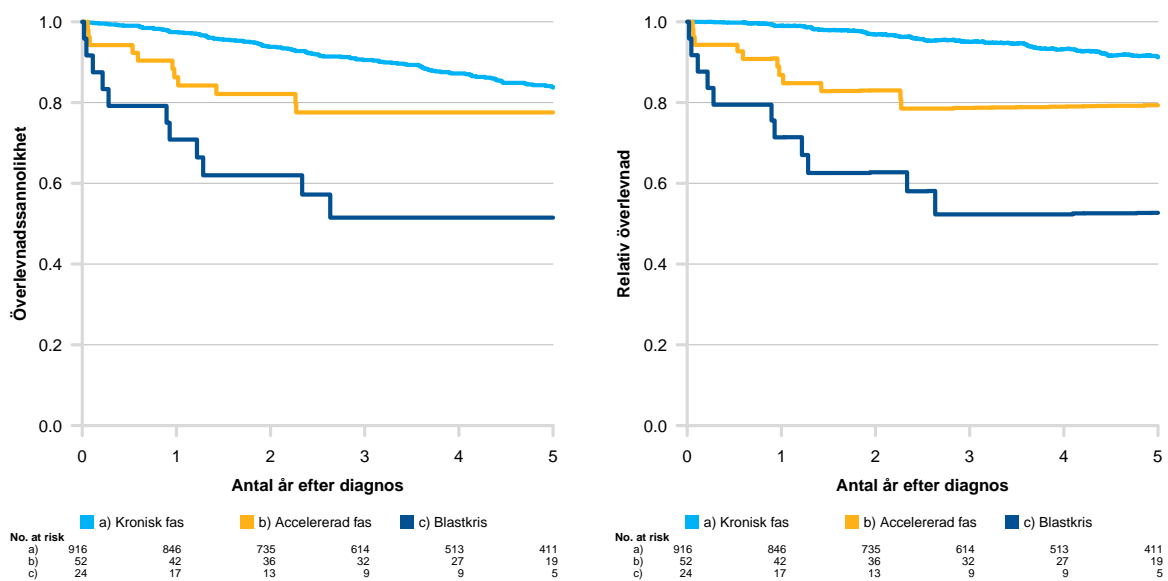
Figur 8. Observerad/relativ överlevnad per diagnosperiod.



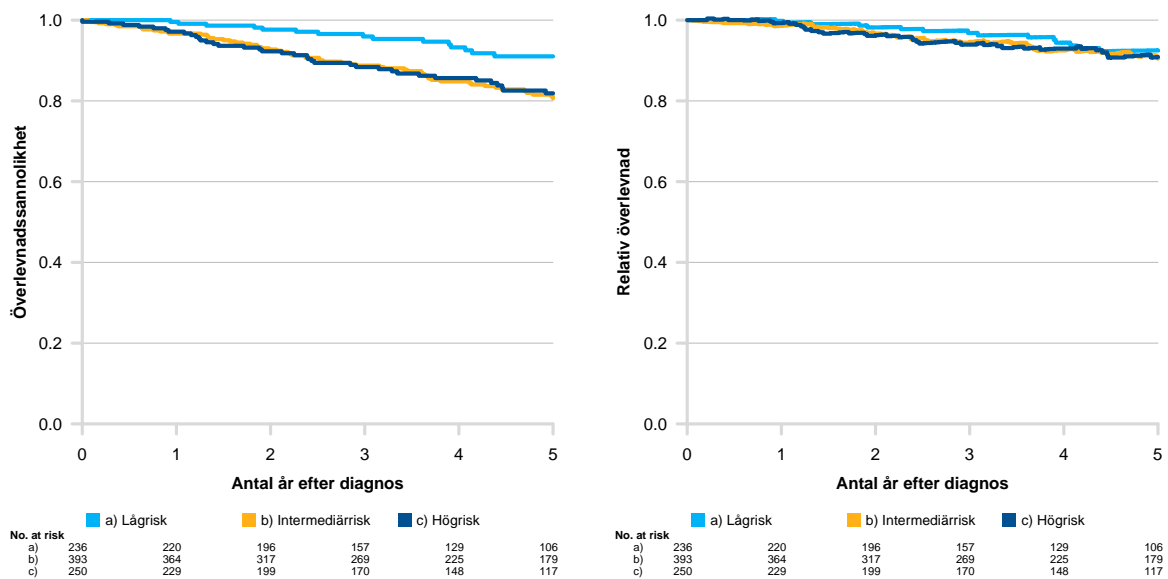
Figur 9. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per diagnosperiod.



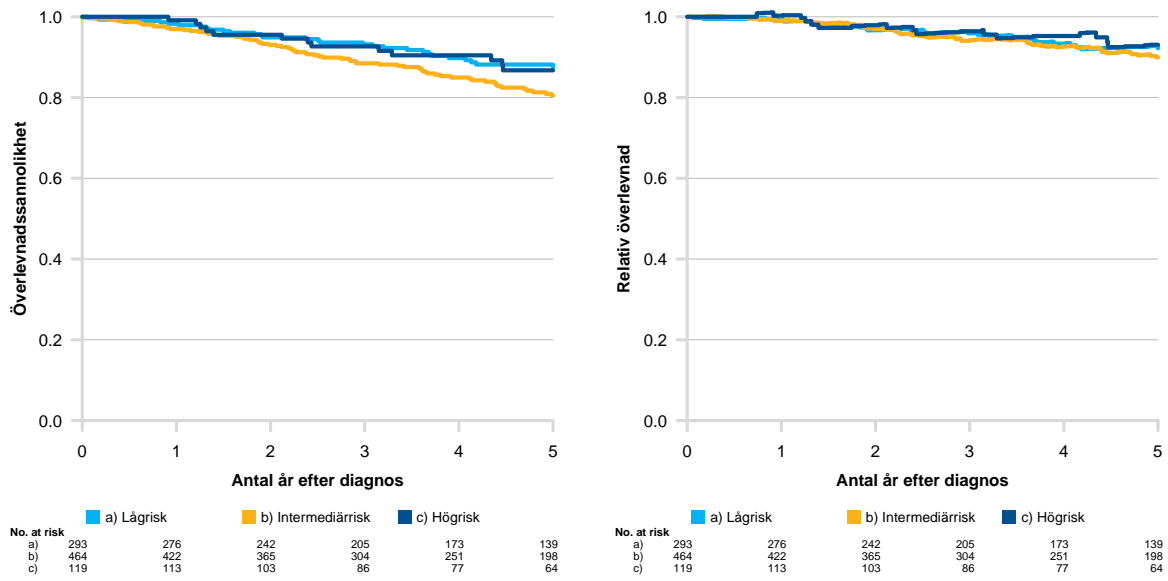
Figur 10. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per kön, diagnosår 2007-2016.



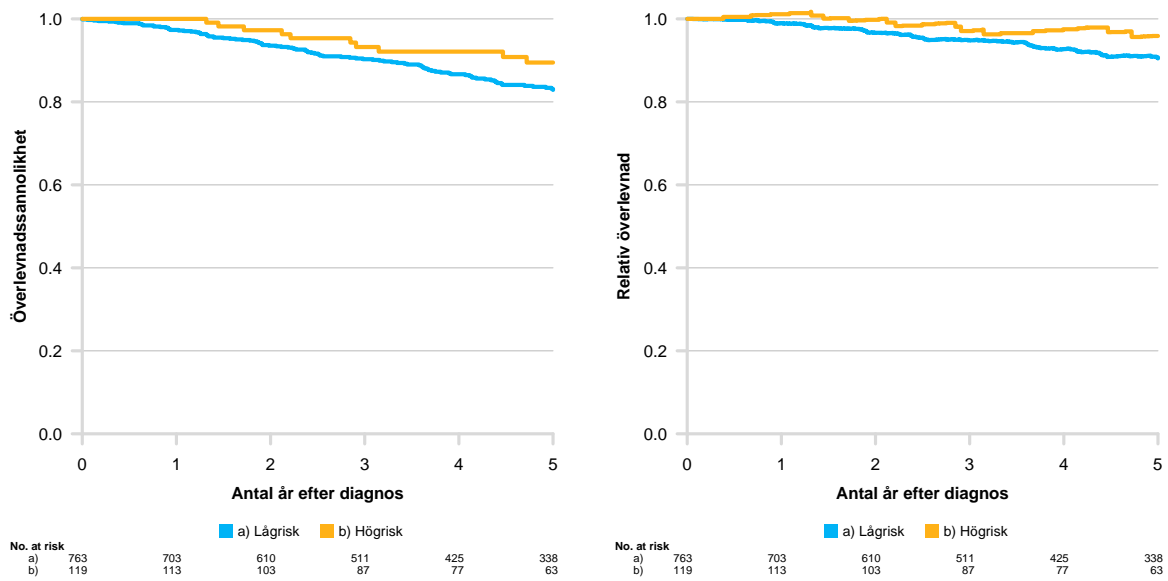
Figur 11. Observerad/relativ överlevnad per sjukdomsstadium vid diagnos, diagnosår 2007-2016.



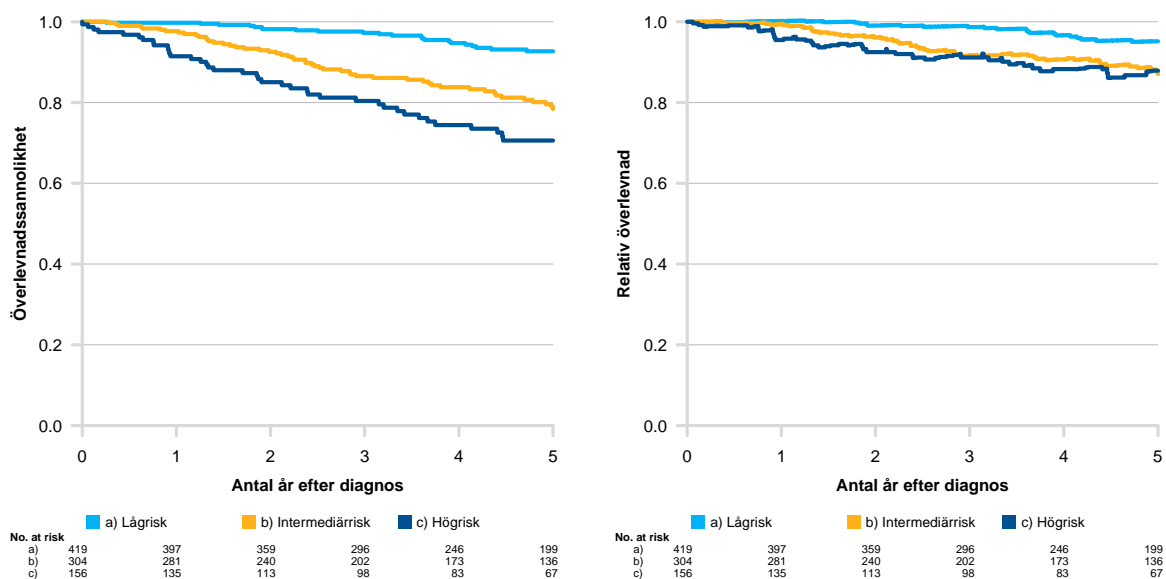
Figur 12. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Sokal score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.



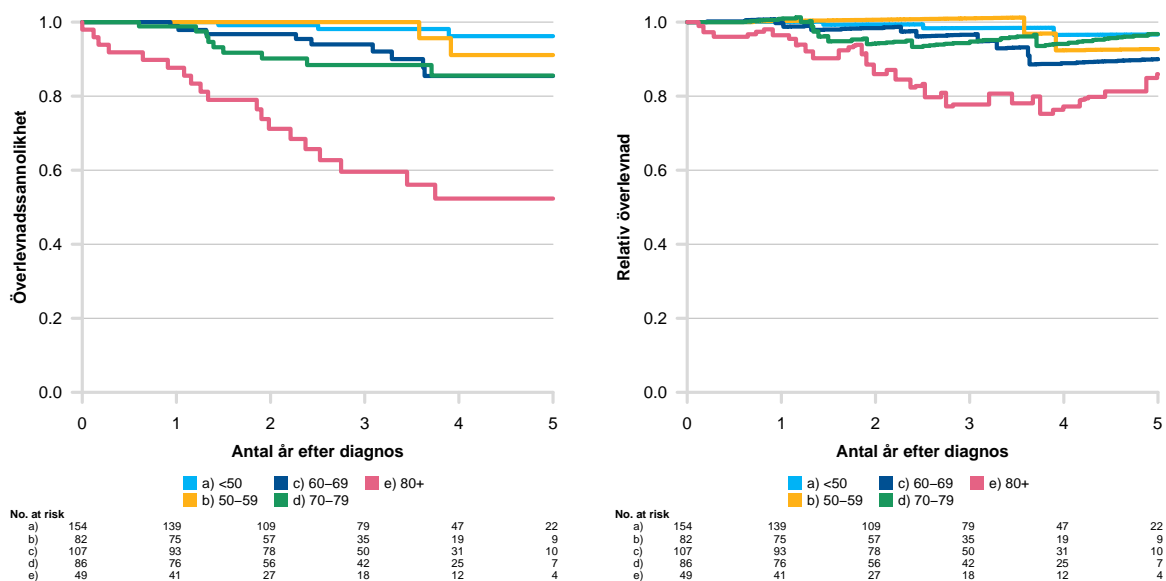
Figur 13. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per Hasford score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.



Figur 14. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.



Figur 15. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per EUTOS long-term survival (ELTS) score vid diagnos, diagnosår 2007-2016.



Figur 16. Observerad/relativ överlevnad för patienter i kronisk fas vid diagnos, per åldersgrupp vid diagnos, diagnosår 2012-2016.

APPENDIX: Lista på anmälade sjukhus (2002-2016)

	2014-2016	2002-2016	2002-2015	
	Antal fall	Antal fall	Antal fall	12-månaders-uppföljning (%)
Akademiska sjukhuset, Uppsala	24	84	74	73 (99)
Aleris Hälsocentral Bollnäs	0	1	1	1 (100)
Alingsås lasarett	2	6	4	4 (100)
Blekingesjukhuset - Karlshamn	0	1	1	1 (100)
Blekingesjukhuset - Karlskrona	8	13	9	8 (89)
Capio S:t Görans sjukhus	2	12	12	8 (67)
Centrallasarettet Växjö	2	14	14	13 (93)
Centralsjukhuset i Karlstad	14	38	36	36 (100)
Centralsjukhuset Kristianstad	0	11	11	11 (100)
Danderyds sjukhus	1	6	6	6 (100)
Falu lasarett	13	33	28	28 (100)
Hallands sjukhus Halmstad	7	24	22	22 (100)
Hallands sjukhus Kungsbacka	0	1	1	1 (100)
Helsingsborgs lasarett	6	31	30	30 (100)
Höglandssjukhuset	7	24	23	23 (100)
Karlskoga lasarett	0	1	1	0 (0)
Karolinska universitetssjukhuset - Huddinge	14	82	80	71 (89)
Karolinska universitetssjukhuset - Solna	28	139	131	125 (95)
Kullbergska sjukhuset	0	2	2	2 (100)
Kungälv sjukhus	2	2	2	1 (50)
Kärnsjukhuset i Skövde	9	36	32	23 (72)
Köpings lasarett	2	3	2	1 (50)
Lasarettet i Motala	0	6	6	6 (100)
Lasarettet i Ystad	0	3	3	3 (100)
Lasarettet Trelleborg	0	2	2	2 (100)
Lindesbergs lasarett	0	1	1	1 (100)
Ljungby lasarett	2	9	8	8 (100)
Lycksele lasarett	0	1	1	1 (100)
Länssjukhuset i Kalmar	5	30	28	26 (93)
Länssjukhuset i Sundsvall	10	27	23	23 (100)
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping	3	23	21	21 (100)
Mora lasarett	0	2	2	2 (100)
Mälarsjukhuset, Eskilstuna	5	26	24	23 (96)
Mölnåls sjukhus	0	3	3	2 (67)
Norrlands universitetssjukhus Umeå	7	37	31	30 (97)
Nyköpings lasarett	4	12	10	10 (100)
Oskarshamns sjukhus	1	3	2	2 (100)
Piteå äldvåls sjukhus	1	7	7	6 (86)
Sahlgrenska Universitetssjukhuset	26	109	99	89 (90)
Sjukhuset i Arvika	0	1	1	1 (100)
Sjukhuset i Bollnäs	0	1	1	1 (100)
Sjukhuset i Falköping	0	1	1	1 (100)
Sjukhuset i Gävle	6	20	17	17 (100)
Sjukhuset i Hudiksvall	1	3	3	3 (100)
Sjukhuset i Lidköping	7	17	13	13 (100)
Sjukhuset i Torsby	0	1	1	1 (100)
Skellefteå lasarett	2	12	11	11 (100)
Skånes universitetssjukhus - Lund	25	127	121	119 (98)
Skånes universitetssjukhus - Malmö	4	31	29	29 (100)
Sollefteå sjukhus	1	5	5	4 (80)
Sophiahemmet, Stockholm	0	1	1	0 (0)
Sunderby sjukhus	5	30	30	29 (97)
Södersjukhuset	5	27	24	21 (88)
Södra Älvsborgs Sjukhus - Borås	5	33	33	29 (88)
Uddevalla sjukhus	12	48	44	37 (84)
Universitetssjukhuset i Linköping	7	52	49	49 (100)
Universitetssjukhuset Örebro	7	32	30	29 (97)
Varbergs sjukhus	4	21	19	16 (84)
Visby lasarett	2	7	7	0 (0)
Vrinnevisjukhuset i Norrköping	4	28	27	27 (100)
Värnamo sjukhus	1	7	7	7 (100)
Västerviks sjukhus	3	11	11	11 (100)
Västmanlands sjukhus Västerås	1	19	19	19 (100)
Ängelholms sjukhus	0	8	8	8 (100)
Örnköldsviks sjukhus	0	5	5	3 (60)
Östersunds sjukhus	4	16	15	15 (100)
Totalt	311	1429	1325	1243 (94)

FORSKNINGSPROJEKT UTGÅENDE FRÅN KML-REGISTRET

Genomförda KML-studier utgående från KML-registret och/eller Cancerregistret

Analysen utgående från KML-registret eller Cancerregistret har hitintills resulterat i åtta originalpublikationer (se nedan!) varav flera ingår i avhandlingsprojekt. Sex av dessa arbeten har utgått från CMLbase – en forskningsdatabas där KML-registret, via Socialstyrelsen och SCB, länkats med data från andra nationella register såsom Totalbefolkningsregistret, Flergenerationsregistret, Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, Patientregistret, Läkemedelsregistret och LISA-databasen (socioekonomiska data). CMLbase innehåller patienter (avidentifierade) diagnostiserade 2002-2012 och kommer under nästa år att uppdateras med senare årskohorter.

- *Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry (1)*. Denna första "grundpublikation" (2013) från SKMLR innehåller bl a en beskrivning av diagnoskaraktäristika för den svenska KML-populationen, val av primärterapi och överlevnad. Vi visade att med modern TKI-baserad behandling, i huvudsak given inom ramen för klinisk rutin, har yngre patienter med KML (<60 år), en relativ överlevnad (RS) nära 1.0, dvs praktiskt taget ingen överdödlighet jämfört med en åldersmatchad normalpopulation. Ett annat viktigt fynd var underanvändning av TKI i primärbehandling av äldre patienter vilket delvis kan förklara att dessa har en sämre RS. En trend (ns) till bättre RS sågs hos patienter bosatta inom primärupptagningsområde för universitetsklinik.
- *Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era (2)*. Cytostatikabehandling av cancersjukdom kan i sig leda till genetiska mutationer och utveckling av sekundär malignitet. Med hjälp av CMLbase och data från Cancerregistret kunde vi även i ett modernt KML-material, där praktiskt taget alla patienter erhållit TKI-baserad terapi, påvisa en förhöjd risk att utveckla annan cancersjukdom (jämfört med matchade kontroller): standard incidence ratio (SIR) 1.52 (95 % konfidensintervall 1.13-1.19). Observationstiden var median 3.7 år. Överrisken kvarstod även om man inte medtar händelser under det första året efter diagnos KML. Studien kunde dock inte svara på om överrisken beror på KML-sjukdomen i sig eller har att göra med TKI-behandlingen.
- *Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study (3)*. Relativt nya data talar för användning av vissa TKI, speciellt nilotinib och ponatinib, är förenad med en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer (CVE). I denna studie utgående från CMLbase har vi utnyttjat data från Läkemedelsförskrivnings- och Patientregistren. Resultaten visade att i ett populationsbaserat material har KML-patienter behandlade med TKI jämfört med matchade kontroller en ökad risk för såväl venösa som arteriella trombosor. Patienter behandlade med 2G TKI förefaller ha en överrisk för hjärtinfarkt. Ingen skillnad i CVE fanns före KML-diagnos.
- *Increased prevalence of prior malignancies and autoimmune diseases in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (4)*. Har patienter med KML en ökad förekomst av cancersjukdom respektive autoimmun sjukdom före KML-diagnos? Genom att utnyttja information från Cancerregistret och Patientregistret visade vi att jämfört med matchade kontroller var förekomsten av tidigare (innan diagnos KML) cancersjukdom respektive autoimmun sjukdom ökad: OR 1.47 (95 % konfidensintervall 1.20-1.82) respektive 1.55 (1.21-1.98). Däremot sågs ingen ökad förekomst

av kronisk inflammatorisk sjukdom. Fynden kan tolkas som att KML-patienter har en antingen medfödd eller förvärvad predisposition för cancer respektive autoimmun sjukdom.

- *Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence (5)*. Genom att utnyttja information i Cancerregistret och Dödsorsaksregistret fann vi att prevalensen KML under perioden 1985-2012 ökat från 3.9 till 11.9 per 100 000 invånare, det sistnämnda motsvarande 1137 patienter i Sverige. Givet en väsentligen oförändrad relativ överlevnad för KML-patienterna predikterar vi en fortsatt kraftig ökning av prevalensen under de kommande 40 åren. Detta är väsentlig information för frågan hur behandling och uppföljning av dessa patienter ska dimensioneras.
- *Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register (6)*. Förekomst, riskfaktorer, handläggning och prognos för de patienter som utvecklar AP/BC åren närmast efter KML-diagnos. Målet med KML-behandling är att förhindra transformation till AP/BC. I detta arbete har patienter som transformerat identifierats via SKMLR och data sedan kompletterats med riktad journalgranskning. Den kumulativa andelen patienter med transformation inom 2 år från diagnos var 4.3 % vilket är i linje med internationella studier av mer selekterade patientmaterial. Flertalet av dessa patienter progredierade trots adekvat behandling med TKI enligt vårdprogram, men i vissa fall sågs brister i uppföljningen vilket kan ha medfört försenad upptäckt av transformationen. Prognosen efter transformation är fortfarande dålig med en medianöverlevnad på 1.4 år.
- *The impact of socio-economic factors on treatment choice and mortality in chronic myeloid leukaemia (7)*. Data från en engelsk forskargrupp indikerar att patienter med lägre socioekonomisk status har en sämre överlevnad vid KML. I vårt svenska registermaterial, där vi utnyttjat information bl.a. från LISA-databasen, visar univariat analys att låg inkomst, låg utbildningsnivå samt ensamboende relaterar till kortare överlevnad vid KML. Betydelsen av dessa faktorer faller dock bort när man i analysen tar hänsyn till ålder och funktionsstatus vid diagnos. Däremot fanns ett samband mellan val av 2G TKI som primärbehandling och högre socioekonomisk status.
- *No increased prevalence of malignancies among first-degree relatives of 800 patients with chronic myeloid leukemia - a population-based study in Sweden (8)*. Med hjälp av SKMLR, cancerregistret, RTB och Flergenerationsregistret har vi undersökt förekomsten av annan malignitet hos förstegradssläktingar (FDR) till patienter med KML respektive till matchade kontroller. Baserat på data från dessa fyra register, inkluderande 800 individer med KML samt 4000 FDR, visade vi att det inte föreligger någon familjär aggregation av cancersjukdom (inkl. KML) hos patienter med KML. Fyndet talar för att ärftlighet spelar en underordnad roll i patogenesen av KML.

Pågående KML-projekt utgående från KML-registret

- *Kan ELTS förutsäga risk för KML-relaterad död respektive långtidsöverlevnad i ett populationsbaserat material?* Samarbetsprojekt med Holländska KML-registret/KML-gruppen. I projektet, som slutförs under hösten 2017, ingår även att till det svenska KML-registret få uppgifter vilka/hur många patienter som avlider till följd av KML-sjukdomen.
- *Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) vid KML.* Samarbete med Svenska BMT-gruppen. Med hjälp av KML-registret och transplantationsenheternas lokala register identifieras de patienter med KML som diagnostiserats 2002-2015 och som transplanterats t.o.m. 2016. Data extraheras från KML-registret samt via kompletterande journalgenomgång i syfte att karaktärisera de patienter som genomgår allo-SCT med avseende på sjukdomsfas vid diagnos, sjukdomsstatus vid tidpunkt för allo-SCT och behandling före allo-SCT. Vilken är överlevnaden och den recidivfria överlevnaden efter transplantation? Vilka är riskfaktorerna för recidiv efter transplantation? Projektet slutförs under våren 2018.

Utöver ovanstående planeras ytterligare studier bl.a. av hur många/vilken typ av patienter som kan avsluta sin behandling med TKI, risken för kardiovaskulär sjukdom vid mycket lång tids behandling med (olika) TKI samt uppföljning av tidigare observation att KML-patienter har en något ökad risk för annan cancersjukdom.

Publikationslista

1. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013;122(7):1284-92.
2. Gunnarsson N, Stenke L, Hoglund M, Sandin F, Bjorkholm M, Dreimane A, et al. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Br J Haematol*. 2015;169(5):683-8.
3. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;165(3):161-6.
4. Gunnarsson N, Hoglund M, Stenke L, Wallberg-Jonsson S, Sandin F, Bjorkholm M, et al. Increased prevalence of prior malignancies and autoimmune diseases in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(7):1562-7.
5. Gunnarsson N, Sandin F, Hoglund M, Stenke L, Bjorkholm M, Lambe M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):387-92.
6. Soderlund S, Dahlen T, Sandin F, Olsson-Stromberg U, Creignou M, Dreimane A, et al. Advanced phase chronic myeloid leukaemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor era - a report from the Swedish CML register. *Eur J Haematol*. 2017;98(1):57-66.
7. Larfors G, Sandin F, Richter J, Sjalander A, Stenke L, Lambe M, et al. The impact of socioeconomic factors on treatment choice and mortality in chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):398-406.
8. Gunnarsson N, Höglund M, Stenke L, Sandin F, Björkholm M, Dreimane A, et al. No increased prevalence of malignancies among first-degree relatives of 800 patients with chronic myeloid leukemia: a population-based study in Sweden. *Leukemia*. 2017 Aug;31(8):1825-7.