



**Blodcancerregistret**

**Nationellt register för**

**akut lymfatisk leukemi hos vuxna**

**Rapport nr 2, 2013**

**Patienter med diagnos 2007-2012**

## Innehåll

<b>1 Inledning</b>	<b>3</b>
<b>2 Populationen</b>	<b>6</b>
2.1 Täckningsgrad . . . . .	6
2.2 Diagnos . . . . .	7
<b>3 Specifik utredning</b>	<b>11</b>
3.1 Genetisk analys . . . . .	11
3.2 Genetisk avvikelse . . . . .	11
<b>4 Tidigare sjukdomar</b>	<b>13</b>
<b>5 Status vid diagnostillfälle</b>	<b>14</b>
5.1 Lab-värden . . . . .	14
5.2 Liquorundersökning och bulkig sjukdom . . . . .	17
5.3 Prov till biobank . . . . .	18
<b>6 Behandlingsdel på anmälningsformuläret</b>	<b>19</b>
6.1 Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället	19
6.2 WHO-status . . . . .	19
<b>7 Behandlade patienter</b>	<b>22</b>
<b>8 Behandling</b>	<b>23</b>
8.1 Responsbedömning . . . . .	26
8.2 Minimal residual disease (MRD) . . . . .	28
8.3 Stamcellstransplantation . . . . .	28
<b>9 Vitaldata</b>	<b>29</b>
<b>10 Målindikatorer</b>	<b>34</b>
<b>11 Sammanfattning</b>	<b>36</b>

**12 Publikationer**

**38**

## 1 Inledning

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en ovanlig blodsjukdom med en incidens på mindre än 0,5/100 000 invånare och år. En nationell ALL-grupp har funnits sedan 1984 och Vårdprogram/Nationella riktlinjer sedan 1987.

### Organisation

Akut lymfatisk leukemi, ALL, har registrerats sedan 1997. Fram till 2007 skedde registreringen tillsammans med akut myeloisk leukemi i Nationellt Register för Akut Leukemi hos vuxna (NRALV) och sedan i Blodcancerregistret. Från 2007 sker registreringen i ALL-registret, ett av Blodcancerregistrets delregister.

I samband med skapandet av ett separat ALL-register utökades registreringen för att bland annat möjliggöra identifiering av undergrupper av sjukdomen, vilket har stor betydelse för riskvärdering, val av behandling och värdering av resultat.

### Målsättning

Att garantera vuxna patienter med ALL en optimal utredning och behandling med hänsyn till immunfenotyp och förekomst av riskfaktorer för återfall

Att kvalitetssäkra behandlingen genom möjlighet till uppföljning av utrednings- och behandlingsresultat enligt riktlinjerna

Att med utgångspunkt från kvalitetsregistrets data förändra och förbättra behandlingen

Att uppnå en nationell bas för att kunna bedriva studier hos vuxna patienter med ALL

### Styrgrupp för Nationella ALL-registret

Norra Region

Alicja Markuszewska, Medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Uppsala/Örebro Region

Ordförande: Helene Hallböök, Sektionen för Hematologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Piotr Kozlowski, Medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Stockholm/Gotland Region

Per Bernell, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Sydöstra Region

Lucia Ahlberg, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Västra Regionen

Erik Hulegårdh, Sektionen för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Södra Regionen

Registerhållare: Karin Karlsson, VO Käril och Hematologi, Skånes universitetssjukvård, Lund

Stödteam från RCC Syd

Ann-Katrin Andersson, Monitor, RCC Syd, Lund

Ann-Sofi Hörstedt, Statistiker, RCC Syd, Lund

Mercedes Marotta Kelly, Produktägare, RCC Syd, Lund

Hanna Åberg, Utvecklingsjuksköterska, RCC Syd, Lund

### **Registrets omfattning**

Registret omfattar alla fall med nydiagnosticerad ALL hos vuxna (från 18 års ålder) som anmälts i INCA sedan startåret 2007. Även patienter yngre än 18 år kan registreras om behandlingen skett vid vuxenklirik. Obduktionsfall ingår ej. Följande SNOMEDkoder ingår: 98363, 98373, 98353, 98263, 983535 (gäller ej fr.o.m. 2012-01-01) och 983536. Rapportering består i en anmälan med basdata från diagnostillfället, en behandlingsblankett, en uppföljningsblankett samt i förekommande fall en transplanteringsblankett.

### **Denna rapport**

Rapporten omfattar ett datauttag från kvalitetsregistret av anmälnings- och behandlingsblanketten för patienter med diagnos under åren 2007-2012. Överlevnad är beräknad från ett uttag ur befolkningsregistret 2013.

### **Statistiska metoder**

Största delen av materialet är sammanfattat med hjälp av deskriptiv statistik. Överlevnadskurvorna i vitaldata avsnittet är av Kaplan-Meier-typ och på detta sätt är censureringen hanterad. För överlevnaden har Cox-analys använts och p-värdena är framtagna med ett Likelihood-ratio test där en Cox proportional hazards regression modell använts. Vid användning av Coxregression antas hazardfunktionen mellan individer i olika grupper vara proportionella. För ALL är ålder en viktig faktor för överlevnaden och har därför tagits med som kovariat. Då datamaterialet inte är så stort har en mer komplex modell med åldersstrata valts bort.

### **Definitioner**

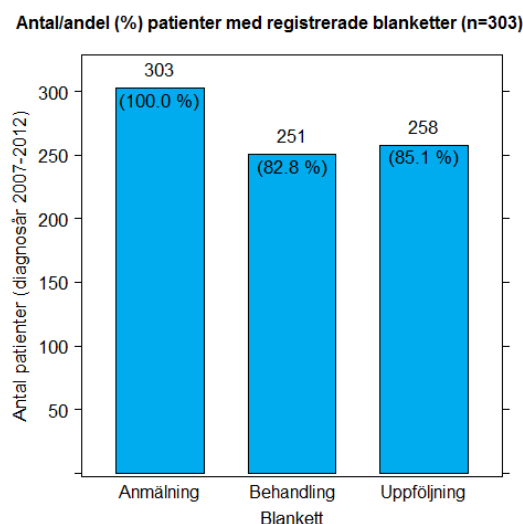
- Undergrupper av ALL
  - Burkittleukemi (98263): Burkitt
  - Prekursor lymfatisk leukemi UNS (98353): UNS
  - Pre-B (98363) och ALL, B-cellstyp (983536): B-ALL

– Pre-T (98373) och ALL, T-cellstyp (983535): T-ALL

- Philadelphiapositiv ALL (Ph+): Genetisk analys utförd med angivelse av förekomst t(9;22) eller bcr/abl. Philadelphianegativ ALL (Ph-): Genetisk analys utförd där inte förekomst av t(9;22) eller bcr/abl angivits.
- Högrisk (högriskkriterier vid diagnos): T-ALL med leukocyter (LPK)  $> 100 \times 10^9/l$ , B-ALL med LPK  $> 30 \times 10^9/l$ , förekomst av Ph+ eller t(4;11).

## 2 Populationen

Materialet i denna rapport grundar sig på ett datauttag från ALL-registret från åren 2007 till 2012. Totalt finns det 303 registrerade patienter och drygt 80 % av dem har datum för behandlingsstart och någon uppföljning (Figur 1). Denna rapport fokuserar på data från anmälan och behandlingsblankett.



**Figur 1:** Registrerade anmälnings-, behandlings- och uppföljningsblanketter

### 2.1 Täckningsgrad

Täckningsgraden beskriver antalet registrerade patienter i ALL-registret i förhållande till antalet i Cancerregistret. För patienter diagnostiserade med ALL åren 2007-2012 är täckningsgraden tabellerad per sjukvårdsregion och totalt i Tabell 1. Den totala täckningsgraden är 98 %.

**Tabell 1:** Täckningsgrad diagnosår 2007-2012 och region (ALL-reg:ALL-registret, CR: Cancerregistret, TG: Täckningsgrad)

Region	Diagnosår	ALL-reg	CR	TG (%)
SG	2007-2012	73	73	100
UÖ	2007-2012	63	66	95
SÖ	2007-2012	27	27	100
Syd	2007-2012	52	54	96
Väst	2007-2012	53	53	100
Norr	2007-2012	32	32	100
Totalt	2007-2012	300	305	98.4

24 % av fallen återfinns i den tätast befolkade regionen Stockholm/Gotland, knappt 22 % i Uppsala/Örebro och 18 % vardera i Väst och Syd, med en befolkning på 1,7-1,9 miljoner i varje region, med 11 och 9 % i Norr respektive Sydöst med runt 1 miljoner invånare i vardera. Antalet fall följer ganska väl storleken på befolkningarna i regionerna och medianåldern är 46-60 år, lägst i Sydöstra och högst i Uppsala/ Örebro (Tabell 2).

**Tabell 2:** Antal/andel patienter och ålder per region

ALL	Norr	S/G	Syd	SÖ	U/Ö	Väst
Antal (%)	32 (10,6)	73 (24,1)	53 (17,5)	27 (8,9)	65 (21,5)	53 (17,5)
Median	49	48	55	46	60	58
(min;max)	(18;79)	(17;94)	(18;87)	(18;84)	(18;86)	(17;89)

56 % av patienterna är män och 44 % kvinnor med en total medianålder vid diagnos på 53 år där yngsta patienten är 17 och äldsta 94 år. Medianåldern för männen är 48 år och 58 för kvinnorna (Tabell 3). Åldersfördelningen grupperad i 10-årsintervall visas i Figur 2.

**Tabell 3:** Ålder uppdelat på kön

ALL	Män	Kvinnor	Totalt
Antal (%)	170 (56,1)	133 (43,9)	303 (100)
Median (min;max)	48 (17;89)	58 (17;94)	53 (17;94)

## 2.2 Diagnos

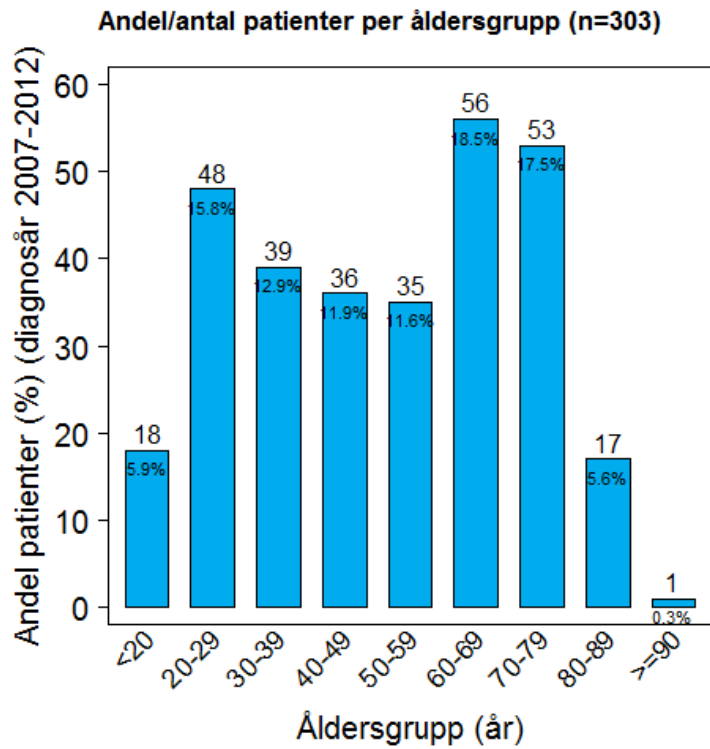
Analys av benmärgs- och blodprover är diagnosgrundande i majoriteten av fallen. Figur 4 visar fördelningen av diagnosgrundande vävnad. Immunfenotypning

**Tabell 4:** Diagnosunderlag

Metod	Antal	Andel(%)
Benmärg	270	89.1
Blod	12	4
Exsudat/liquor	11	3.6
Kirurgisk biopsi	5	1.7
Mellannålbiopsi	4	1.3
Finnålspunktion	1	0.3
Totalt	303	100

är avgörande för att kunna ställa diagnosen ALL. Metod för immunfenotypning framgår av Tabell 5. Vanligast är flödescytometri (68 %) och en kombination av flödescytometri och immunohistokemi använd för en fjärdedel.





**Figur 2:** Åldersgruppfördelning vid diagnos

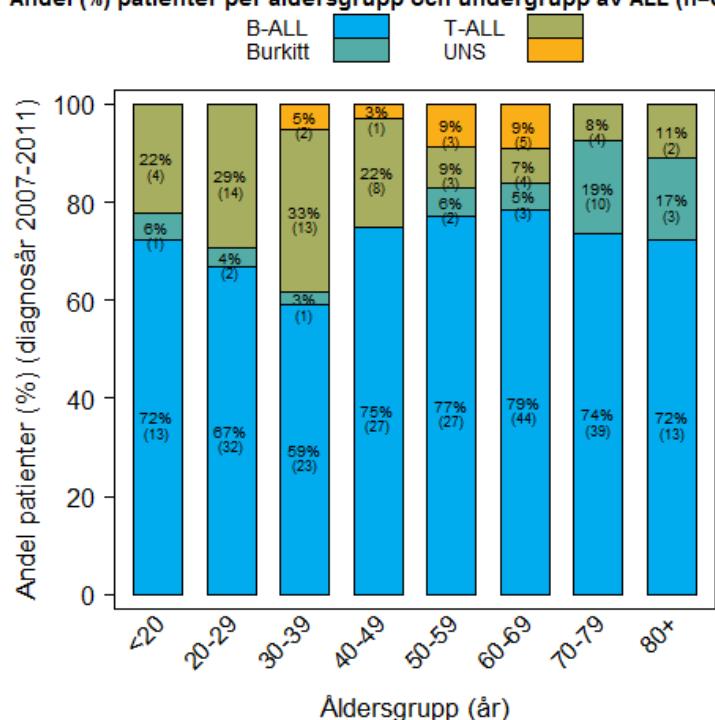
**Tabell 5:** Metod för immunfenotypning

Metod	Antal	Andel(%)
Flödescytometri	207	68.3
Både flödesc. & immunh.	80	26.4
Immunhistokemi	8	2.6
Ej utfört	5	1.7
Uppgift saknas	3	1
Totalt	303	100

ALL indelas med ledning av immunfenotypningen i B-ALL, T-ALL samt Burkitt leukemi. B-ALL innefattar i registret SNOMED koderna för prekursor B lymfoblast leukemi samt akut lymfatisk leukemi, B-cellstyp; T-ALL innefattar prekursor T lymfoblast leukemi samt akut lymfatisk leukemi, T-cellstyp. Pre lymfatisk leukemi UNS används för ospecificerade fall.

Totalt har 72 % (218) av patienterna B-ALL, 17 % (52) T-ALL, 7 % (22) Burkitt och 4 % (11) UNS. Fördelningen per åldersgrupp visas i Tabell 6. Fördelningen överensstämmer med internationella data fränsett en ökad andel av Burkittleukemi i de äldsta åldersgrupperna.

**Andel (%) patienter per åldersgrupp och undergrupp av ALL (n=303)**



**Figur 3:** Fördelning av undergrupp av ALL per åldersgrupp

**Tabell 6:** Antal/ andel (%) patienter per åldersgrupp och undergrupp av ALL

Åldersgrupp	B-ALL	Burkitt	T-ALL	UNS	Totalt
-19	13 (72.2)	1 (5.6)	4 (22.2)	0 (0)	18
20-29	32 (66.7)	2 (4.2)	14 (29.2)	0 (0)	48
30-39	23 (59)	1 (2.6)	13 (33.3)	2 (5.1)	39
40-49	27 (75)	0 (0)	8 (22.2)	1 (2.8)	36
50-59	27 (77.1)	2 (5.7)	3 (8.6)	3 (8.6)	35
60-69	44 (78.6)	3 (5.4)	4 (7.1)	5 (8.9)	56
70-79	39 (73.6)	10 (18.9)	4 (7.5)	0 (0)	53
80+	13 (72.2)	3 (16.7)	2 (11.1)	0 (0)	18
Totalt	218 (71.9)	22 (7.3)	52 (17.2)	11 (3.6)	303

### 3 Specifik utredning

#### 3.1 Genetisk analys

Någon typ av genetisk analys anges vara utförd hos 90 % (272) av patienterna, ej utförd hos 10 % (30) och för en av patienterna saknas registrering. Vilka metoder (cytogenetik, FISH eller molekylär analys) som använts framgår av Tabell 7. 252 patienter har både genetisk analys och cytogenetik utförd, 20 patienter enbart genetisk analys och en patient saknar uppgift om genetisk analys men har cytogenetik utförd.

**Tabell 7:** Metoder för genetisk analys

Cytogenetik utförd	Antal	Andel(%)
Nej	20	7.4
Ja	252	92.6
Totalt	272	100
FISH utförd	Antal	Andel(%)
Nej	32	11.8
Ja	229	84.2
Uppg saknas	11	4.0
Totalt	272	100
Molekylär analys utförd	Antal	Andel(%)
Nej	84	30.9
Ja	159	58.5
Uppg saknas	29	10.7
Totalt	272	100

#### 3.2 Genetisk avvikelse

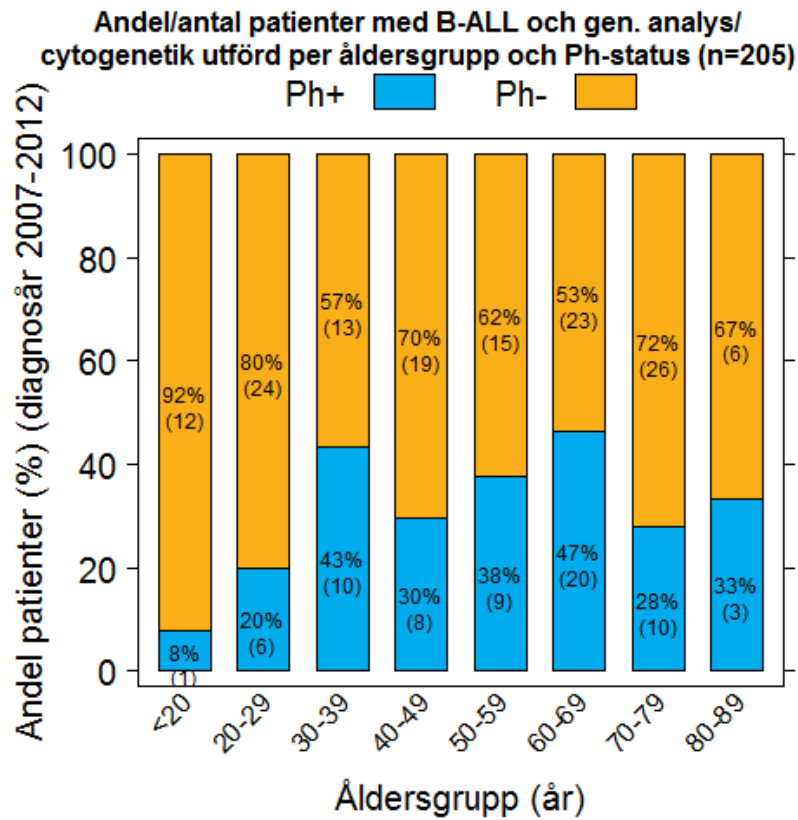
Endast ett fåtal genetiska avvikelser som är riskklassificerande har identifierats vid vuxen ALL. I registret efterfrågas om cytogenetiska avvikelser detekterats och de avvikelser som medför högrisksjukdom, t(9;22) och t(4;11), efterfrågas specifikt.

Hos de 272 patienter där genetisk analys är gjord har: 60 % (163) påvisad cytogenetisk avvikelse, 34 % (93) ingen avvikelse och 6 % (16) patienter inget svar registrerat.

Philadelphiapositiv (Ph+) ALL med den genetiska avvikelsen t(9;22) eller bcr/abl sågs hos 69 av patienterna, varav 97 % (67) hade B-ALL, en patient T-ALL och en ALL UNS. Figur 4 visar förekomsten av Ph+, vid B-ALL förekommer Ph+ i 33 %.

**Tabell 8:** Fördefinierade genetiska avvikelser

Avvikelse	Antal
t(4;11)	10
t(9;22) eller bcr/abl	69



**Figur 4:** ALL-patienter med B-ALL per åldersgrupp och Ph-status

#### 4 Tidigare sjukdomar

6 % av patienterna har fått cytostatika och/eller strålbehandling före ALL-diagnos och fyra procent anges ha haft en tidigare hematologisk sjukdom (Tabell 9 och 10).

**Tabell 9:** Antal/andel (%) patienter med tidigare cytostatika och/eller strålbehandling

Tidigare	Cytostatika	Strålbehandling
Nej	284 (93.7)	285 (94.1)
Ja	19 ( 6.3)	18 ( 5.9)
Totalt	303 (100)	303 (100)

**Tabell 10:** Antal/andel (%) patienter med tidigare känd hematologisk sjukdom

Hematologisk sjukdom	Antal/ andel(%)
Nej	290 (95.7)
Ja	13 ( 4.3)
Totalt	303 (100)

## 5 Status vid diagnostillfälle

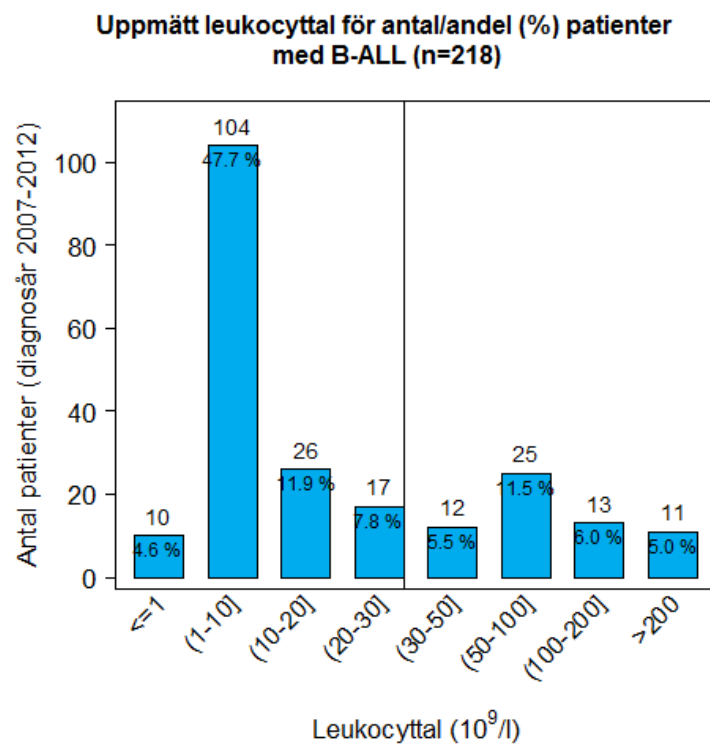
### 5.1 Lab-värden

Beskrivande statistik för lab-värden finns i Tabell 11.

LPK-värdet vid diagnos används vid riskklassificering av ALL. Högrisksjukdom föreligger hos B-ALL vid LPK över  $30 \times 10^9/l$  och vid T-ALL om värdet överstiger  $100 \times 10^9/l$ . I Figur 5 och 6 visas fördelningen av LPK hos patienter med B respektive T-ALL. 28 % av B-ALL och 37 % av T-ALL har högrisksjukdom baserat enbart på LPK-värde. LPK-värde mellan 1 och  $10 \times 10^9/l$  föreligger hos 48 % av patienterna med B-ALL vid diagnos.

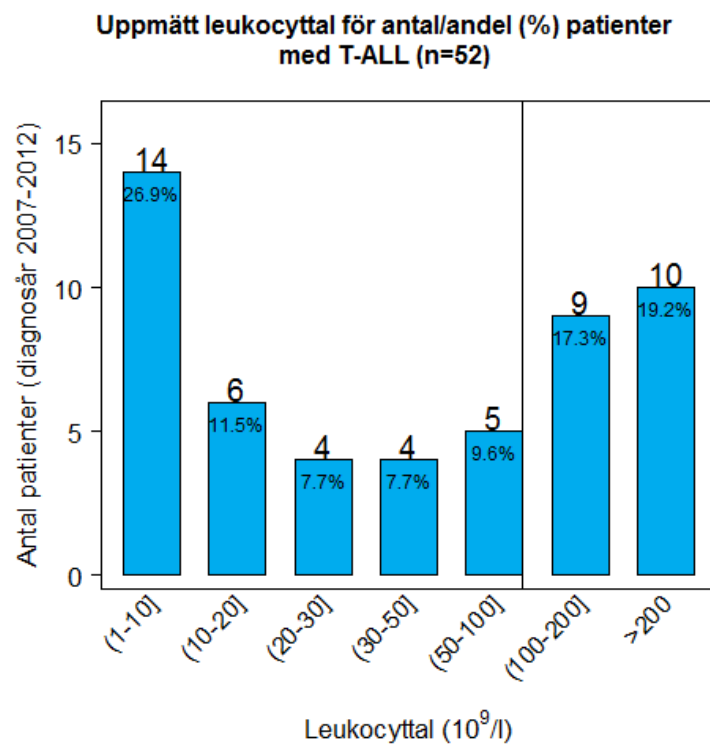
**Tabell 11:** Lab-värden vid diagnos

Lab-variabel	Antal	Median	Min	Max
Hb (g/L)	303	102.0	49.0	164.0
LPK ( $\times 10^9/L$ )	303	12.3	0.5	904.0
Neutrofila granulocyter ( $\times 10^9/L$ )	292	2.0	0.0	144.5
TPK ( $\times 10^9/L$ )	303	49.0	3.0	1306.0



**Figur 5:** Uppmätt leukocyttal hos patienter med B-ALL





**Figur 6:** Uppmätt leukocyttal hos patienter med T-ALL

## 5.2 Liquorundersökning och bulkig sjukdom

### Liquorundersökning

**Tabell 12:** Antal/andel (%) patienter med utförd liquorundersökning per undergrupp av ALL

Undergrupp	Normal	Leukemi	Totalt
B-ALL	151 (95.6)	7 (4.4)	158 (100)
T-ALL	37 (90.2)	4 (9.8)	41 (100)
UNS	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (100)
Burkitt	11 (84.6)	2 (15.4)	13 (100)
Totalt	208 (93.7)	14 (6.3)	222 (100)

**Tabell 13:** Ålder och kön för patienter med ej utförd liquorundersökning

Kön	Antal	Median	Min	Max
Män	46	69	21	89
Kvinnor	35	70	24	94
Totalt	81	69	21	94

**Bulkig sjukdom** Bulkig sjukdom, definierad som enskild körtel eller konglomerat av körtlar >10 cm eller i mediastinum > 1/3 av thoraxdiametern i nivå Th5- Th6, rapporteras förekomma i 6 %. Tabell 14 visar fördelningen av bulkig sjukdom i de olika undergrupperna. T-ALL har den högsta frekvensen där 25 % av patienterna rapporterats ha bulkig sjukdom.

**Tabell 14:** Antal/andel (%) patienter med bedömd bulkighet per undergrupp av ALL

Undergrupp	Ej bulkig	Bulkig	Totalt
B-ALL	195 (99.5)	1 (0.5)	196 (100)
T-ALL	36 (75.0)	12 (25.0)	48 (100)
UNS	10 (90.9)	1 (9.1)	11 (100)
Burkitt	16 (88.9)	2 (11.1)	18 (100)
Totalt	257 (94.1)	16 (5.9)	273 (100)

### 5.3 Prov till biobank

**Tabell 15:** Prov till biobank

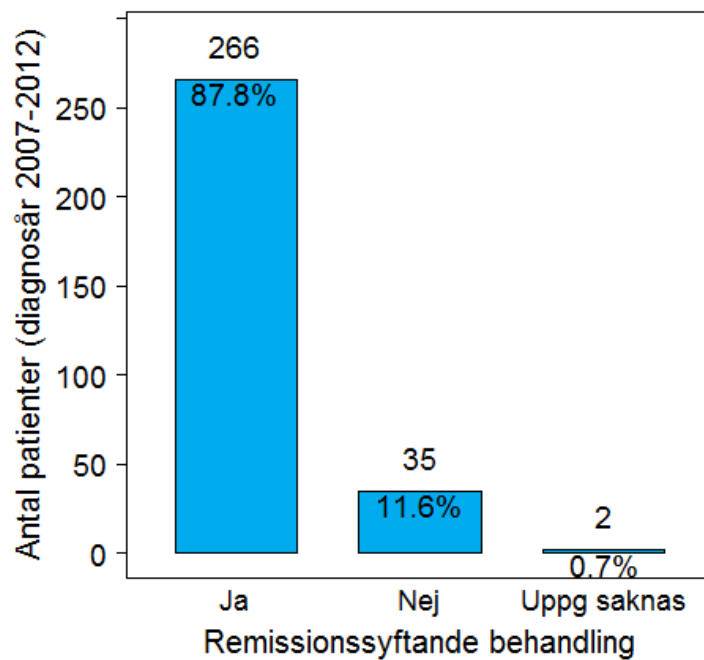
Prov till biobank	Antal	Andel (%)
Nej	169	55.8
Ja	86	28.4
Uppg. saknas	48	15.8
Totalt	303	100

## 6 Behandlingsdel på anmälningsformuläret

### 6.1 Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället

Behandling syftade till komplett remission planerades vid diagnostillfället för 88 % av patienterna (Figur 7). Medianåldern för de patienter som primärt inte planerades för remissionssyftande behandling var 79 år (yngsta 33 och äldsta 94 år).

**Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället**  
Andel/antal (%) patienter (n=303)



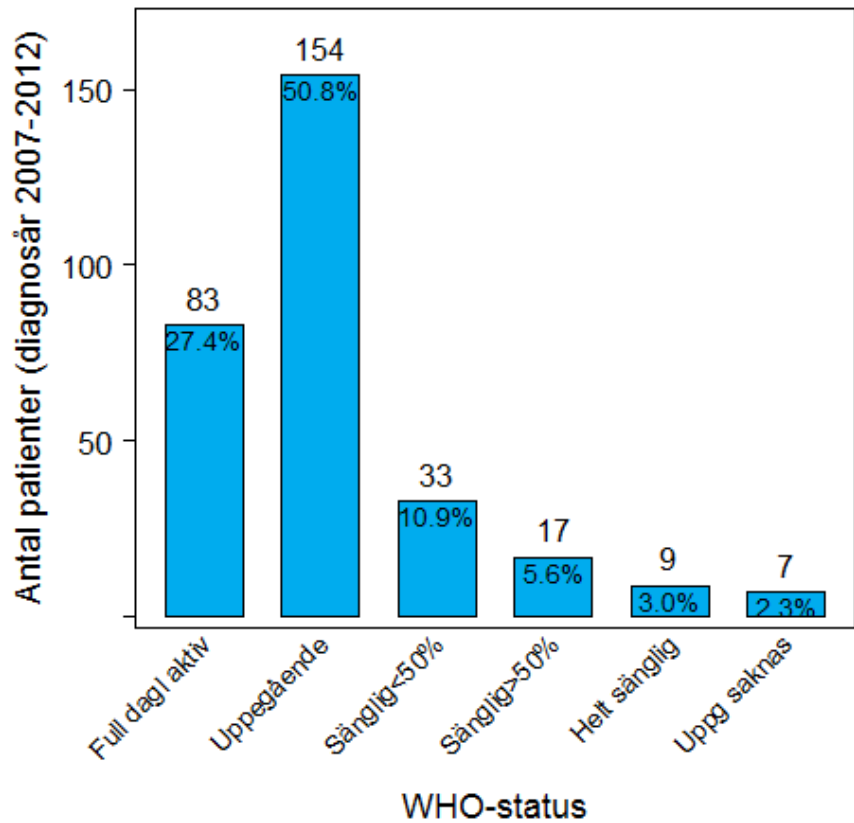
**Figur 7:** Behandling syftande till komplett remission vid diagnostillfället

### 6.2 WHO-status

Uppskattat WHO performance status vid diagnostillfället visas i Figur 8. Majoriteten av patienterna har ett gott funktionsstatus.

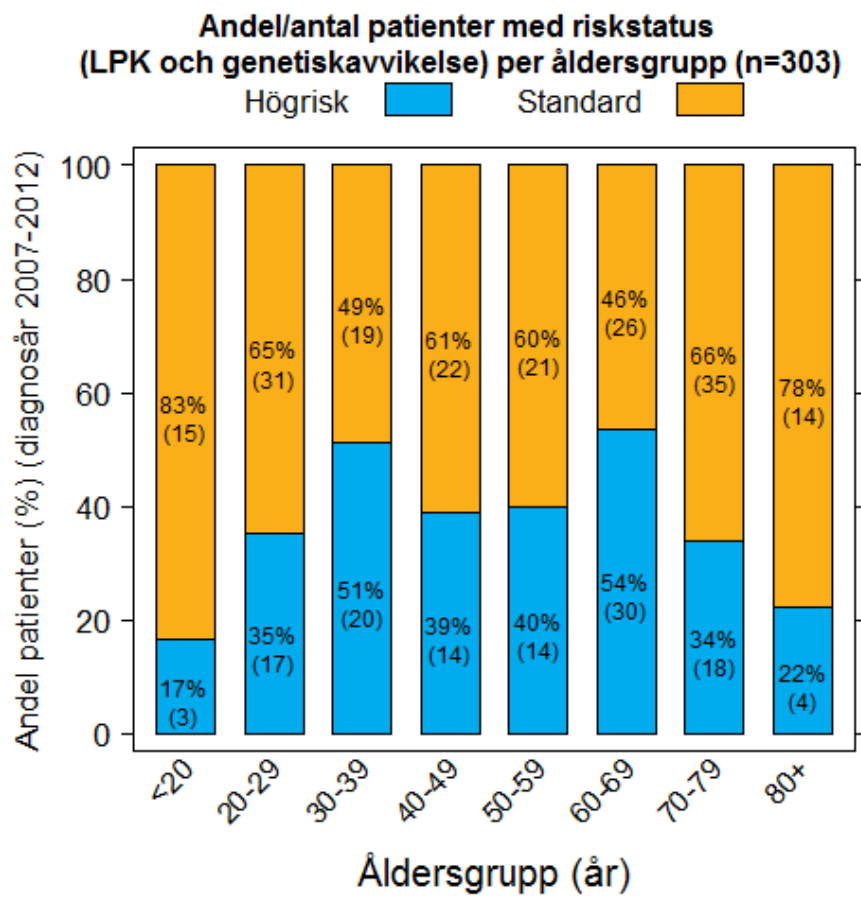
**Riskstratifiering** Etablerade riskfaktorer identifierbara vid diagnos av ALL är högt antal vita blodkroppar, för B-ALL över  $30 \times 10^9/l$  och T-ALL över

**Antal/andel (%) patienter uppdelat på registrerad WHO-status (n=303)**



**Figur 8:** Fördelningen av WHO-performance status hos ALL-patienterna

$100 \times 10^9/l$  och för B-ALL de genetiska avvikelserna  $t(9;22)$  samt  $t(4;11)$ . Patienter med dessa riskfaktorer klassas här som högrisk övriga som standardrisk. Risk- och åldersfördelning visas i Figur 9 med totalt 39 % tillhörande högrisk.



**Figur 9:** Riskstatus per åldersgrupp

## **7 Behandlade patienter**

Denna sektion innefattar endast behandlade patienter om inget annat anges. Med behandlade patienter menas här patienter med datum för behandlingsstart registrerad på behandlingsformuläret.

## 8 Behandling

Andel behandlade, med datum för behandlingsstart registrerad, av totalt anmälda patienter är 83 % (251) (Tabell 16). Av dessa har 98 % (246) registrering om planerad remissionssyftande behandling på anmälningsformuläret (Ja), 4 patienter Nej och för en patient saknas uppgift.

**Tabell 16:** Antal/ andel (%) behandlade patienter av totalt anmälda uppdelat på kön per region

Region	Män	Kvinnor	Totalt
S/G	33/42 (78.6)	26/31 (83.9)	59/73 (80.8)
U/Ö	29/33 (87.9)	22/32 (68.8)	51/65 (78.5)
SÖ	16/17 (94.1)	8/10 (80.0)	24/27 (88.9)
Syd	23/28 (82.1)	23/25 (92.0)	46/53 (86.8)
Väst	23/31 (74.2)	17/22 (77.3)	40/53 (75.5)
Norr	19/19 (100.0)	12/13 (92.3)	31/32 (96.9)
Totalt	143/170 (84.1)	108/133 (81.2)	251/303 (82.8)

Behandlande sjukhus med mindre än 5 patienter är ihopslagna i kategorin Övriga i Tabell 17. I denna kategori ingår: Centrallasarettet i Växjö, Centralsjukhuset i Kristianstad, Eskilstuna M.sjh, Helsingborgs lasarett, Jönköping, Kalmar, Länsjukhuset i Halmstad och Sunderby sjukhus.

**Tabell 17:** Antal/ andel (%) behandlade patienter per sjukhus

Behandlande sjukhus	Antal	Andel (%)
KS Solna	51	20.3
SUS	38	15.1
SU/Sahlgrenska	30	12
NUS Umeå	22	8.8
UAS	22	8.8
Linköping US	20	8
KS Huddinge	9	3.6
Falun F.las	7	2.8
Sundsvalls sjukhus	7	2.8
Örebro U.sjh	7	2.8
Karlstad C.sjh	6	2.4
Västerås C.las	6	2.4
Skövde	5	2
Uddevalla	5	2
Övriga	16	6.4
Totalt	251	100

Riktlinjer/behandlingsprotokoll rekommenderas med utgångspunkt från ålder och undergrupp av ALL. NOPHO pilot och NOPHO 2008 är ursprungligen barnprotokoll men rekommenderas för åldrarna upp till 30 respektive upp till

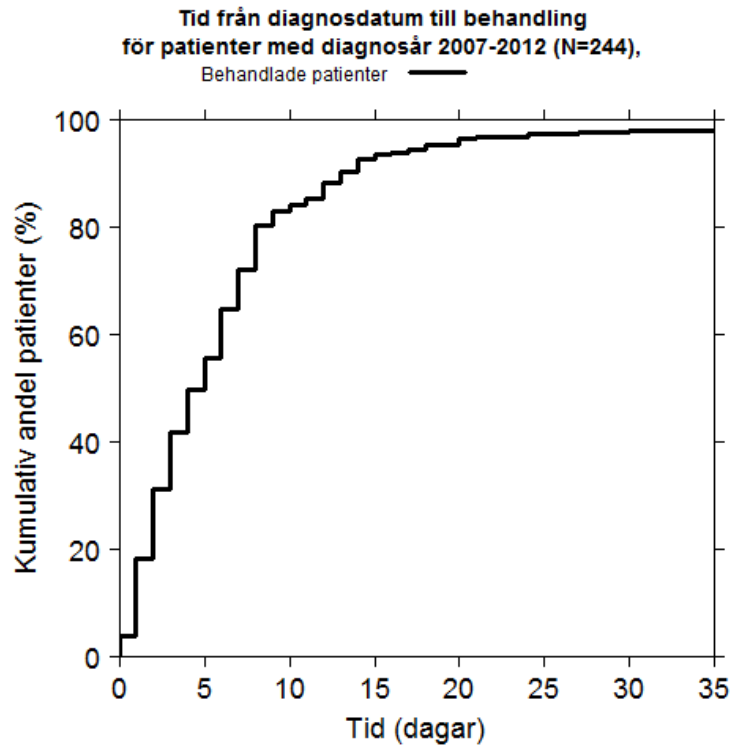


45 år. GMALL B-ALL/NHL 02 är ett högintensivt protokoll rekommenderat för Burkittleukemi. EWALL är ett europeiskt äldreprotokoll för både Ph+ och Ph- ALL. VALL protokollen speglar framför allt patienter med Ph+ ALL och kan användas även vid ålder över 60 år. Följsamheten till riktlinjerna framgår av Tabell 18. 20 % av patienterna rapporteras ha behandlats enligt annat protokoll än rekommenderat. Detta kan delvis vara uttryck för en eftersläpning av införda behandlingsalternativ på behandlingsformuläret.

**Tabell 18:** Antal/ andel (%) behandlade patienter med riktlinjer/studieprotokoll

Riktlinje/studie	Totalt	Burkitt	<45 år	45-60 år	>60 år
VPVALL 0309	14 (5.6)	0 (0)	3 (2.7)	4 (8)	7 (7.9)
VALL (NR) 0709	36 (14.3)	0 (0)	14 (12.5)	9 (18)	13 (14.6)
NOPHO 92 pilot	14 (5.6)	0 (0)	12 (10.7)	2 (4)	0 (0)
GMALL B-ALL/NHL 02	17 (6.8)	13 (86.7)	5 (4.5)	4 (8)	8 (9)
VALL (NR) 0910	41 (16.3)	0 (0)	13 (11.6)	18 (36)	10 (11.2)
NOPHO 2008	54 (21.5)	0 (0)	52 (46.4)	1 (2)	1 (1.1)
EWALL bas +/- imatinib	26 (10.4)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	26 (29.2)
Annat	49 (19.5)	1 (6.7)	13 (11.6)	12 (24)	24 (27)

Tid från diagnos till behandlingsstart visas i Figur 10. 7 patienter har negativ tidsdifferens från diagnos till start av behandling och är därför ej med i figuren. För 72 % av patienterna är tiden mellan diagnos och behandling inom en vecka, 93 % inom två veckor. 5 patienter har mer än 5 veckor från diagnos till behandling.



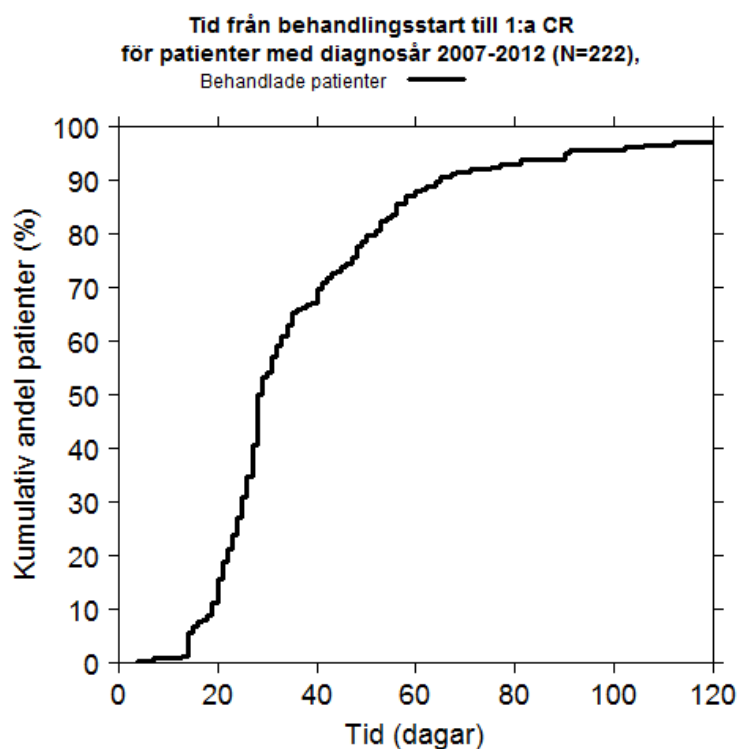
**Figur 10:** Kumulativ andel patienter med tid från diagnos till behandling

## 8.1 Responsbedömning

Rapportering om 1:a uppnådd CR rapporteras antingen på behandlings- eller uppföljningsformuläret. Alla registreringar om 1:a CR inkluderas alltid i beräkningar med 1:a CR och om en patient har två olika datum har det tidigaste använts. Totalt har 88 % av de behandlade patienterna uppnått 1:a CR, andelen patienter 60 år eller yngre är 96 % och 74 % för patienter över 60 år (Tabell 19).

**Tabell 19:** Antal/ andel (%) behandlade patienter med uppnådd första CR (Ja) per åldersgrupp

1:a CR/Ålder	<45	45-60	>60	Totalt
Nej	2 (1.8)	4 (8.0)	23 (25.8)	29 (11.6)
Ja	110 (98.2)	46 (92.0)	66 (74.2)	222 (88.4)
Totalt	112 (100)	50 (100)	89 (100)	251 (100)

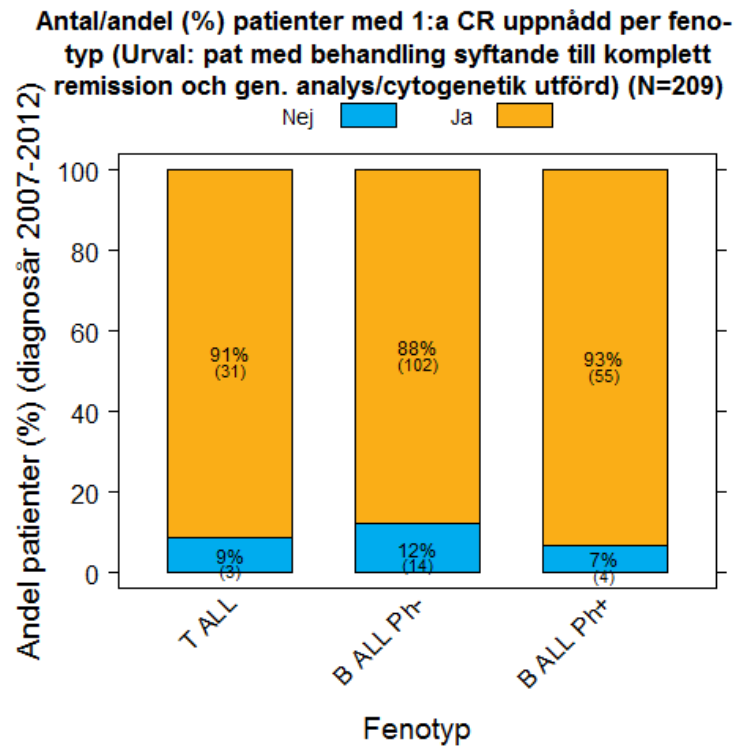


**Figur 11:** Kumulativ andel patienter med tid från datum för behandlingsstart till datum för 1:a CR

På behandlingsformuläret finns frågan om sviktterapi har givits före uppnådd 1:a CR. För 94 % (237) av de behandlade patienterna har svar regist-

rerats och 3 % (8) av dessa har Ja på frågan och datum för sviktterapi. Av patienterna med uppnådd 1:a CR har 2 % (4) datum för sviktterapi.

93 % av patienterna med Ph+ B-ALL har uppnått 1:a CR, 88 % av patienter med Ph- B-ALL och 91 % med T-ALL (Figur 12). Endast patienter med behandling syftande till CR och genetisk analys utförd finns med i figuren.



**Figur 12:** Har 1:a CR uppnåtts? per fenotyp för behandlade patienter med genetisk analys utförd och behandling syftande till CR vid diagnos

## 8.2 Minimal residual disease (MRD)

95 % (239) av de behandlade patienterna har registrerat svar på frågan om specifik profil för MRD-analys har identifierats med flödescytometri och följts under primärbehandlingen. Antal/ andel patienter med Ja/ Nej per åldersgrupp visas i Tabell 20.

**Tabell 20:** Antal/ andel (%) patienter med registrerat svar på frågan: Har specifik profil för MRD-analys identifierats med flödescytometri och följts under primärbehandling?

Ålder/MRD	Nej	Ja	Totalt
<45 år	10 (10)	93 (90)	103 (100)
45-60 år	7 (15)	41 (85)	48 (100)
>60 år	54 (61)	34 (39)	88 (100)
Totalt	71 (30)	168 (70)	239 (100)

## 8.3 Stamcellstransplantation

På frågan om möjlighet till allogen stamcellstransplantation övervägts? finns registrerade svar för alla utom en av de behandlade patienterna och för 41 % är svaret Ja. För patienter 60 år eller yngre har 53 % svar Ja och motsvarande andel för patienter över 60 år är 19 % (Tabell 21).

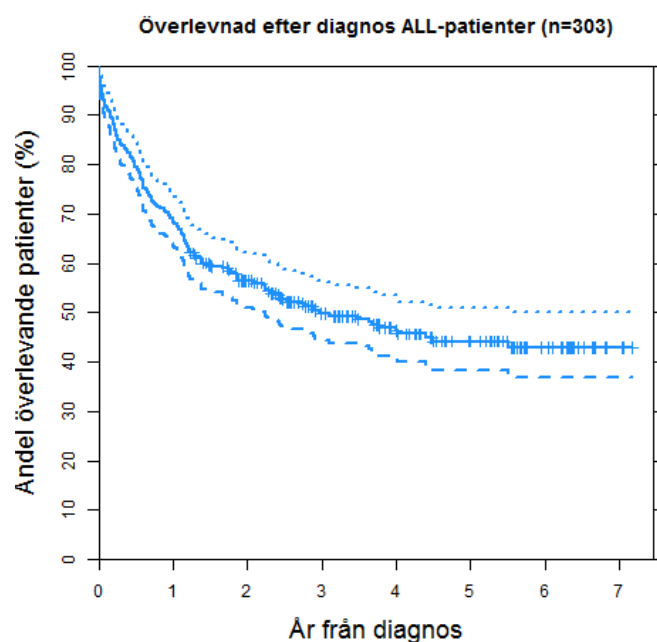
**Tabell 21:** Antal/ andel (%) patienter med registrerat svar om möjlighet till allogen SCT övervägts

Ålder/SCT	Nej	Ja	Totalt
<45	54 (48)	58 (52)	112 (100)
45-60	22 (45)	27 (55)	49 (100)
>60	72 (81)	17 (19)	89 (100)
Totalt	148 (59)	102 (41)	250 (100)

För de patienter där SCT övervägts har 98 % (100) intention registrerad; 90 % med intentionen **Som del i primärterapi** och 10 % **Efter återfall eller som (del av) sviktterapi**.

## 9 Vitaldata

Vitaldata för ALL är uttagna under mars månad år 2014 och finns för alla de 303 diagnostiserade patienterna. Medianuppföljning, vid tidpunkt för insamlandet av vitaldata, för icke avlidna patienter är 3.8 år och överlevnaden 3 år efter diagnos är 50 % (Figur 13).



**Figur 13:** Överlevnadskurva med 95 %-igt konfidensintervall

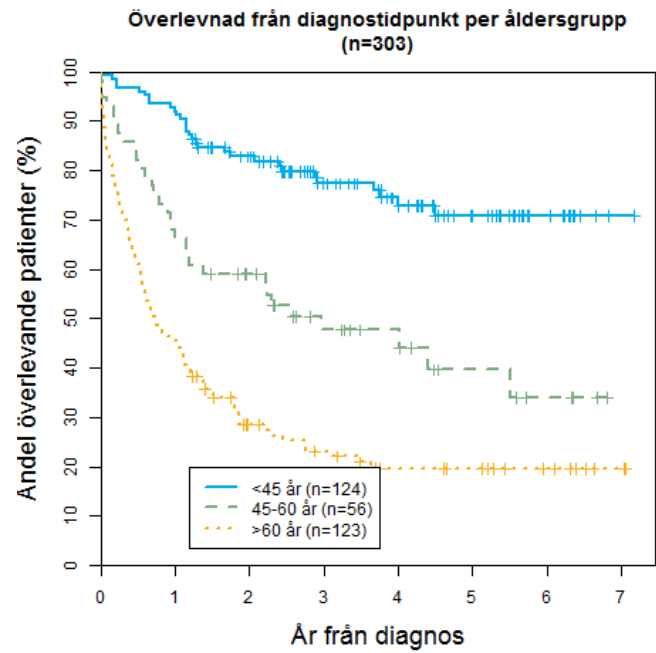
3-års överlevanden per tidskohort och åldersgrupp visas i Tabell 22.

**Tabell 22:** Antal patienter och 3-års överlevnaden (%) per årtalskohort och åldersgrupp

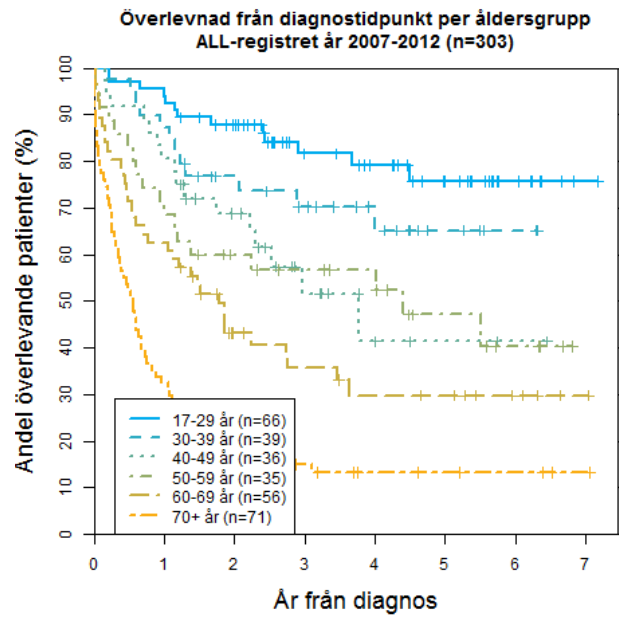
Årtal/ Åldersgrupp	1997-2001	2002-2006	2007-2012
<45 år	96 (51 %)	81 (59.5 %)	124 (77 %)
45-60 år	59 (32 %)	55 (41 %)	56 (48 %)
>60 år	93 (8 %)	88 (15 %)	123 (23 %)
Totalt	248 (30 %)	224 (37 %)	303 (50 %)

Patienter i de yngsta åldersgrupperna har bättre överlevnad än de äldre (Figur 14- 15). Ingen skillnad i överlevnad har visats vid jämförelse av undergrupper av ALL (Figur 16 och 18), Ph-status (Figur 20) och riskgrupper

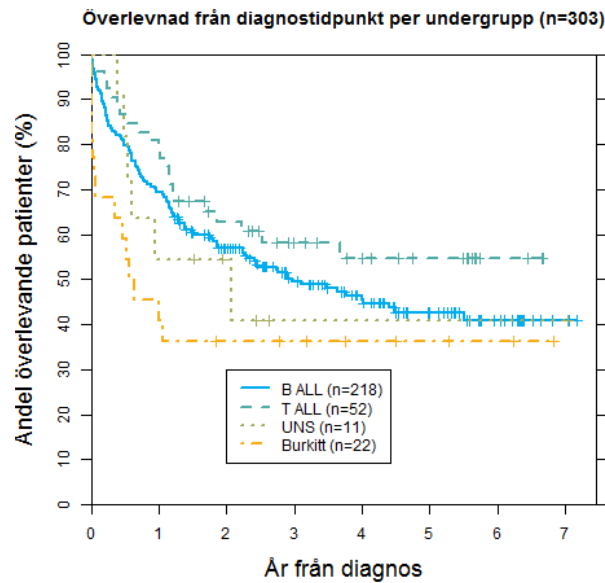
(Figur 19) .



**Figur 14:** Överlevnadskurvor för åldersgrupperna <45, 45-60 och >60 år

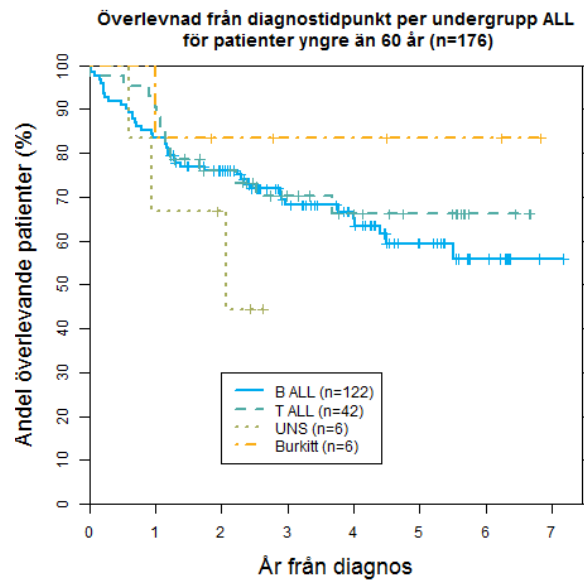


Figur 15: Överlevnadskurvor per åldersgrupper

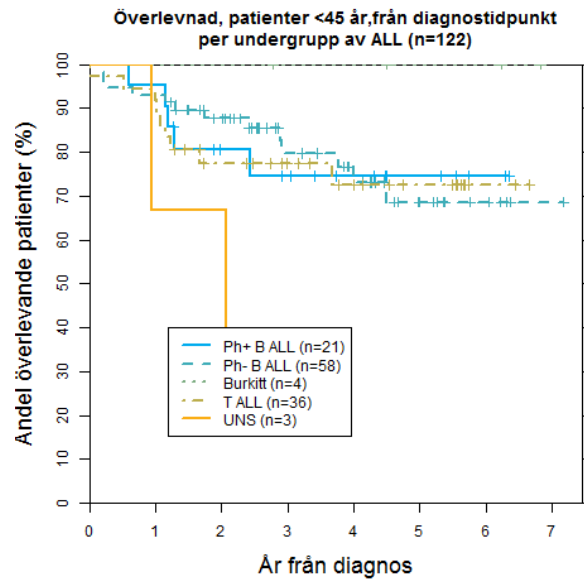


Figur 16: Överlevnadskurvor efter undergrupp av ALL

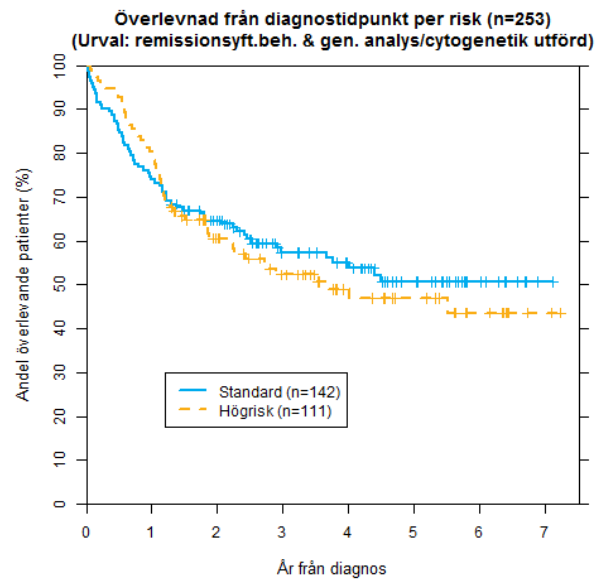




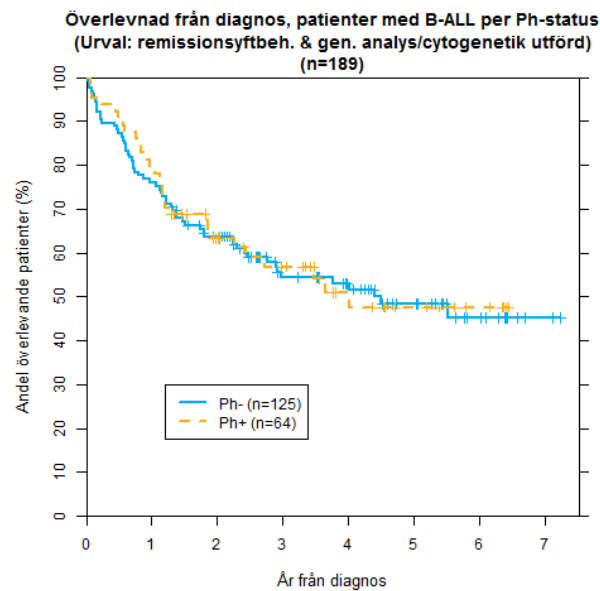
**Figur 17:** Överlevnadskurvor efter undergrupp av ALL för patienter yngre än 60 år



**Figur 18:** Överlevnadskurvor per undergrupp av ALL för patienter yngre än 45 år



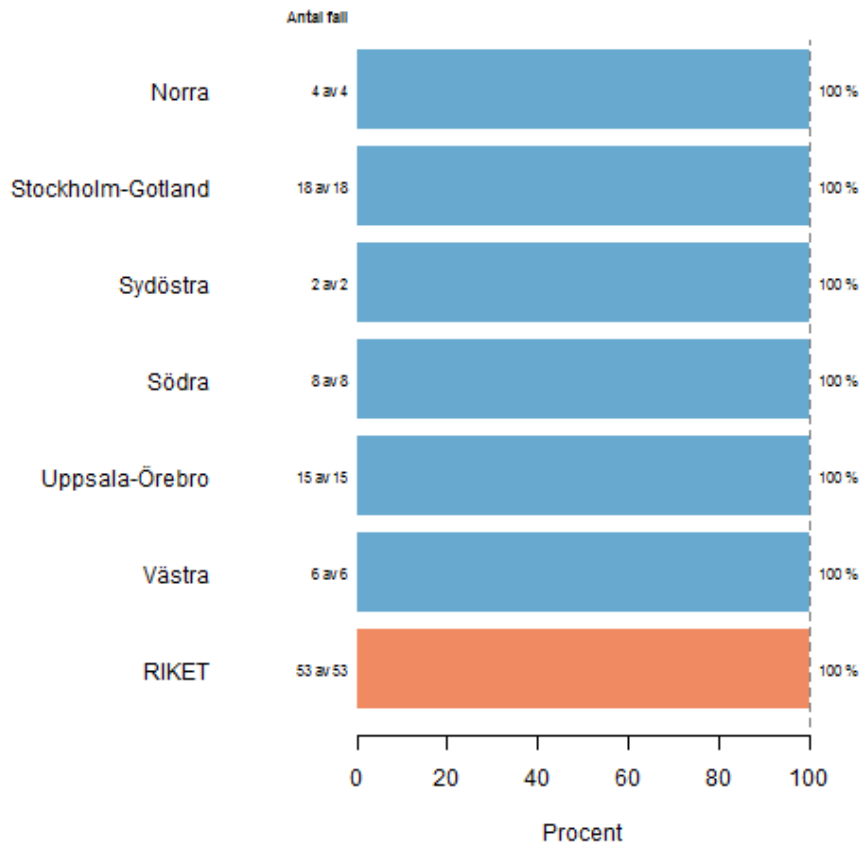
**Figur 19:** Överlevnadskurvor för ALL-patienter med riskstratifiering efter LPK och cytogenetik



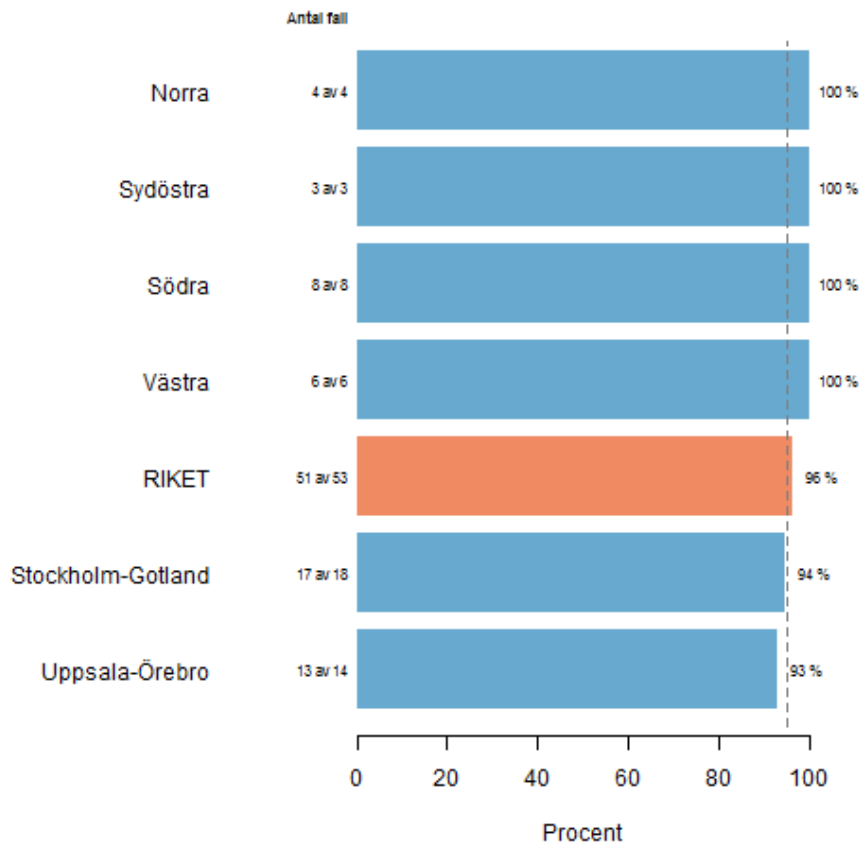
**Figur 20:** Överlevnadskurvor för patienter med B-ALL uppdelat på Ph-status

## 10 Målindikatorer

61 patienter med ALL har diagnos år 2012 och 54 har kurativ behandlingstention där en patient saknar uppgift om cytogenetisk analys. Totalt har 53 av dessa 53 cytogenetisk analys vid diagnos rapporterad.



**Figur 21:** ALL diagnosår 2012: Andel patienter med kurativ behandlingstention med cytogenetisk analys vid diagnos. Målvärde 100%



**Figur 22:** ALL diagnosår 2012: Andel patienter med kurativ behandlingsintention som överlever 30 dagar efter diagnos. Målvärde 95%

## 11 Sammanfattning

### Täckningsgrad:

Täckningsgraden gentemot cancerregistret är hög, 98 %. Andelen rapporterade fall följer väl storleken på befolkningen i de olika regionerna. Däremot skiljer sig medianåldern från 46-60 år. ALL är en sällsynt sjukdom och antalet fall per region är under den rapporterade 6-årsperioden 27-73. De små talen och skillnaden i ålder där det senare är starkt kopplat till prognos gör att behandlingsresultat mellan de olika regionerna än så länge inte kan värderas.

### Undersökning vid diagnos:

Diagnos baseras på immunfenotypning och detta är utfört hos 97 % av patienterna. Liksom i föregående rapport ses den högsta andelen av Burkitt-leukemi i de äldsta åldersgrupperna. Detta är förhållandevis okänt och troligen ett uttryck för att ett populationsbaserat material krävs för påvisandet. Cytogenetisk undersökning är en förutsättning för riskvärdering och val av behandling och därmed obligat när remissionssyftande behandling planeras. Hos 90 % av patienterna är genetisk analys utförd och hos 88 % planeras remissionssyftande behandling.

### Behandling:

ALL är en livshotande sjukdom och behandling bör initieras snarast om inte komplicerande faktorer föreligger. 72 % har startat behandling inom en vecka och 93 % inom 2 veckor efter diagnos. För patienter med högt antal blaster i blod eller annan stor tumörbörda kan behandling med kortison i kombination med en mindre dos cellgift ges, så kallad förfas, för att stabilisera sjukdomen. I rapporteringen har hittills inte funnits möjlighet att ange behandling med förfas och för att förtydliga hur initieringen av behandlingen sker kommer registreringen att utökas med datum för förfas respektive induktionsbehandling. En hög andel av patienterna, 88 % uppnår komplett remission (CR). Upprepade kurer kan ges innan behandlingssvikt bedöms föreligga vilket förklarar variationen i tid till första CR.

### Överlevnad:

Tiden från start av registrering kan indelas i två 5-års och en 6-årskohort varav de två första kohorterna finns i det tidigare NRALV - registret. Någon signifikant skillnad i överlevnad mellan dessa kan inte påvisas. Vid jämförelse med den tredje kohorten ses en fortsatt trend till förbättrade resultat men signifikansberäkning kan inte utföras då data inte ligger i samma databas. Någon skillnad i överlevnad mellan de olika undergrupperna av ALL och hög- respektive standardrisk kan inte ses. Behandling av ALL har genomgått flera förändringar under sista decenniet och bidragande till den positiva

resultatutvecklingen bedöms införandet av behandling med tyrosinkinashämmare för Ph+ B-ALL samt behandling enligt barnprotokoll för vuxna upp till 45 års ålder vara. Uppdelningen i hög- respektive standardrisk tar bara hänsyn till cytogenetisk riskgrupp och antalet vita blodkroppar vid diagnos. De senaste åren har minimal residual disease (MRD) fått en dominerande betydelse för riskvärdering och behandlingsstrategi. Registrets MRD-registrering har inte varit tillräcklig för att kunna användas i riskstratifieringen. Avsaknaden i skillnad av överlevnad mellan hög- och standardrisk beror till stor del på den förbättrade behandlingen av Ph+ ALL men med nuvarande stratifiering torde en del av de som klassas som standardrisk egentligen vara högrisk. Resultaten för äldre med ALL visar inte samma positiva utveckling och begränsande är att de behandlingsintensiva program som idag används hos de yngre inte är genomförbara i äldre åldersgrupper.

Kvalitetsindikatorer som registreras från 2012:

Andel patienter med kurativ behandlingsindikation och genomförd cytogenetisk analys vid diagnos. Målvärde 100 %. Andel patienter med kurativ behandlingsindikation som överlever 30 dagar efter diagnos. Målvärde 95 %. För båda indikatorerna uppnåddes målvärdet 2012.

Pågående arbete:

En revidering av ingående variabler pågår. Registret kommer bland annat att kompletteras med datum för initiering av förfas respektive induktionsbehandling för värdering av tid från diagnos till behandlingsstart. Uppgifter om i vilken omfattning planerad behandling kunnat genomföras, orsak till behandlingsavbrott och komorbiditet liksom förbättrad registrering av MRD förväntas ge väsentlig information som kan bidra till fortsatt utveckling av ALL-behandling. Ett angeläget projekt är att slå samman det tidigare NRALV - registret för 1997-2006 med nuvarande register i en gemensam databas.

Under detta år startar registrering av patientupplevda data (Patient Reported Outcome Measures -PROM) och patientnöjdhet (Patient Reported Experience Measures -PREM). Registreringen kommer att genomföras både för patienter med ALL och AML. Patienterna ombes via brevfrågan att vid tre tillfällen, 6 månader samt 2 och 4 år efter diagnos besvara enkätformulär via en dataportal. Frågorna utgörs dels av etablerade mätinstrument för livskvalitet (QLQ-30), depressionssymptom (PHQ-9), patientnöjdhet (Nationell enkät för patienter inom cancervården) dels frågor som berör socioekonomisk situation samt sexuell och reproduktiv hälsa.

För närvarande pågår utvärdering av behandling av äldre samt undersökning för att bestämma risken att utveckla ALL hos patienter med annan tidigare malignitet.

## 12 Publikationer

Kozłowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, Karlsson K, Markuszewska-Kuczynska A, Tomaszewska-Toporska B, Smedmyr B, Hallböök H. High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica*. 2012 Sep;97(9):1414-21. doi: 10.3324/haematol.2012.057851. Epub 2012 Apr 17.

Kozłowski P, Aström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, Karlsson K, Markuszewska-Kuczynska A, Tomaszewska-Toporska B, Smedmyr B, Rose-Marie A, Hallböök H. High relapse rate of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated with Hyper-CVAD chemotherapy in Sweden. *Eur J Haematol*. 2014 Jan 20. doi: 10.1111/ejh.12269. [Epub ahead of print]