

**Akut
Leukæmi
Gruppen**

Årsrapport 2007

1. Indholdsfortegnelse

1.	Indholdsfortegnelse.....	2
2.	Konklusioner og anbefalinger	3
3.	Deltagere i udarbejdelsen af årsrapport 2007	5
4.	Baggrund.....	6
4.1.	Forudsætninger og afgrænsning	6
5.	Baggrund for registreringen	7
5.1.	Dataindsamling og metode.....	7
6.	Diagnose og klassifikation.	9
7.	Prognostiske variable	10
8.	Behandlingsstrategier og effekt ved AML.....	11
9.	Organiseringen af behandlingen i Danmark	14
10.	Indikatorer for akut leukæmi.....	15
10.1.	Resultatindikatorer.....	15
10.2.	Procesindikatorer	17
11.	Resultatindikatorer.....	18
11.1.	Indikator 1: Oversigt over antal nye registrerede tilfælde ..	18
11.2.	Indikator 2-3:Behandlingsstrategi: kurativ kontra palliativ.	25
11.3.	Indikator 4 og 5: Tidlig mortalitet.	28
11.3.1.	30-dages mortalitet.	28
11.3.2.	90-dages mortalitet.	36
11.3.3.	180-dages mortalitet.....	43
11.4.	Indikator 7 og 8: Behandlingseffekt.	50
11.5.	Indikator 10: Progressionsfri overlevelse (3 og 5 år)	54
11.6.	Indikator 11: Overlevelse (3 år og 5 år)	54
11.7.	Indikator 12: Dødsårsager.	60
12.	Procesindikatorer	64
12.1.	Indikator 13: Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato.....	64
12.2.	Indikator 15: Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH undersøgelse.....	68
13.	Sammenfatning og fremtidsplan	69
14.	Figurliste	70
15.	Tabelliste	72

2. Konklusioner og anbefalinger

Årsrapporten viser, at den registrering, der foretages af akut leukæmi i Danmark, kan anvendes til nationale valide opgørelser af behandlingsresultaterne.

Behandlingsresultaterne ved akut myeloid leukæmi (AML) i Danmark er på internationalt niveau.

Der er variation - men ingen sikker forskel - mellem de 5 centre, der behandler akut leukæmi. Forskelle i visitationspraksis og registrering giver forskellige forudsætninger for centrene.

Behandlingsoplægget er afhængigt af alder. Der er 92 % af patienterne under 60 år, 71 % af patienterne mellem 61 og 70 år og 20 % af patienterne over 70 år der tilbydes en potentiel kurativ behandling

Der ses en kraftig intensivering i behandlingen i perioden 2005-2006 sammenlignet med 2000-2004. I aldersgruppen 61 til 70 år er andelen af patienter, der tilbydes kurativ behandling, steget fra 67 til 82 %.

30-dages mortaliteten under 18 % på landsplan, 90-dages mortaliteten er 33 % og 180-dages mortaliteten er 46 %.

Performance status på diagnose-tidspunktet er en meget vigtig parameter for behandlingsresultatet.

Antallet af sekundære leukæmier på 26,2 % er meget højt vurderet i international sammenhæng. Det er sandsynligvis tale om fund, der skyldes den omhyggelige registrering af forudgående hæmatologiske lidelser (især myelodysplastisk syndrom), og dermed også registrering af en efterfølgende AML som sekundær. Der er siden sidste årsrapport igangsat et forsk-

ningsprojekt, der skal resultere i en detaljeret beskrivelse af de sekundære akutte leukæmier.

Akut leukæmidatabasen giver et overblik over behandlingsintensjonen for danske patienter. Det muliggør også en opgørelse, der baserer sig på det oprindelige behandlingssigte, uafhængigt af om det kunne gennemføres (intention to treat), hvilket er det bedste grundlag for at lave sammenligninger af behandlingseffektivitet.

Analysen har igen givet nye oplysninger, og dermed givet os inspiration til yderligere samarbejde i fremtiden.

Gruppens anbefalinger er:

At den prospektive rapportering effektiviseres, så den er ens på alle afdelinger. Der mangler fortsat registrering af nogle tilfælde af AML hos ældre patienter, hvilket bør bringes i orden.

Der er fortsat behov for at få foretaget indrapportering af oplysninger om allogene transplantationer, og der er mulighed for at få centrale oplysninger, som kan lægges direkte ind i databasen.

WHO klassifikationen er nu taget i brug i databasen, men bør også indføres i Lands Patient Registeret, så der er mulighed for validering af data i begge registre.

Vi opfordrer til at fastholde og udbygge rekrutteringen af patienter til protokolleret behandling.

Ligeledes anbefales det at samarbejdet omkring nationale retningslinier udvides, så der udover protokolleret behandling også beskrives anden behandling og diagnostik samt opfølgning.

Det bør overvejes om der ved overlevelses-opgørelser kan anvendes statistiske analyser, der tager højde for forskelle centrene imellem, især hvad angår patienternes aldersfordeling, komorbiditet mv.

Vi anbefaler at der foretages en central validering af databasens registrering af deltagelse i protokoller (AML 15), når protokollen er slut (1. januar 2009).

Samt at der foretages en opgørelse i MRC AML 15 regi, hvor de danske patienter sammenlignes med det øvrige materiale.

3. Deltagere i udarbejdelsen af årsrapport 2007

Ledende overlæge, dr.med. Jørgen Schøler Kristensen

Overlæge, dr.med. Morten Krogh Jensen

Overlæge, Ph.D. Mette Skov Holm

Overlæge, Ph.D. Peter de Nully Brown

Professor, overlæge, dr.med. Hans Erik Johnsen

Overlæge, dr.med. Ove Juul Nielsen

Overlæge, dr.med. Jan Maxwell Nørgaard

Professor, overlæge, dr.med. Olav Jonas Bergmann

Statistiker Tobias Wirenfeldt Klausen

Overlæge Jan Utzon, Kompetencecenter Øst.

4. Baggrund

4.1. Forudsætninger og afgrænsning

Denne rapportering har som udgangspunkt, at den faglige standard og kvalitet på de hæmatologiske afdelinger er ens, idet personalet er uddannet ens og i et løbende tæt fagligt samarbejde på mange niveauer. Rapportens målsætning er således at identificere og analysere kvalitetsindikatorer, herunder de områder hvor der er forskelle, og forklare disse. I den forbindelse er det vigtigt at påpege, at analyse af registrerede kliniske data ikke er bedre end rapporteringens kvalitet.

Derfor kan det forventes, at de hyppigste forklaringer på forskelle mellem afdelinger er, at indregistreringen pga. afdelingernes regionale henvisningsmønstre sker efter selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet. Der er også demografiske forskelle mellem afdelingernes optagelsesområder.

Alle 5 centerafdelinger modtager næsten alle patienter fra eget optageområde. Rigshospitalet modtager desuden selekterede patienter fra Region Sjælland. Århus Sygehus modtager desuden enkelte patienter fra Region Syddanmark.

Det er derfor nødvendigt at tolke forskelle i data på denne baggrund, herunder at medianalderen for patienter på Rigshospitalet er 6 år lavere end i Århus, og 9 -11 år lavere end for patienter i Odense, Herlev og Ålborg. Dette har væsentlig betydning, når resultaterne skal vurderes.

5. Baggrund for registreringen

Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) arbejdede i 90'erne på etablering af en landsdækkende database for AML og i 1999 blev vedtægterne godkendt på generalforsamlingen.

Disse vedtægter kan findes på selskabets hjemmeside:

<http://www.hematology.dk/index.php?id=176,0,0,1,0,0>

Alle afdelinger i Danmark har tilsluttet sig etableringen af databasen (AL-DB) og dermed forpligtiget sig til at registrere data på alle nydiagnostiserede patienter.

Formuleringen af de faglige krav til databasens indhold og målsætning blev foretaget af forretningsudvalget.

Databasen var klar til drift november 1999 og blev påbegyndt 1. januar 2000. Målsætningen for databasen er at registrere danske akut myeloid leukæmi patienter, svarende til den estimerede incidens på ca. 4,8 pr. 100.000/år i DK – dvs. omkring 250 patienter per år. Registreringen af akut lymfatisk leukæmi (ALL) begyndte i 2006, men antallet af patienter på landsniveau (< 50 pr år) berettiger ikke til yderligere analyse på nuværende tidspunkt.

5.1. Dataindsamling og metode

Datagrundlag for analysen er alle rapporterede tilfælde af akut leukæmi i databasen på opgørelsestidspunktet. Akut leukæmi er en alvorlig sygdom, og patienterne vil være velregistreret i de centrale registre, cancerregisteret, landspatientregisteret og især patologiregisteret. I sidste årsrapport blev der foretaget et stort arbejde for at finde antallet af patienter der var rapporteret til cancerregisteret og/eller til patobank, men som ikke var registreret i databasen. Analysen viste, at det rapporterede datasæt kunne suppleres med yderligere 396 patienter, hvorfor alle afdelinger efterfølgende fik udleveret lister til opfølgende registrering på disse patienter. Alle

centerafdelinger har meldt tilbage at der er efterregistreret. Vi har således en sikker formodning at data grundlaget er rimeligt komplet. Skønnet er ca. 90 %. Vi vil fremover foretage årlige kontroller i forhold til det nu opdaterede cancerregister og patobank, og vi vil opføre dette regionalt.

Datakvaliteten er høj, idet indtastning foretages af kvalificeret personale og der er en del online validering i databasen. Der kan i forbindelse med igangværende analyse af de sekundære leukæmier foretages en validering af en denne del af datasættets kvalitet. Disse data vil foreligge som valideringsgrundlag til næste årsrapport.

I 2004 påbegyndte DHS en proces mod én platform for de hæmatologiske databaser med mulighed for "on line" indtastning. Siden sommeren 2005 har de hæmatologiske databaser været tilknyttet Kompetencecenter Øst. Arbejdet var forventet afsluttet i efteråret 2005, men både etablering, og især datakonvertering tog noget længere tid end forventet og har først været færdig i sommeren 2006. Der eksisterer nu en landsdækkende database, som kan udnyttes til de initiale vurderinger af kvalitetsindikatorer, med henblik på at få valide mål for patientbehandlingen af AML i Danmark.

AML er en klonal sygdom karakteriseret ved et øget antal umodne myeloide celler i knoglemarven og blodet, hvilket ofte resulterer i en utilstrækkelig hæmopoiese med granulocytopeni, trombocytopeni og/eller anæmi.

I Danmark forekommer som tidligere anført ca. 250 nye tilfælde pr. år. Medianalderen på diagnosetidspunktet er 66 år, og incidensen øges med alderen til 15 per 100.000 hos voksne ældre end 65 år. Indtil 1970'erne blev diagnosen stillet på basis af histopatologisk analyse af marv og blod. Det bedste estimat for fem års overlevelsen var i denne periode mindre end 10 %. Gennem de sidste dekader er der sket forbedringer mht. diagnostisk klassifikation og prognosevurdering, og der er udviklet nye behandlingsstrategier og forbedret understøttende pleje, især forbedret antibiotikabehandling. Prognosen er – inden for de sidste 30 år - dog stort set kun blevet forbedret for patienter yngre end 60 år.

I det følgende gives en kort gennemgang af de aktuelle forbedringer i diagnostik, estimering af prognose og behandling, en udvikling som må formodes at forbedre patienternes chance for helbredelse. Disse forbedringer

er mange og kan kun vurderes samlet, hvilket gør vurdering af den enkelte faktor vanskelig.

Sygdomsspektret ved AML er heterogent. De objektive kliniske fund og de subjektive symptomer ved AML er komplekse, uspecifikke og mangeartede. Den typiske leukæmipatient præsenterer sig med træthed, blødningstendens, infektioner og feber pga. nedsat blodcelledannelse. Leukæmiske infiltrationer i forskellige væv kan resultere i hepatomegali, splenomegali, hudinfiltrater, forstørrede lymfeknuder, knoglesmerter, slimhindelæsioner og påvirkning af nervesystemet.

6. Diagnose og klassifikation.

Primær diagnostik er baseret på morfologisk identifikation af leukæmiske myeloblaster i præparationer fra blod eller knoglemarv farvet med klassiske metoder som f.eks. May-Grünwald-Giemsa. De leukæmiske celler er blaster med tydelige nukleoler og sparsomt cytoplasma, som oftest indeholder azurofile granula, og som kan have Auer legemer. Tilstedeværelsen af mere end 20 % leukæmiske blaster i et marvaspirat er diagnostisk for akut leukæmi. Imidlertid skal der foretages en række kritiske differentialdiagnostiske undersøgelser, inden behandling kan påbegyndes. Specielt skal man sikre sig, om det drejer sig om en ALL eller akut promyelocyt-leukæmi (APL), idet de behandlingsmæssige strategier varierer betydeligt afhængig heraf. Samtidig skal den morfologiske og cytogenetiske AML-subtype defineres iht den gældende WHO-klassifikation og oftest også iht French-American-British (FAB)-klassifikationen.

Kombinationen af morfologi, liniespecificitet og cytogenetiske abnormiteter omfatter i dag det diagnostiske spektrum, som tillader sikker diagnostik og prognostisk vurdering, inklusiv identifikation af unikke markører til brug ved monitorering af restsygdom i behandlingsforløbet.

Erhvervede cytogenetiske forandringer er årsagen til den kliniske heterogenitet. De specifikke genetiske læsioner - som er erkendt ved AML - tillader grupperinger, som forudsiger behandlingsrespons og chancen for helbredelse. Dette sandsynliggør, at de biologiske mekanismer, som er påvirket af disse onkogener, har direkte indflydelse på effekten af kemoterapi

via varierende grader af resistensmekanismer. En forståelse af disse patogenetiske mekanismer vil derfor med stor sandsynlighed kunne føre til udvikling af ny antileukæmisk behandling.

Dette er bedst illustreret ved den store behandlingsmæssige succes ved brug af differentieringsinducerende medikamenter som all-trans-retinol syre, der interfererer med kimære proteiner, der kodes fra translokationen t(15;17) associeret med APL (FAB-type M3).

Generelt set vil karyotyping af knoglemarvsceller fra patienter med AML udvise ovenstående relative fordeling af cytogenetiske variationer. Parallelt hermed er der identificeret andre translokationer, som bidrager til prognostiseringen. Disse involverer gener, som koder for DNA-bindende transskriptionsfaktorer eller andre regulerende komponenter af det transkriptionelle kompleks. De resulterende fusionsproteiner interfererer med de normale funktioner og aktiviteter den maligne proces.

Både t(8;21) og inv(16)/t(16;16) involverer protoonkogenet AML1, som koder for en DNA bindende subunit af AML1-CBFbeta, en transkriptionsfaktor, som regulerer en række gener af afgørende betydning for normal hæmopoiese.

Det er vigtigt at gøre sig klart, at den leukæmiske transformering er en mangeartet trinvis proces, og at abnormiteterne eller translokationerne beskrevet oven for ikke i sig selv resulterer i den maligne leukæmiske sygdom. Der kræves tilsyneladende flere koopererende genetiske abnormiteter i flertrins processer, som for de fleste synes ukendte. Den manglende viden omfatter yderligere det forhold, at kun halvdelen af patienterne har kendte translokationer, og at de tilgrundliggende genetiske abnormiteter mangler at blive identificeret hos resten. Utvivlsomt vil den bioteknologiske udvikling give os ny viden herom.

7. Prognostiske variable

Yderligere et antal kliniske og biologiske variable afspejler sygdommens heterogenitet, og forudsiger effekten af behandlingen. Negative variable omfatter stigende alder, nedsat performancestatus på diagnosetidspunktet, transformering fra tidligere blodsygdom eller baggrund i tidligere kemote-

rapi, et højt leukocyttal, et højt LDH og bestemte leukæmiske immunfænotyper. Hertil kommer, at de cytogenetiske abnormiteter, som anført ovenfor, indeholder de vigtigste prognostiske informationer i dag.

Patienterne kan således ud fra de prognostiske variable karakteriseres ved god, intermediær eller dårlig prognose.

God prognose er karakteriseret ved veldefinerede cytogenetiske forandringer, som ses hos op til 10-30 % af patienter yngre end 60 år. De omfatter leukæmiske blaster med forandringerne t(15;17), t(8;21) eller inv(16). Disse findes hyppigst hos unge og forudsiger, at chancen for komplet remission er omkring 85 % med en relapsrisiko på 30-40 %.

Dårlig prognose er karakteriseret af andre veldefinerede cytogenetiske forandringer. De omfatter leukæmiske blaster, hvor karyotypen involverer mere end 2 kromosomer, monosomier af kromosom #5 eller #7, deletion af den lange arm på kromosom #5 (del5q) eller lange arm af kromosom #3. Disse forandringer ses hyppigst hos ældre patienter og hos patienter med sekundær leukæmi, men kan også ses hos unge, og overlevelseschancen er af størrelsen 10-20 % efter 5 års observationstid. Denne patientgruppe udgør en stor behandlingsmæssig udfordring i den kliniske hverdag, idet ingen aktuelle behandlingstilbud – inklusiv knoglemarvs-transplantation – er med tilfredsstillende effekt.

8. Behandlingsstrategier og effekt ved AML

Kemoterapiens æra begyndte i 1940erne med brug af kvælstofsennepsgas og antifolater i leukæmibehandlingen. Udviklingen af kemoterapeutika udviklede sig langsomt i de efterfølgende 50 år uden de større gennembrud udover kombinationsbehandlinger og højdosis kemoterapi og transplantation. Imidlertid har den sidste dekades bioteknologiske udvikling resulteret i nye principper med biologisk målrettede lægemidler.

Behandling af AML patienter er en trinvis proces, hvor det første mål er at opnå komplet remission og dermed kontrol med sygdommen for derefter at fortsætte behandlingen i forsøg på at undgå tilbagefald. Remission defineres morfologisk ved tilstedeværelsen af mindre end 5% myeloblaster i knoglemarvsaspirat samtidig med normalisering af antallet af blodceller.

Følsomme metoder, som nu er tilgængelige, kan sandsynligvis beskrive remissionsstatus mere nøjagtigt, men er endnu ikke fuldgældigt klinisk valideret. Den konventionelle behandling inddeles i 2 faser: induktions- og postremissionsbehandling.

Induktionsbehandling:

I mere end 30 år har daunorubicin (eller idarubicin) og cytarabin været fundamentet i den initiale behandling, som medfører remission hos 50-80 % af patienter yngre end 60 år og hos mindre end 50 % hos ældre patienter.

Postremissionsbehandling:

Efter opnået remission er yderligere intensiv behandling en absolut nødvendighed for at undgå relaps. Der eksisterer 3 behandlingsstrategier for yngre patienter 1) allogen knoglemarvstransplantation med HLA-identisk stamcelledonor, 2) autolog stamcelletransplantation eller 3) intensifikationsbehandling.

1. Allogen transplantation (standard eller mini-allogen) er den mest effektive behandling, som resulterer i reduceret relapsrisiko, og som kan kurere 40-60 % af patienterne. Denne behandling er begrænset til at omfatte patienter op til 55 år. Der foreligger ikke regelrette randomiserede studier, som dokumenterer effekten, men sammenligning af patienter med og uden allogen donor taler til fordel for behandlingen, dog ikke til lavrisikopatienter (se endvidere de nationale rekommandationer udarbejdet af DHS' transplantationsudvalg, <http://www.hematology.dk/index.php?id=184,277,0,0,1,0>).

Resultater har antydnet, at fordelene ved allogen transplantation ikke er tilstede for patienter i den fordelagtige prognosegruppe, hvorfor der i øjeblikket er enighed om, at allogen transplantation ikke er første valg som postremissionsbehandling, men kan bruges efter relaps hos denne patientgruppe.

2. Autolog transplantation har været brugt især i Europa, idet flere enkeltcenterundersøgelser antyder overlevelseschancer på mellem 45 og 55 %. I multicenterstudier er der dokumentation for forlængelse af sygdomsfri overlevelse uden effekt på den totale overlevelse. Anvendes særdeles sjældent i Danmark.

3. Det er vist at kemoterapi som postremissionsbehandling skal omfatte mindst en kur med højdosis cytarabin, men der er stadig mangel på nye behandlingsmuligheder ved AML, især med det mål at øge chancen for helbredelse for alle prognosegrupper. Utvivlsomt vil de bioteknologiske landvindinger resultere i nye lægemidler, som hurtigt skal afprøves i kliniske forsøg. I den mellemliggende periode er den mest rationelle strategi at påbegynde induktionsbehandling hos patienter i god almenstilstand og at fortsætte postremissionsbehandlingen, hvis der opnås en tilfredsstillende remissionsstatus uden komplicerende bivirkninger. Alle patienter bør indgå i kliniske undersøgelser af nye behandlingsprincipper. Disse studier skal gøre brug af monitorering af minimal restsygdom, bl.a. kvantiteret med PCR baserede teknikker.

9. Organiseringen af behandlingen i Danmark

Behandlingen er en lands- landsdelsopgave som beskrevet i Sundhedsstyrelsens redegørelse herom - <http://www.sst.dk/publ/Publ2002/Specialeplanlaegning/index.html>.

Det betyder i praksis, at alle, der skal modtage intensiv behandling, henvises til ét af de 5 hæmatologiske centre:

Hæmatologisk afdeling L, Rigshospitalet

Hæmatologisk afdeling L, Herlev Hospital

Hæmatologisk afdeling X, Odense Universitetshospital

Hæmatologisk afdeling R, Aarhus Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Patienter, hvor det ikke er muligt at gennemføre den intensive behandling – det drejer sig fortrinsvis om ældre – kan behandles på de decentrale hæmatologiske afdelinger.

Oversigt over afdelingerne findes på Dansk Hæmatologisk Selskabs hjemmeside: <http://www.hematology.dk/index.php?id=196,0,0,1,0,0>, som også anviser de enkelte centres hjemmesider.

Henvisningspraksis og dens betydning for data registreret

De nærliggende forklaringer på forskelle mellem afdelinger er, at indrapporteringen pga. afdelingernes regionale henvisningsmønstre sker efter selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet. Herudover er der åbenbare demografiske forskelle mellem afdelingernes optagelsesområder. Vi har tidligere forklaret, at ukritisk sammenligning mellem centerafdelinger ikke giver mening – jf. årsrapporten fra 2006, hvori selektionsproblematikken fremgik af opgørelserne baseret på registrene fra afdelingerne for patologisk anatomi. Det betyder, at databasens analyseresultater ikke ukritisk kan bruges til vurdering af kvaliteten af behandlingen, hvis målet er at afsløre forskelle i udvalgte kvalitetsindikatorer mellem centerafdelingerne.

10. Indikatorer for akut leukæmi

Indikatorerne er opdelt efter resultat- og procesindikatorer. Det har været gruppen magtpåliggende at have et stort antal indikatorer med i de første opgørelser. Der er således 12 resultatindikatorer og 4 procesindikatorer, over tid er det tanken at indsnævre antallet.

10.1. Resultatindikatorer

Tabel 1 Oversigt over resultatindikatorer

	Enhed	Indikator nummer	Tabel eller figur
Antal nye sygdomstilfælde	Total antal	1	
	Behandlet med kurativt sigte	2	
	Palliativt behandlet (% af total)	3	
Mortalitet \leq 1 måned efter iværksat cytostatisk behandling	Andel	4	

Mortalitet \leq 3 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.	Andel	5	
Mortalitet i komplet remission	Andel i %	6	Inkluderet i indikator 12
Antal patienter der opnåede komplet remission efter første induktionsbehandling	Andel i %	7	
Antal patienter som opnår komplet eller partiel remission på 1. linie behandlingen.	Andel i %	8	
Indlæggelsestid det første år, fra 1 indlæggelsesdag	Antal dage	9	Ikke medtaget da afhængig af LPR data og der er ikke synkroniserede data
Progressions fri overlevelse (3 og 5 år)	Overlevelseskurver	10	Kan ikke umiddelbart analyseres da relapsdata ikke er komplette
Overlevelse (3 og 5 år)	Overlevelseskurver	11	
Dødsårsag	Behandlingsrelateret død, Progressiv sygdom, anden dødsårsag	12	

10.2. Procesindikatorer

Tabel 2: Oversigt over procesindikatorer

	Enhed	Indikator nummer	Tabel eller Figur
Tidsrum fra diagnose til 1. behandlingsdato	Gennemsnitligt antal dage	13	
Patienter med diagnostisk cytogenetisk/fish specialundersøgelse	Andel i %	14	
Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol	Andel i %	15	Registreret siden 2006
Antal påbegyndte allogene transplantationsforløb	Andel i %	16	Afventer opdatering af oplysninger fra Rigshospitalet

11. Resultatindikatorer

11.1. Indikator 1: Oversigt over antal nye registrerede tilfælde

Antallet af nye AML-tilfælde registreret i databasen over en 7 års periode (2000 – 2006) er 1375 patienter. Den sande incidens af akut myeloid leukæmi i Danmark kendes ikke, men et meget kvalificeret estimat er 250 nye tilfælde pr. år (AL-DB årsrapport 2006). Internationale publikationer estimerer incidensen til 4,8 tilfælde pr. 100.000, og regionale, danske opgørelser har angivet incidenser på mellem 4 og 5 pr. 100.000. De til AL-DB indrapporterede 1375 tilfælde udgør således 80% af det formodede sande antal af nye AML-tilfælde.

Tabel 3 Fordeling af 1375 AML patienter opdelt på afdeling

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Rigshospitalet	34	32	25	47	50	49	51	288
Herlev	24	23	38	27	21	28	29	190
Odense	41	35	60	45	47	42	39	309
Århus	38	58	51	46	39	42	51	325
Ålborg	32	14	24	24	23	13	21	151
Øvrige	25	15	22	16	12	8	14	112
Total	194	177	220	205	192	182	205	1375

Tabel 4 ALL patienter, opdelt på afdeling 2005-6

	ALL	% ALL	AML	% AML	Total
Rigshospitalet	3	2.9	100	97.1	103
Herlev	5	8.1	57	91.9	62
Odense	0	0.0	81	100.0	81
Århus	17	15.5	93	84.5	110
Ålborg	5	12.8	34	87.2	39
Øvrige	1	4.3	22	95.7	23
Total	31	7.4	387	92.6	418

Regionale og lokale forskelle i henvisningspraksis til centerafdelingerne afspejles i forskelle i antal registrerede patienter, medianalderen og aldersfordelingen.

Tabel 5 Patientalder opdelt på afdelinger, samt median, nedre og øvre kvartiler

	Median	Nedre kvartil	Øvre kvartil
Rigshospitalet	58	45	68
Herlev	68	54	78
Odense	67	56	76
Århus	64	51	73
Ålborg	69	55	75
Øvrige	79	74	83
Total	66	54	76

Tabel 6 Fordeling af 1375 patienter på centerafdelinger, og øvrige opdelt efter behandlende afdeling. Data aldersopdelt ≤ 60, og > 60 år.

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
<= 60 år	Rigshospitalet	23	25	19	28	20	24	26	165
	Herlev	6	10	12	10	8	9	11	66
	Odense	16	13	20	9	15	11	14	98
	Århus	19	25	19	20	19	10	21	133
	Ålborg	9	7	8	9	5	6	4	48
	Øvrige	0	0	2	0	0	0	0	2
	Total	73	80	80	76	67	60	76	512
> 60 år	Rigshospitalet	11	7	6	19	30	25	25	123
	Herlev	18	13	26	17	13	19	18	124
	Odense	25	22	40	36	32	31	25	211
	Århus	19	33	32	26	20	32	30	192
	Ålborg	23	7	16	15	18	7	17	103
	Øvrige	25	15	20	16	12	8	14	110
	Total	121	97	140	129	125	122	129	863

Karakteristik af nye sygdomstilfælde

Median alder på diagnosetidspunktet er 66 år (variationsbredde 15-97 år). Gennemsnitsalderen er 63 år. Kønsfordelingen er med let overvægt af mænd: 56 % mod 44 % kvinder.

Ekstramedullær sygdom blev påvist hos 141 af 1375, svarende til 10.3 %. Heraf er det hyppigste sted huden (29 %), lymfeknuder (27%), milt (18

%), oralt (11 %), lever (9 %), CNS affektion (3 %), testes (2 %) og andet (11 %).

Andelen af sekundære leukæmier (sAML) er 26,2% for hele patientmaterialet. Andelen i gruppen af patienter under 60 år er 18,0 % (92/512), i gruppen mellem 60 og 70 år er der 35.1 % (113/323), og i gruppen over 70 år var der 28.7% (155/540).

Andelen af sAML er meget højt sammenlignet med internationale opgørelser. Det skyldes, at der er redegjort for størstedelen af AML tilfældene i Danmark, mens der internationalt oftest er tale om opgørelser på selekterede materialer. Langt størstedelen er sekundære leukæmier der opstår ved andre hæmatologiske sygdomme (primært myelodysplastiske syndromer og myeloproliferative sygdomme). Det fremgår tydeligt, at andelen af sAML varierer afdelingerne imellem, hvilket muligvis afspejler en underliggende skæv fordeling af ovennævnte disponerende hæmatologiske sygdomme.

Blastkriser, der er udviklet efter forudgående kronisk myeloid leukæmi, er ikke medregnet i opgørelsen, da de ikke er registeret i databasen.

Tabel 7 Fordelingen af patienter med sekundær AML på centerafdeling.

	Tidligere hæm. sygdom		Tidligere kemo		Tidligere strål.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Rigshospitalet	62	21.5	2	0.7	2	0.7	66	22.9
Herlev	64	33.7	6	3.2	2	1.1	72	37.9
Odense	81	26.3	5	1.6	3	1.0	89	28.9
Århus	66	20.3	5	1.5	2	0.6	73	22.5
Ålborg	28	18.8	2	1.3	1	0.7	31	20.8
Øvrige	27	24.1	0	0.0	2	1.8	29	25.9
Total	328	23.9	20	1.5	12	0.9	360	26.2

Tabel 8 Antal patienter med sekundær AML, opdelt efter alder

	Tidligere hæm. Sygdom		Tidligere kemo		Tidligere strål.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
- 60	80	15.7	10	2.0	2	0.4	92	18.0
61-70	101	31.4	8	2.5	4	1.2	113	35.1
71 -	147	27.2	2	0.4	6	1.1	155	28.7
Total	328	23.9	20	1.5	12	0.9	360	26.2

Der er betydelige forskelle i væsentlige tilgrundliggende overlevelsesvariable mellem de behandlende centre, hvilket er betinget af de tidligere beskrevne forskelle i visitationsmønstre. En tilfredsstillende sammenligning mellem behandlende centre vil kræve stratificering for disse variable, især alder, WHO performance, cytogenetik samt antallet af sekundære leukæ-

mier. Datagrundlaget er endnu for sparsomt til en så omfattende stratificering.

Tabel 9 Fordeling af aldersgrupper på afdelinger

	15-60	% 15-60	61-70	% 61-70	71-	% 71-
Rigshospitalet	165	57.3	76	26.4	47	16.3
Herlev	66	34.7	39	20.5	85	44.7
Odense	98	31.7	71	23.0	140	45.3
Århus	133	40.9	90	27.7	102	31.4
Ålborg	48	31.8	32	21.2	71	47.0
Øvrige	2	1.8	15	13.4	95	84.8
Total	512	37.2	323	23.5	540	39.3

Skævheden i gennemsnitsalderen afspejler selektion i rapporteringen og henvisningspraksis. Det fremgik allerede i årsrapport 2006, at der på nogle behandlende centre fortrinsvist er manglende registrering af de ældre patienter, mens andres centres manglende indberetninger er jævnt aldersmæssigt fordelt. Årsrapport 2006 fokuserede blandt andet på graden rapportering, og kompenserede for skævheder i henvisningen ved at medtage data fra andre registre på patienter der ikke var rapporteret.

Konklusionen er således, at der efter årsrapporten skal udføres et valideringsarbejde omfattende alle afdelinger. Der er udarbejdet oversigter, der gør det muligt for alle afdelinger at validere egne patienters data.

På den anden side er den meget imponerende datarapportering for patienterne ≤ 60 år grundlaget for de meget detaljerede analyser, der kan foretages på denne gruppe. Af de 1375 patienter i AL-DB er de 512 ≤ 60 år (37 %), mens 323 er mellem 61 og 70 år gamle på diagnosetidspunktet (24 %) og 540 (39%) er over 70 år. I internationale publikationer er der meget sjældent redegjort fyldestgørende for de ældre patienter med AML.

11.2. Indikator 2-3:Behandlingsstrategi: kurativ kontra palliativ.

Akut myeloid leukæmi kan behandles med intensiv kemoterapi, men hos ældre patienter og/eller patienter med konkurrerende sygdomme er det langt fra altid muligt at give potentiel kurativ behandling. Disse patienter tilbydes pallierende behandling med kemoterapi eller understøttende behandling, hvor der ikke indgår kemoterapi.

Ved rapporteringen til databasen angives der fra den behandlende afdeling det "primære behandlingssigte", enten med:

1. Kurativt sigte: som betyder, at målet med behandlingen er at opnå remission.
2. Palliativt sigte eller ingen kemoterapi: hvilket betyder, at behandlingen alene skal lindre patientens symptomer.

Akut leukæmidatabasen giver derfor mulighed for at skabe et overblik over behandlingsintensjonen for danske patienter. Det muliggør også en opgørelse, der baserer sig på det oprindelige behandlingssigte, uafhængigt af om det kunne gennemføres (intention to treat), hvilket er det bedste grundlag for at lave sammenligninger af behandlingseffektivitet.

Tabel 10 Kurativt intenderet primært behandlingssigte for 1375 patienter, opdelt efter center og årstal.

	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	155	82.9	32	17.1	44	65.7	23	34.3	199	78.3	55	21.7
Herlev	61	45.9	72	54.1	27	57.4	20	42.6	88	48.9	92	51.1
Odense	149	66.8	74	33.2	49	63.6	28	36.4	198	66.0	102	34.0
Århus	156	67.2	76	32.8	61	67.8	29	32.2	217	67.4	105	32.6
Ålborg	48	41.4	68	58.6	15	45.5	18	54.5	63	42.3	86	57.7
Øvrige	2	2.2	88	97.8	1	5.0	19	95.0	3	2.7	107	97.3
Total	571	58.2	410	41.8	197	59.0	137	41.0	768	58.4	547	41.6

Der er 60 patienter hvor behandlingssigte ikke er registreret.

Tabel 11 Kurativt intenderet behandling, 15-60 år, opdelt på årstal.

	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	106	92.2	9	7.8	29	93.5	2	6.5	135	92.5	11	7.5
Herlev	43	93.5	3	6.5	14	100.0	0	0.0	57	95.0	3	5.0
Odense	66	93.0	5	7.0	20	87.0	3	13.0	86	91.5	8	8.5
Århus	95	93.1	7	6.9	27	93.1	2	6.9	122	93.1	9	6.9
Ålborg	35	94.6	2	5.4	5	50.0	5	50.0	40	85.1	7	14.9
Øvrige	0	0.0	2	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100
Total	345	93.0	26	7.0	95	88.8	12	11.2	440	91.7	40	8.3

Tabel 12 Kurativt intenderet behandling, 61-70 år, opdelt på årstal.

	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	36	78.3	10	21.7	14	66.7	7	33.3	50	74.6	17	25.4
Herlev	13	46.4	15	53.6	9	90.0	1	10.0	22	57.9	16	42.1
Odense	43	91.5	4	8.5	19	90.5	2	9.5	62	91.2	6	8.8
Århus	45	72.6	17	27.4	26	96.3	1	3.7	71	79.8	18	20.2
Ålborg	8	36.4	14	63.6	6	66.7	3	33.3	14	45.2	17	54.8
Øvrige	0	0.0	12	100.0	1	33.3	2	66.7	1	6.7	14	93.3
Total	145	66.8	72	33.2	75	82.4	16	17.6	220	71.4	88	28.6

Tabel 13 Kurativt intenderet behandling, > 70 år, opdelt på årstal

	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	13	50.0	13	50.0	1	6.7	14	93.3	14	34.1	27	65.9
Herlev	5	8.5	54	91.5	4	17.4	19	82.6	9	11.0	73	89.0
Odense	40	38.1	65	61.9	10	30.3	23	69.7	50	36.2	88	63.8
Århus	16	23.5	52	76.5	8	23.5	26	76.5	24	23.5	78	76.5
Ålborg	5	8.8	52	91.2	4	28.6	10	71.4	9	12.7	62	87.3
Øvrige	2	2.6	74	97.4	0	0.0	17	100.0	2	2.2	91	97.8
Total	81	20.7	310	79.3	27	19.9	109	80.1	108	20.5	419	79.5

Som det ses er behandlingstilbuddet til patienter ≤ 60 år næsten altid kurativt (92 %)(tabel 11). Der er ikke nogen sikker forskel over de 7 års registrering. For patienter > 60 år er der større variation over tid (tabel 12).

Grundet manglende dataregistrering er tallet (39% kurativt behandlingstilbud) for de ældre patienter mere usikkert (tabel 13). Dette afspejler også en af de helt store udfordringer i behandlingen af AML, nemlig hvilket behandlingstilbud, der er det bedste til de ældre patienter. Dette spørgsmål er hovedområdet for den nye AML 16 protokol, som alle danske centerafdelinger har tilsluttet sig.

Tabel 11 viser det meget homogene behandlingstilbud, der gives til yngre patienter med akut leukæmi.

Hos ældre derimod er der tydelig afspejling af, hvilke patienter, der er registreret i AL-DB, og dermed hvilken visitationspraksis, der ligger til grund for den enkelte afdelings patientindtag. Det gør sammenligning af behandlingsresultaterne hos ældre særdeles vanskelig. En mere sufficient data-rapportering vil give et bedre grundlag.

11.3. Indikator 4 og 5: Tidlig mortalitet.

Tidlig procedurerelateret mortalitet.

AML behandles med gentagne intensive kemoterapikure , og konsekvensen heraf kan ses på flere målinger. Det fremgår især af den tidlige behandlingsrelaterede mortalitet henholdsvis 30, 90 og 180 dage efter behandlingsstart.

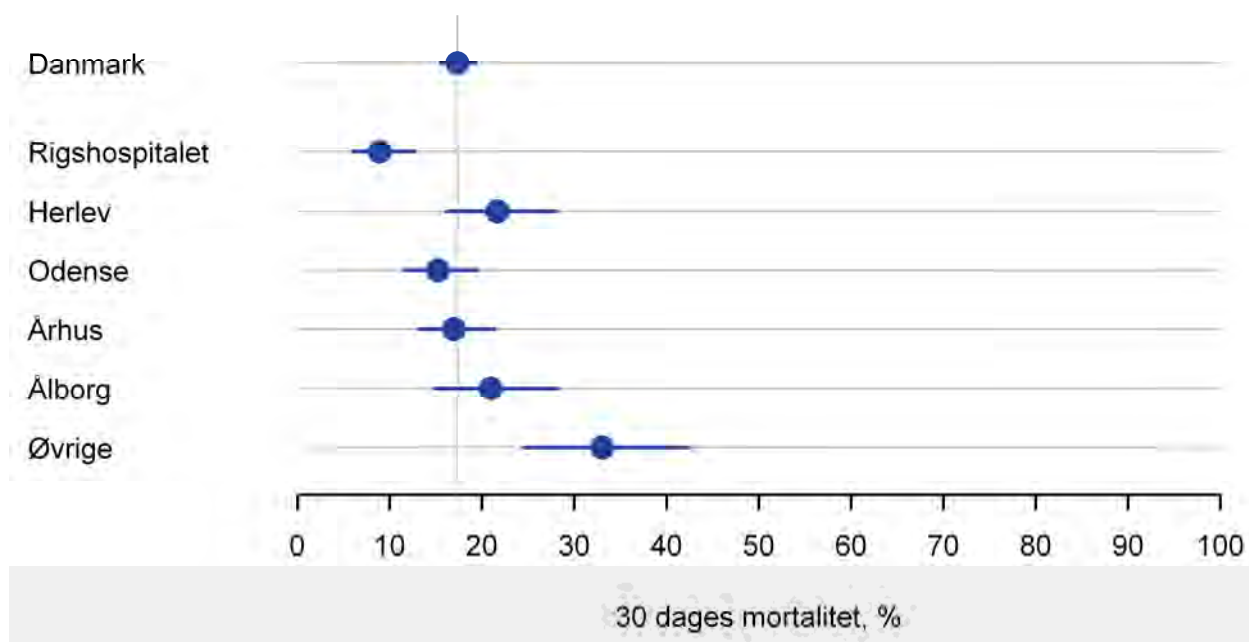
30-dages mortaliteten under 18 % på landsplan, 90-dages mortaliteten er 33 % og 180-dages mortaliteten er 46 %.

Yderligere er det af afgørende betydning at relatere mortaliteten til forskellige aldersgrupper, idet den behandlingsrelaterede mortalitet forventes at stige signifikant med stigende alder.

11.3.1. 30-dages mortalitet.

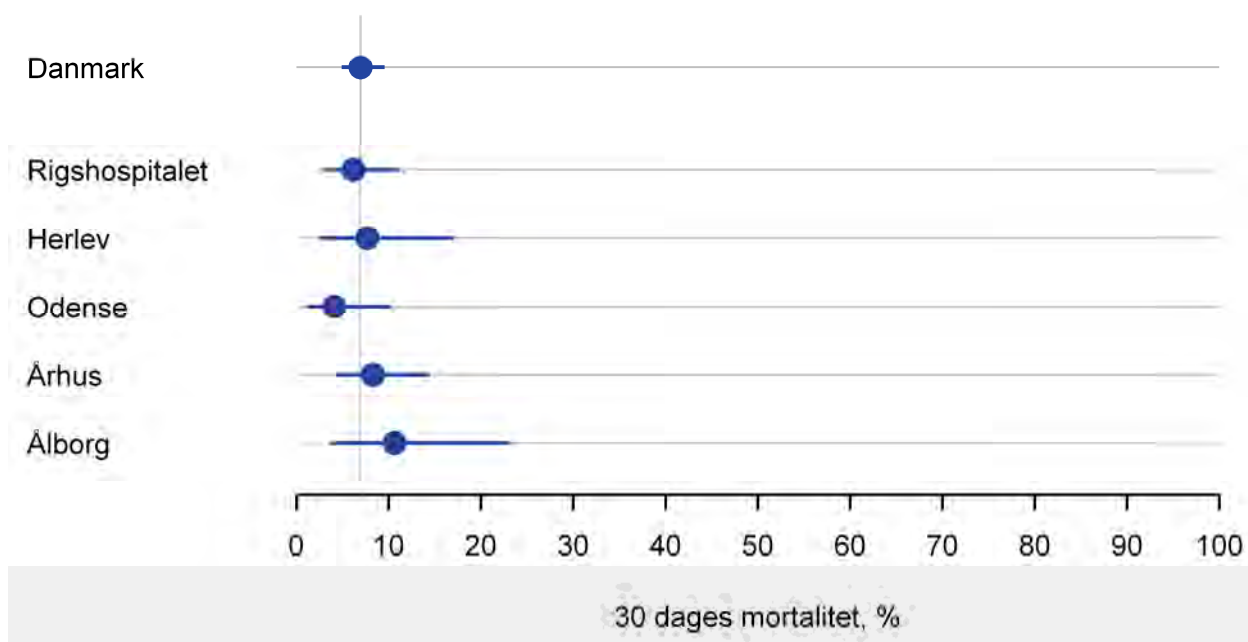
Den mediane 30-dages mortalitet for alle AML patienter i DK (uanset dødsårsag) er 18 %, og der er ikke nogen væsentlig variation mellem de hæmatologiske centre.

Figur 1 30-dages mortalitet, alle patienter



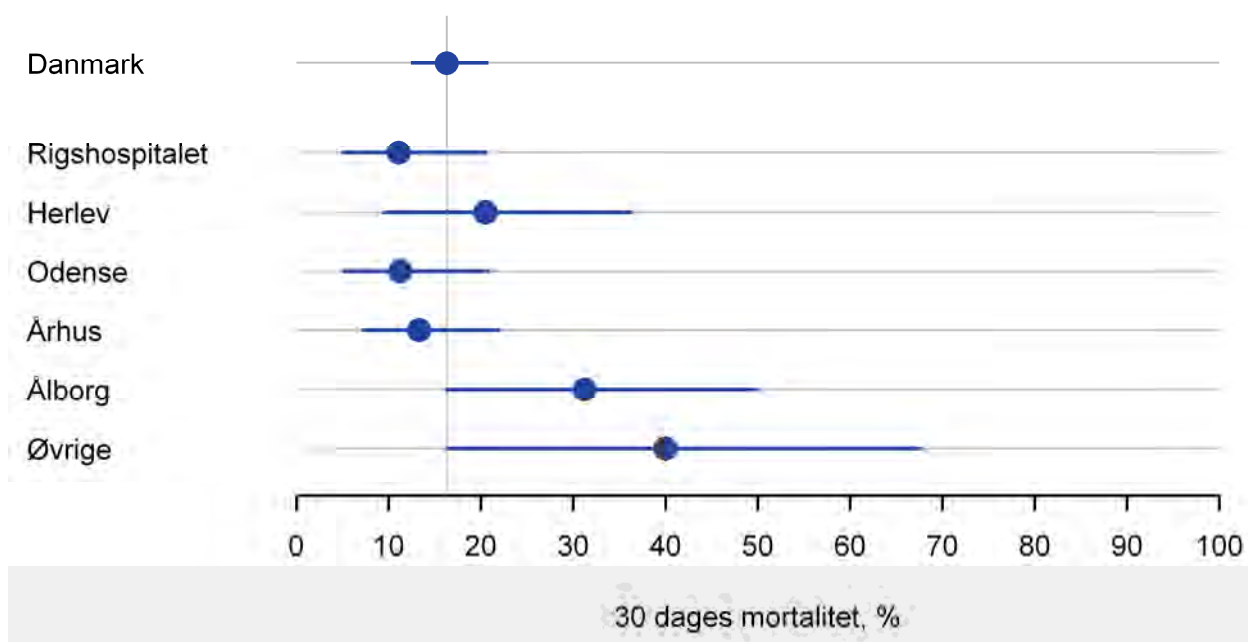
Hos yngre AML patienter (15-60 år) er 30-dages mortaliteten meget lav, ca. 8% for hele DK, og der er meget lille variation mellem centrene.

Figur 2 30-dages mortalitet, 15-60 år.

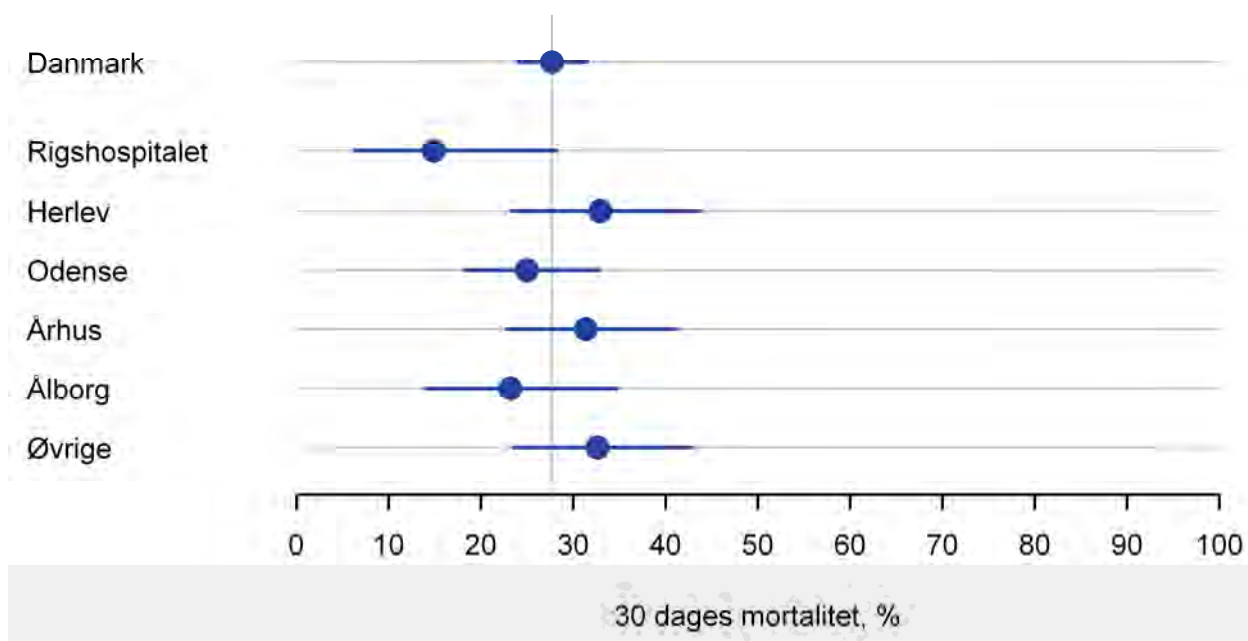


Der indtræder som ventet en kraftig stigning i 30-dages mortaliteten med stigende alder hhv. 17 % for aldersgruppen (61-70 år) og 28 % for aldersgruppen (> 70 år).

Figur 3 30-dages mortalitet, 61-70 år.



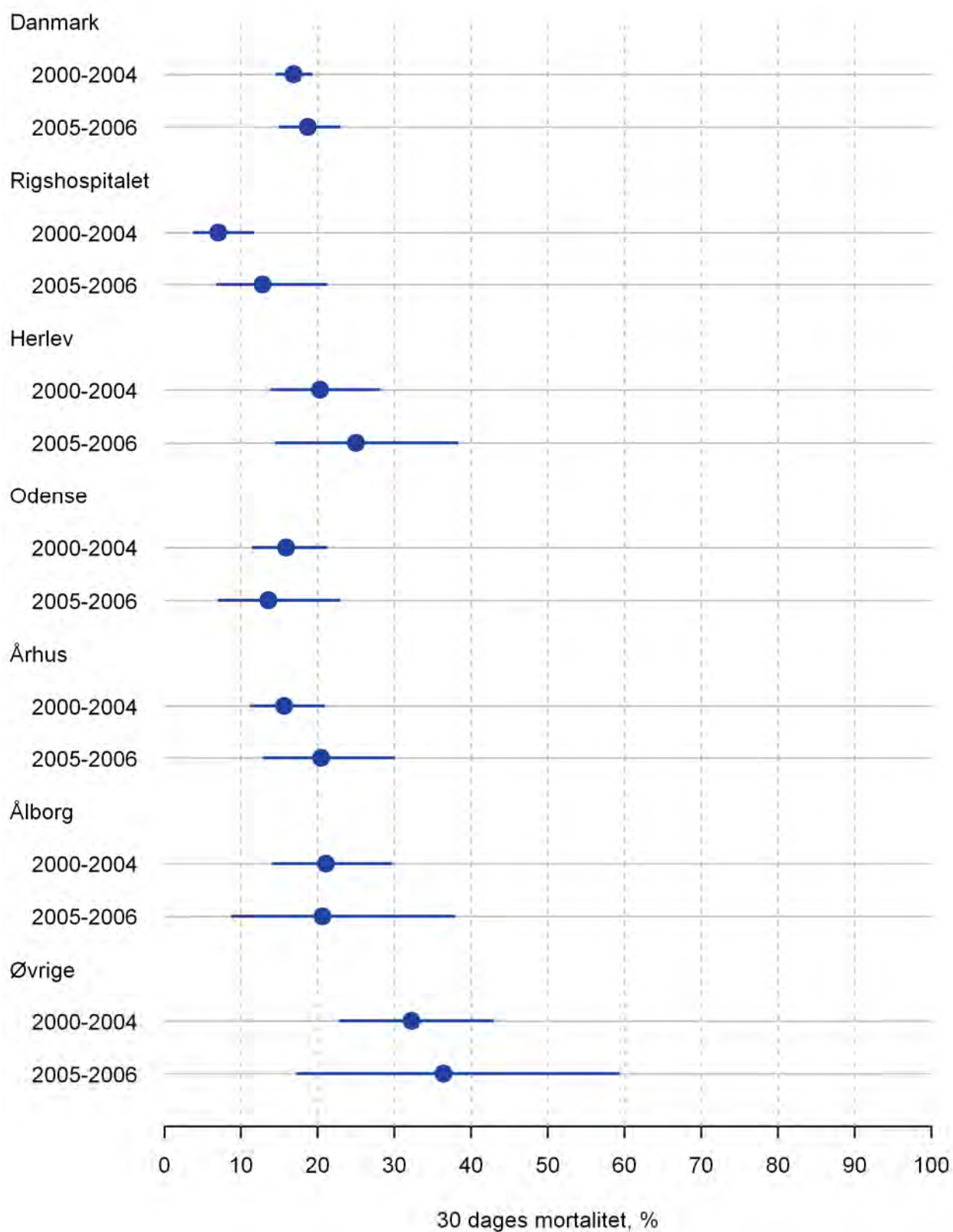
Figur 4 30-dages mortalitet, > 70 år.



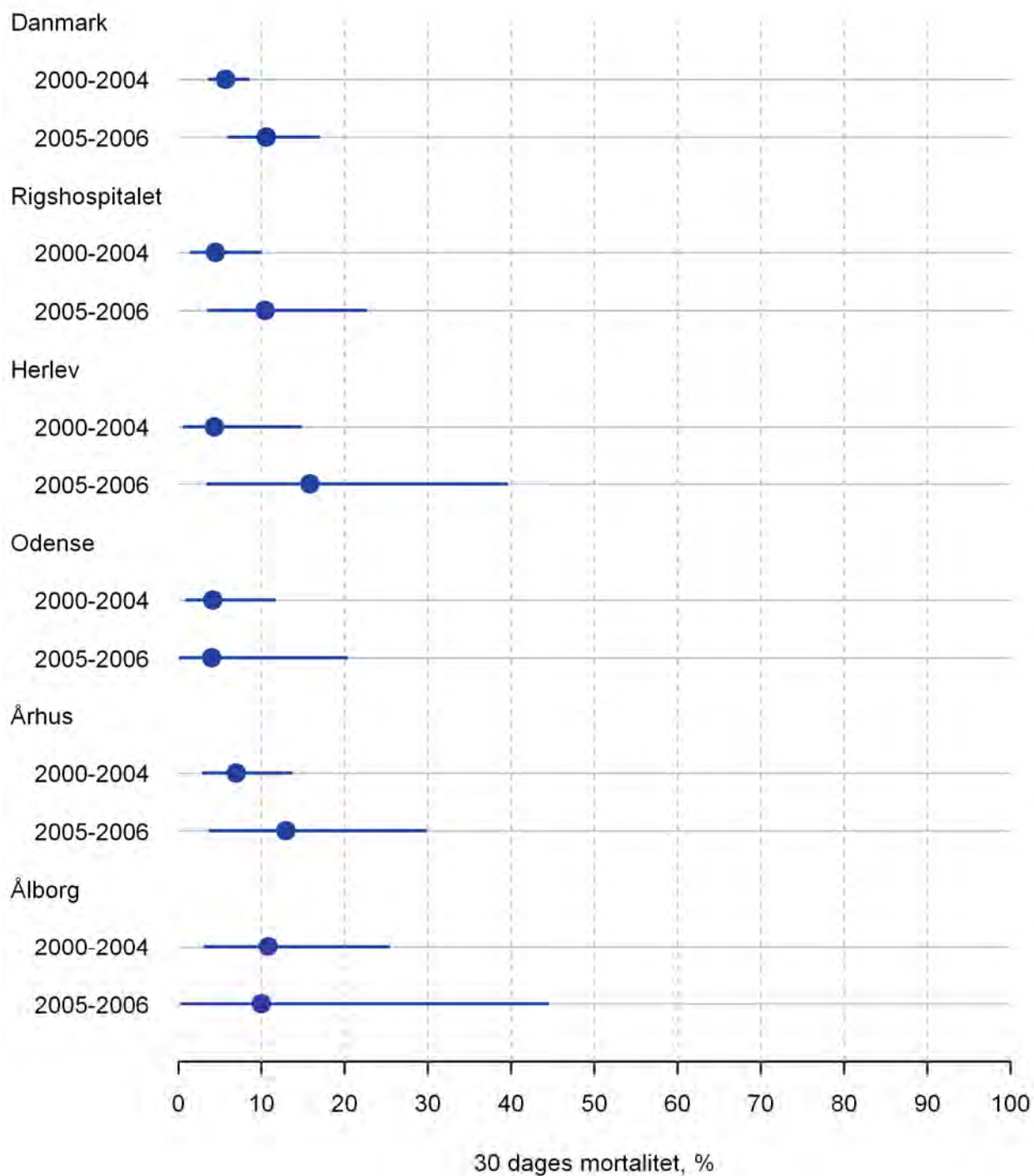
Der er en vis variation i mortaliteten centrene imellem, men denne variation kan tilskrives, at de gamle AML patienter repræsenterer en meget heterogen gruppe mht. komorbiditet og almen tilstand (Karnofsky score). Der foreligger også en vis geografisk selektion mht. til de ældre patienter, som henvises til centrene med henblik på intensiv terapi (dvs. en selektion af relativt velbevarede ældre patienter, som modtager center-behandling), og yderligere vil intensiteten af de valgte kemoterapiregimer også forventes at have stor indflydelse på den umiddelbare behandlingsrelaterede dødelighed.

Der synes ikke i de to undersøgte perioder hhv. (2000-2004) og (2005-2006) at være nogen signifikant udvikling i 30-dages mortaliteten for alle patienter i alle aldersgrupper.

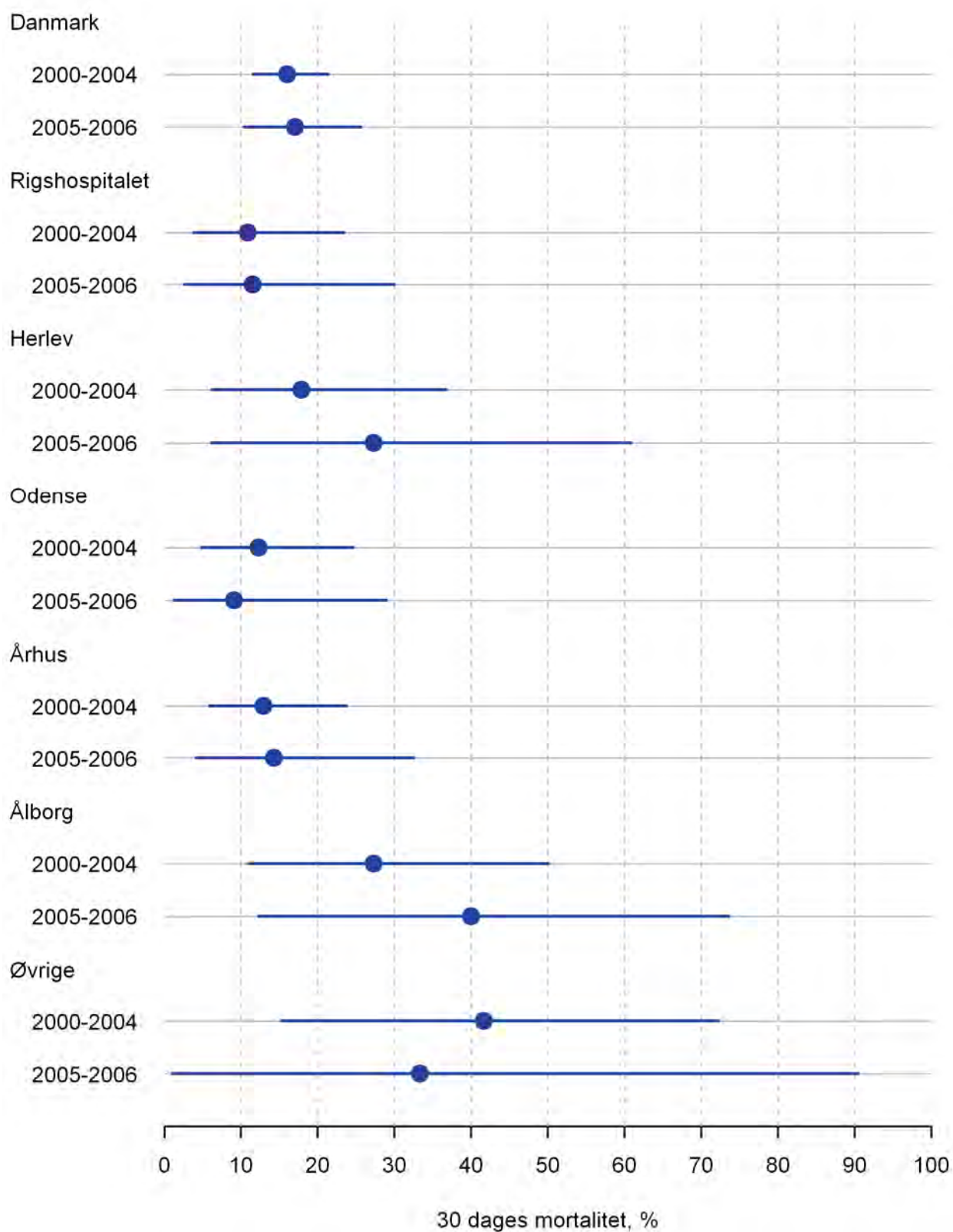
Figur 5 30-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal



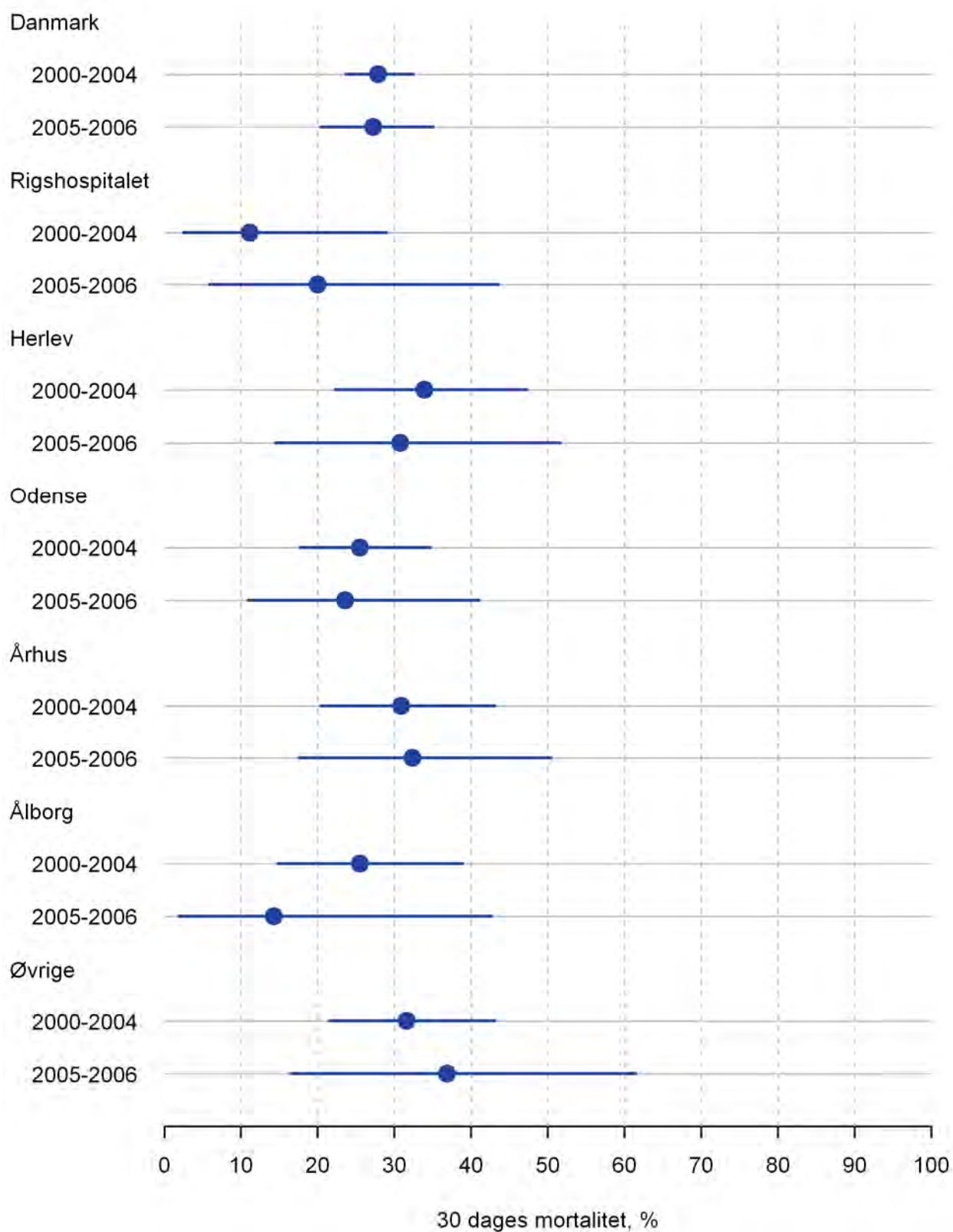
Figur 6 30-dages mortalitet, 15-60 år, opdelt på årstal



Figur 7 30-dages mortalitet, 61 - 70 år, opdelt på årstal



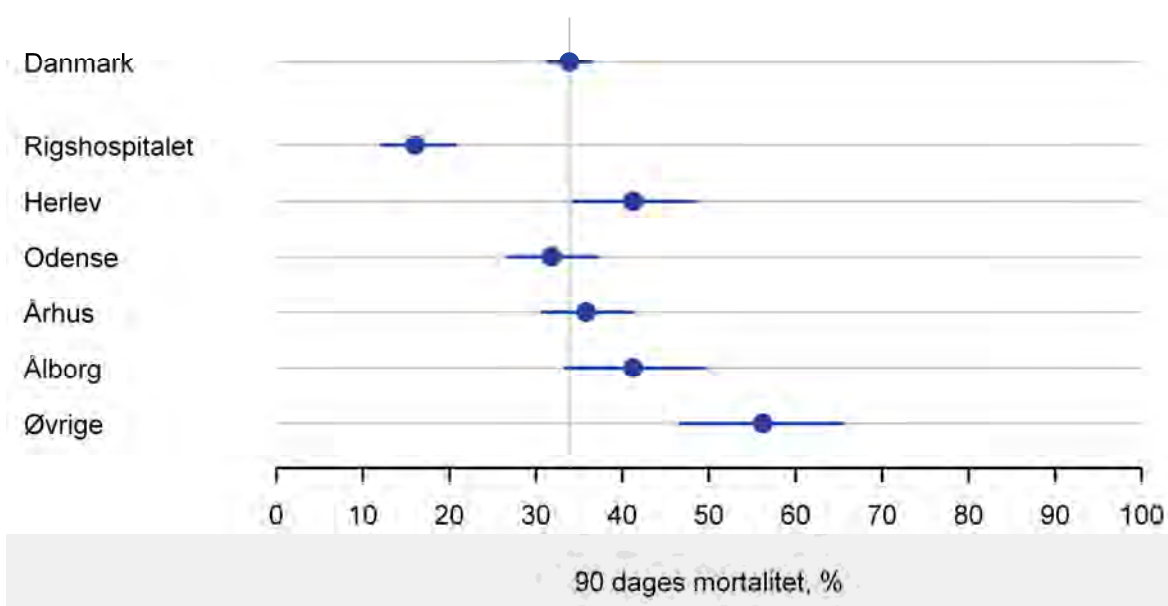
Figur 8 30-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal



11.3.2. 90-dages mortalitet.

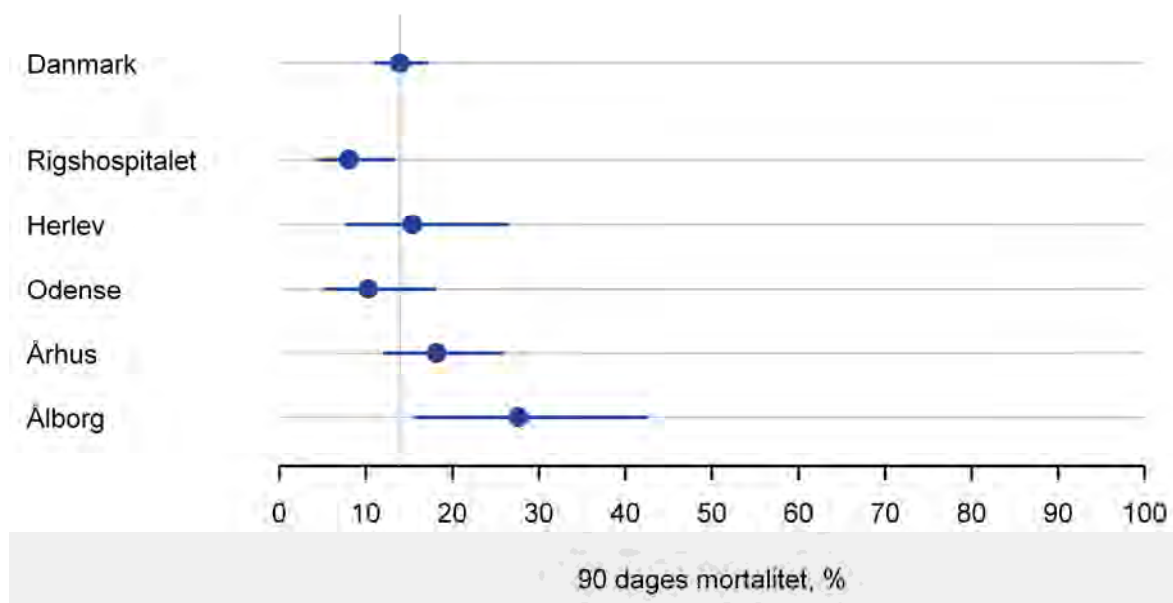
Tilsvarende mønstre, som er beskrevet for 30-dages mortaliteten, genfindes i værdierne for 90-dages mortaliteten. Den samlede 90-dages mortalitet er 33 % for alle patienter svarende til ca. en fordobling af mortaliteten fra de 18 % 30-dages mortalitet. Forskelle i aldersfordelingerne mellem centrenes patientpopulationer forklarer de observerede forskelle. Forskelle i aldersfordelingen mellem centre fremgår af tabel 5. Andelen af patienter < 60 år i forhold til alle rapporterede patienter pr centerafdeling er 57 % på Rigshospitalet, 34 % på Herlev, 31 % på Odense, 40 % i Århus og 31 % i Ålborg. Patientpopulationens sammensætning gør således umiddelbar sammenlignelig vanskelig.

Figur 9 90-dages mortalitet, alle patienter

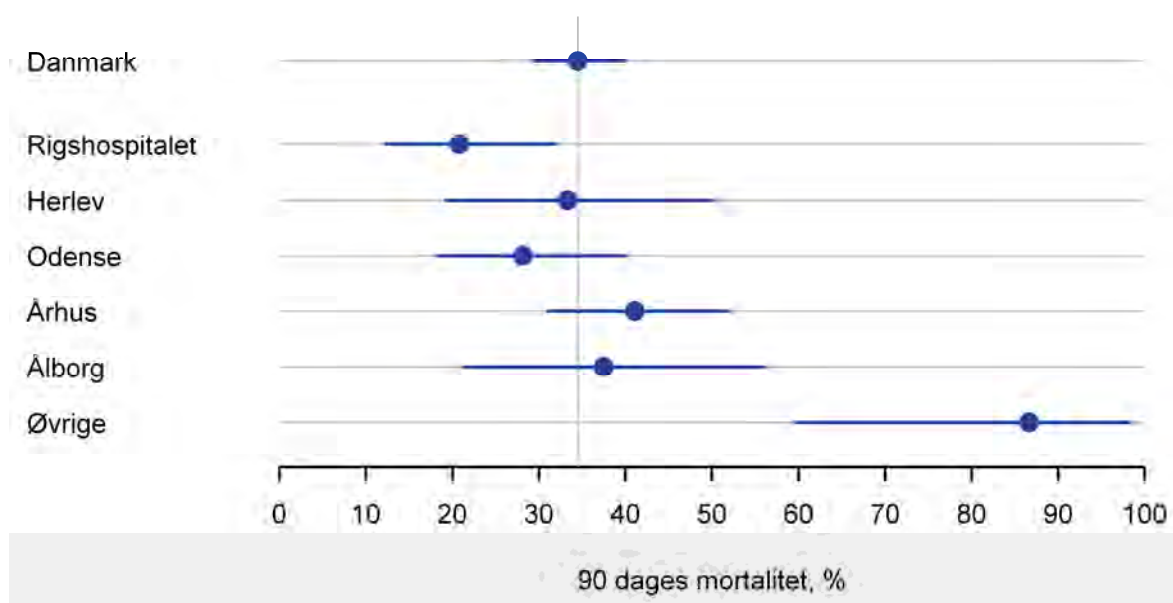


Denne stigning gør sig særligt gældende hos patienter over 70 år (28 til 52 %), mens der kun er en lille øgning i mortaliteten hos de unge <60 år: (8 til 13 %).

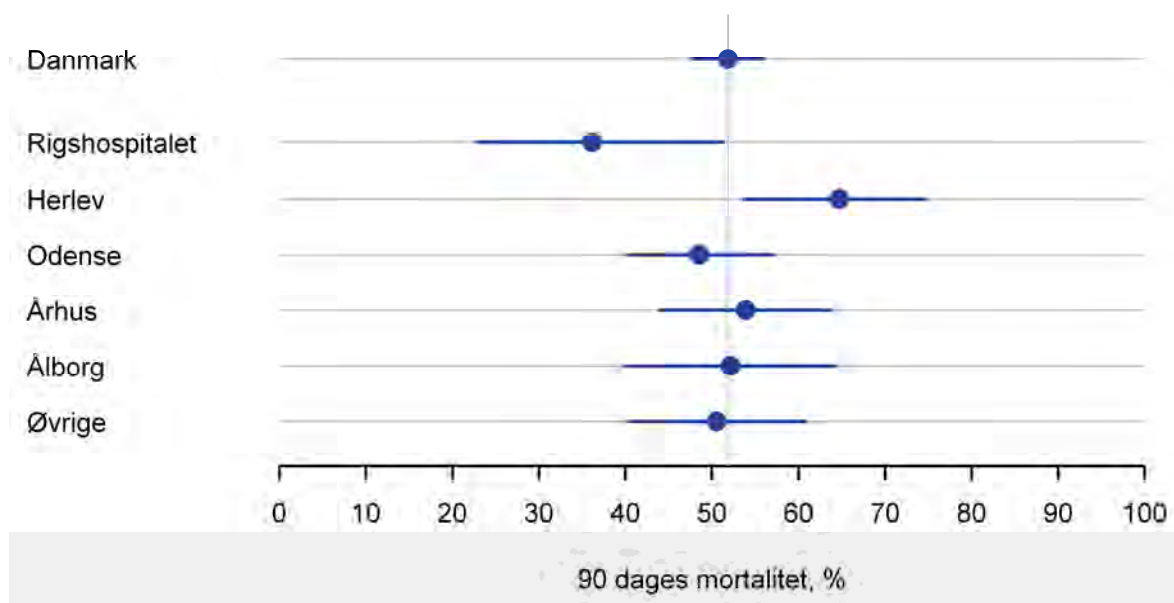
Figur 10 90-dages mortalitet, patienter 15-60 år



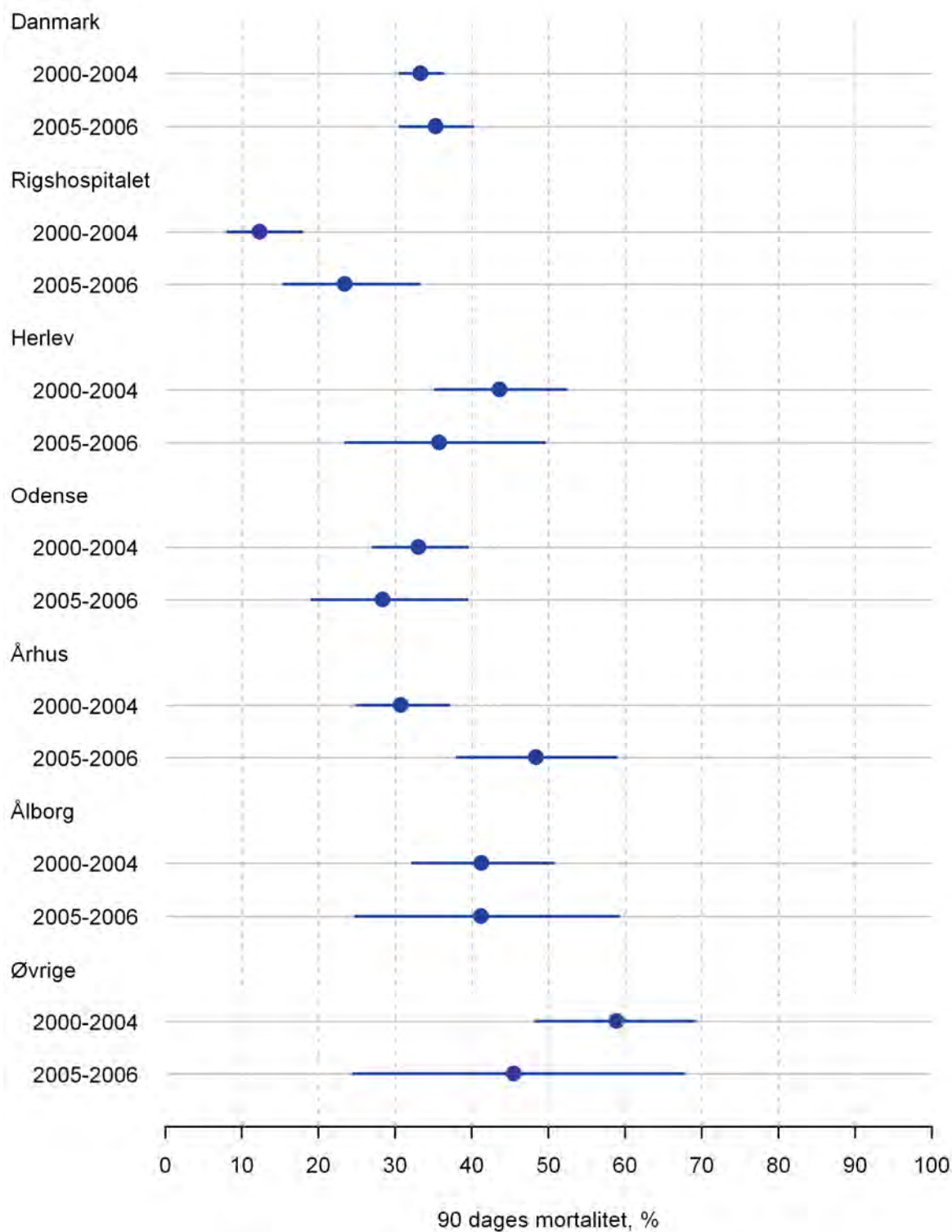
Figur 11 90-dages mortalitet, patienter 61 – 70 år.



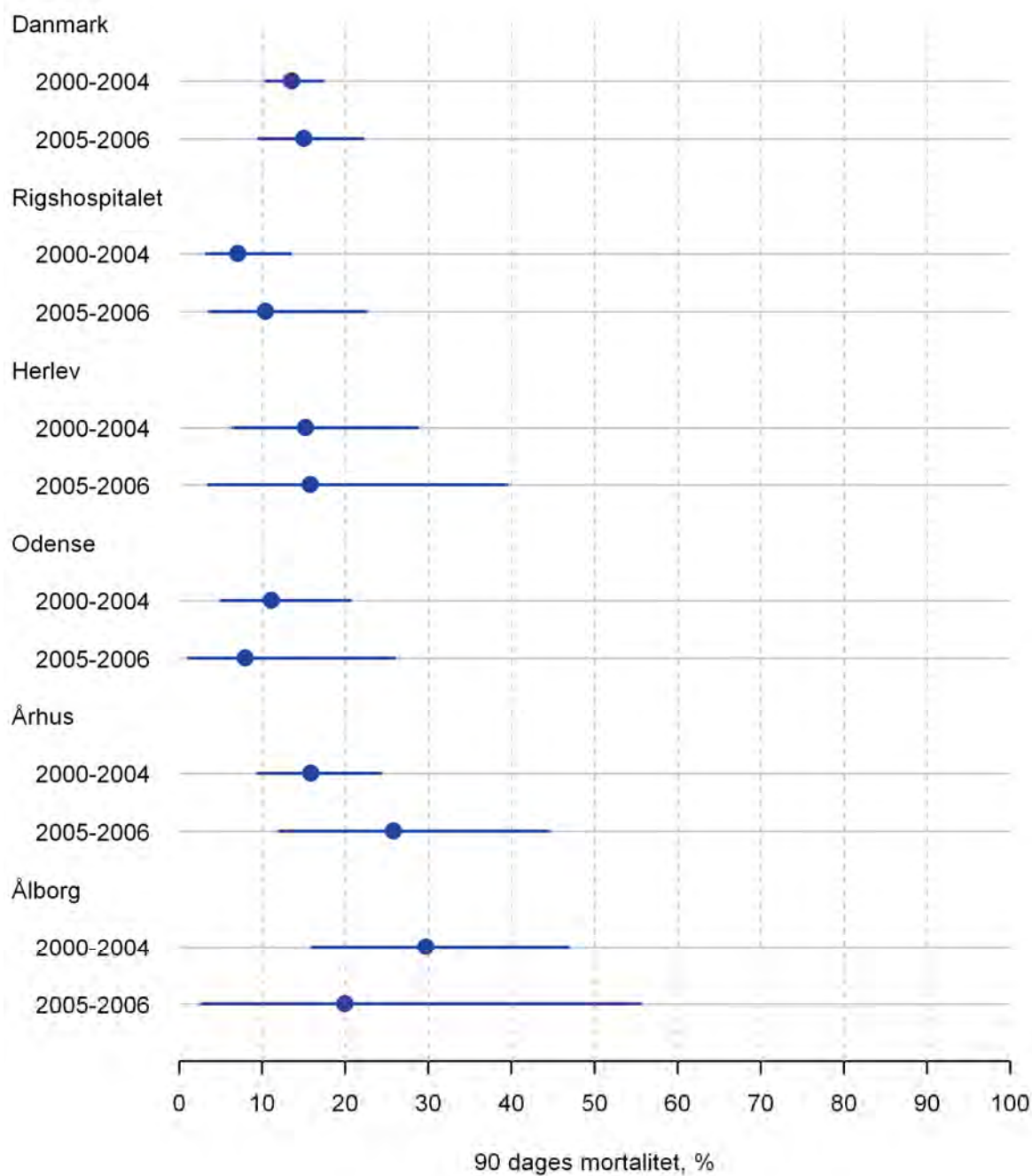
Figur 12 90-dages mortalitet, patienter > 70 år.



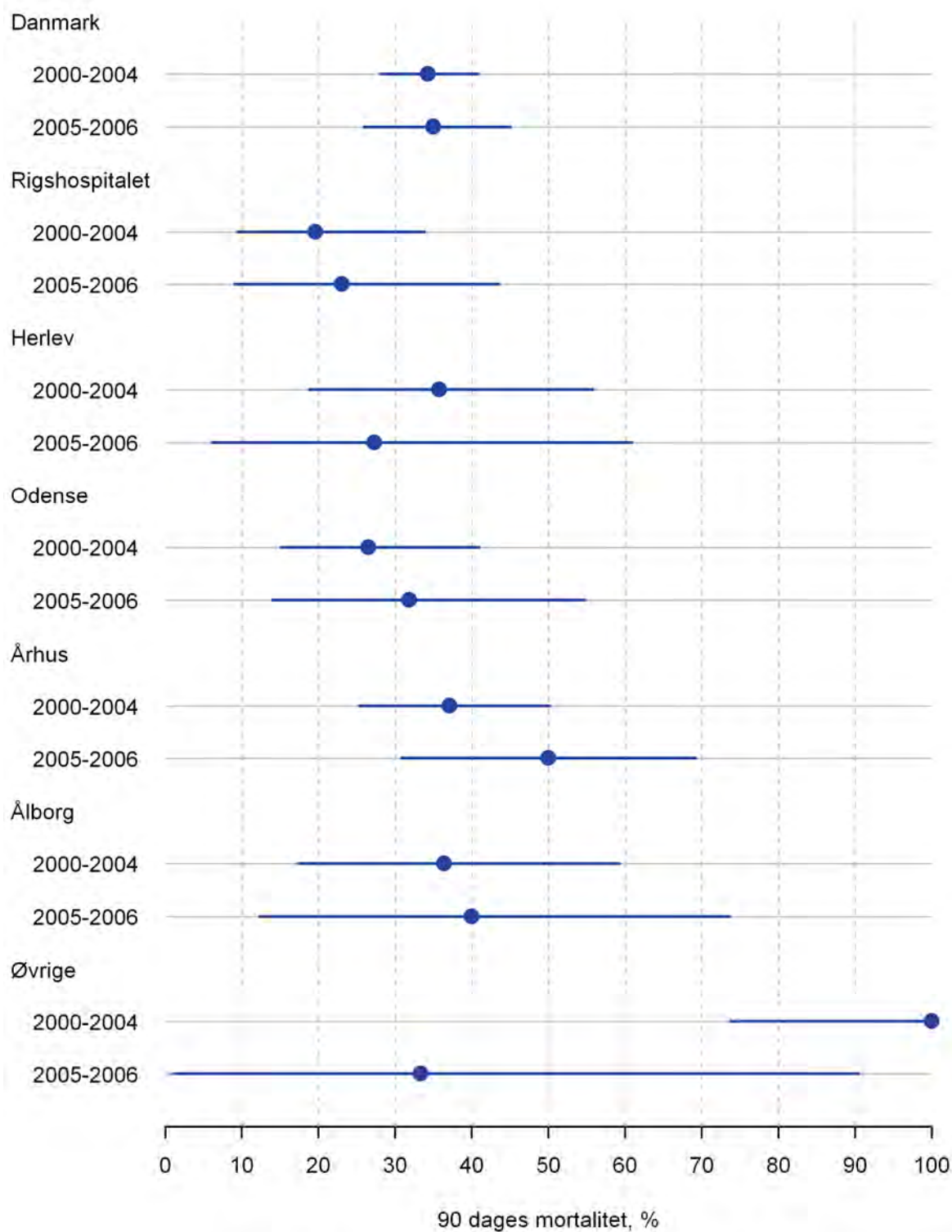
Figur 13 90-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal



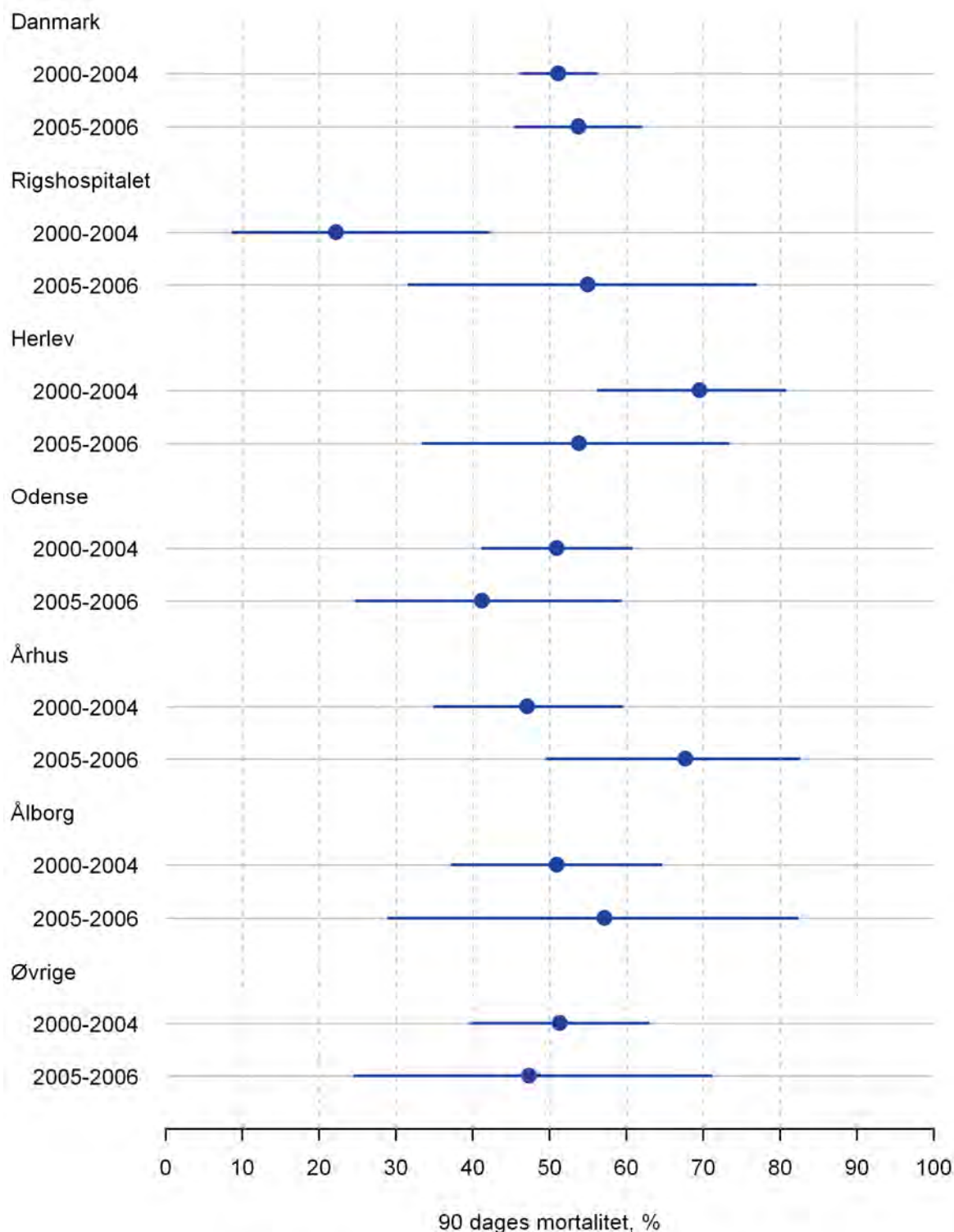
Figur 14 90-dages mortalitet, patienter 15-60 år, opdelt på årstal



Figur 15 90-dages mortalitet, patienter 61-70 år, opdelt på årstal



Figur 16 90-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal



Der er en betydelig kongruens mellem de hæmatologiske centre.

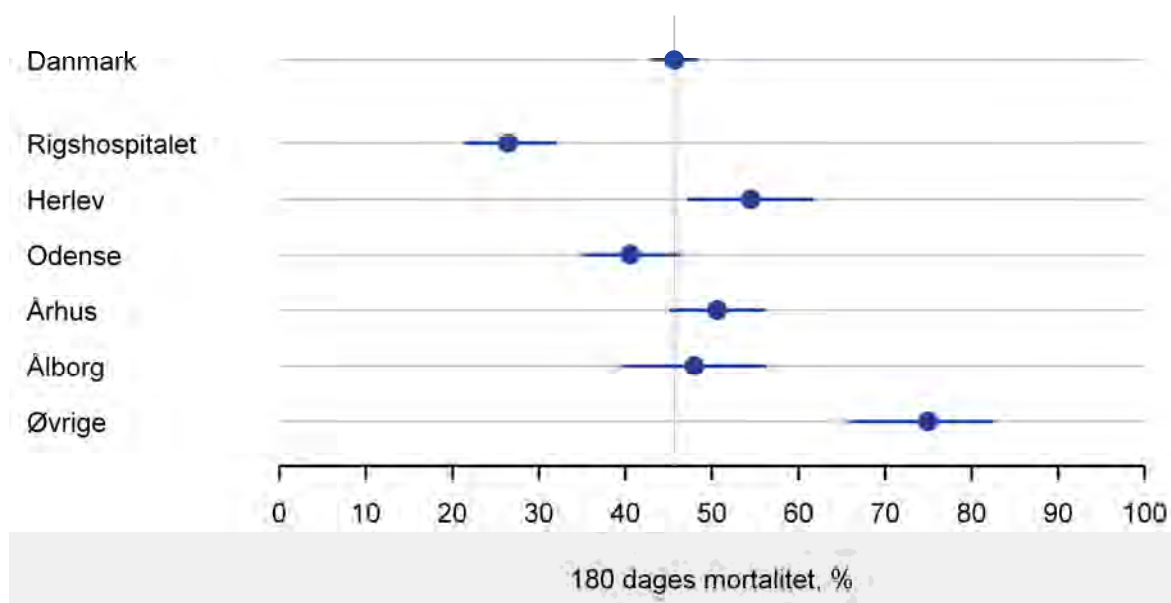
I de to undersøgte perioder hhv. (2000-2004) og (2005-2006) er der generelt ikke tegn på en signifikant udvikling i 90-dages mortaliteten for alle patienter i alle aldersgrupper. Der er tilsyneladende en stigning i mortalitet

i Århus og på Rigshospitalet blandt de ældre (> 70 år) fra perioden (2000-2004) til perioden (2005-06). Dette må tilskrives en ændret visitationspraksis.

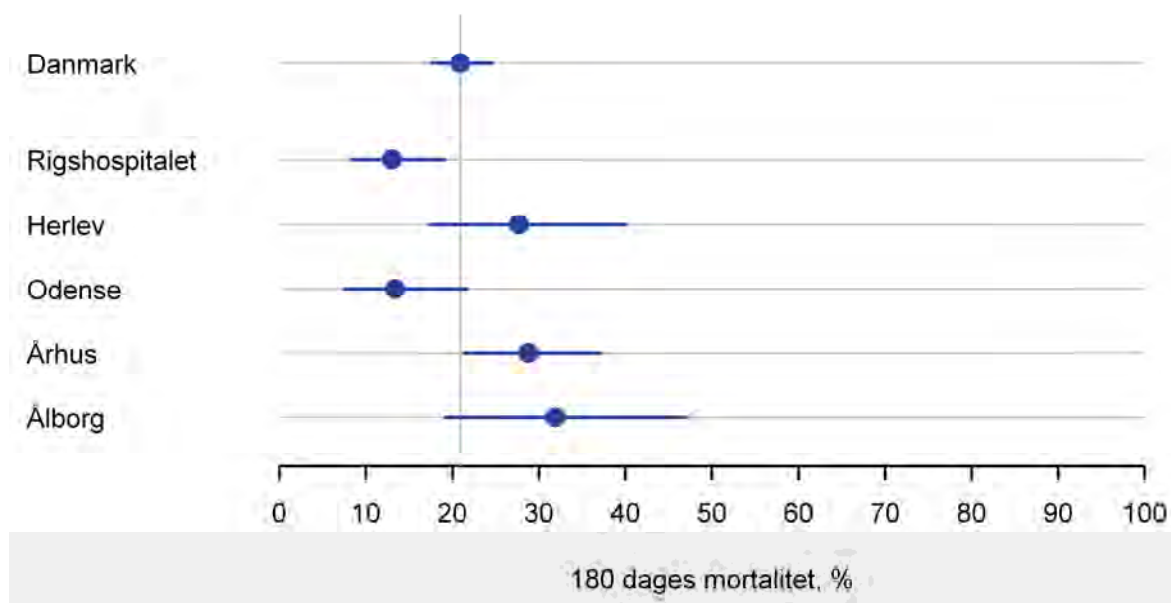
11.3.3. 180-dages mortalitet.

180-dages mortalitet er 46 % for alle AML patienter i DK. Som det er tilfældet med 90-dages mortaliteten er det især de ældste patienter (> 70 år), der udviser en yderligere stigning i mortaliteten (52 - 69 % □) i forhold til 90-dages værdierne. Også i den yngste aldersgruppe, hvor der gives behandling med kurativt sigte, er der dog fortsat en betydelig øgning i mortaliteten fra 12,5 til 21 % i forhold til 90-dages værdien.

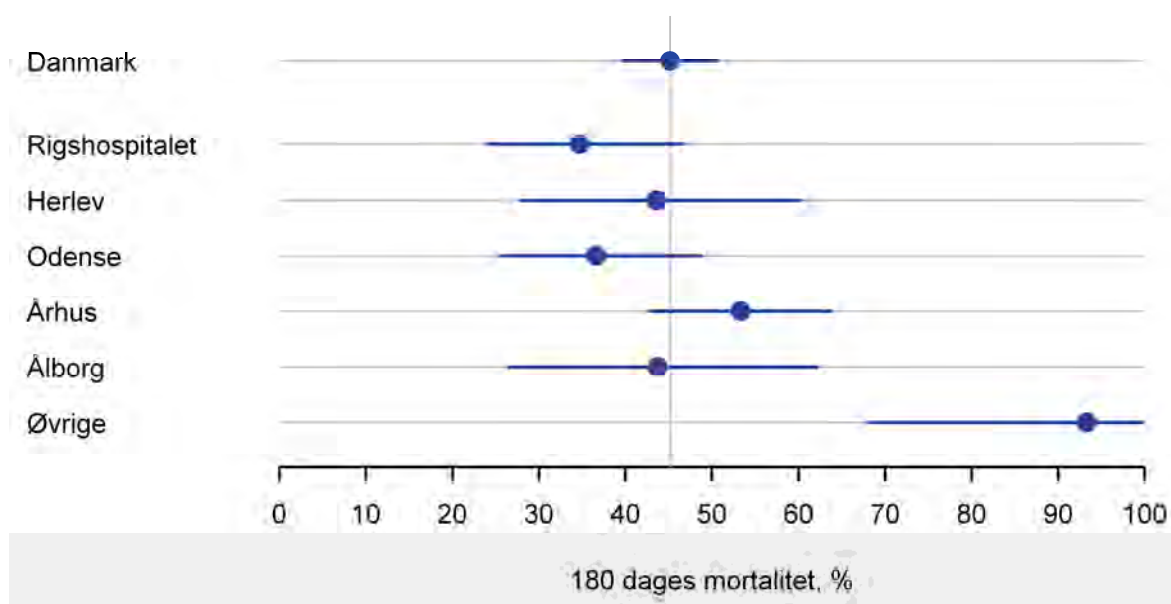
Figur 17 180-dages mortalitet, alle patienter.



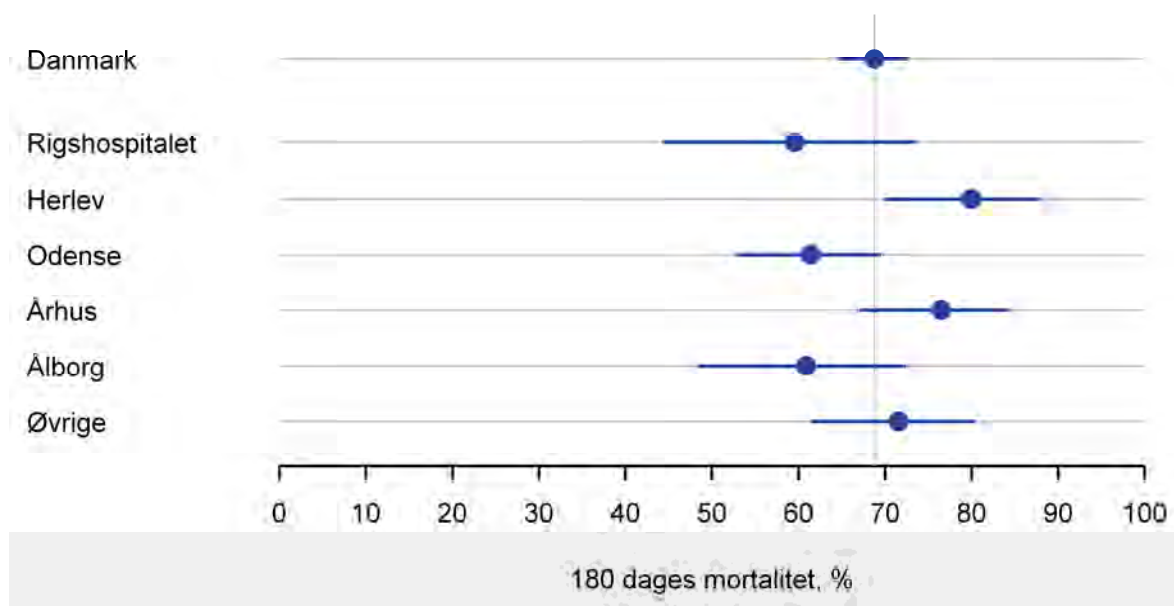
Figur 18 180-dages mortalitet, patienter 15-60 år.



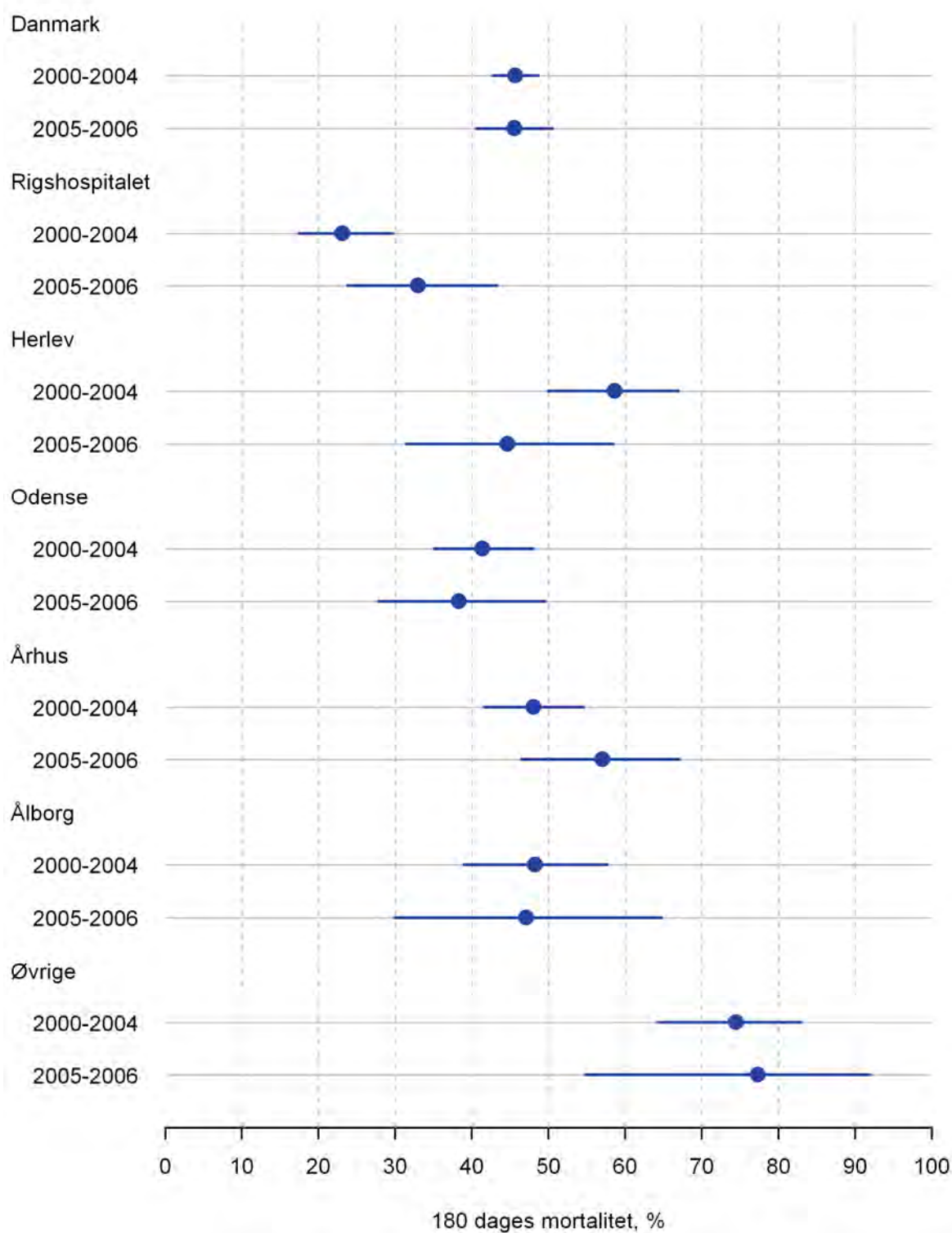
Figur 19 180-dages mortalitet, patienter 61-70 år.



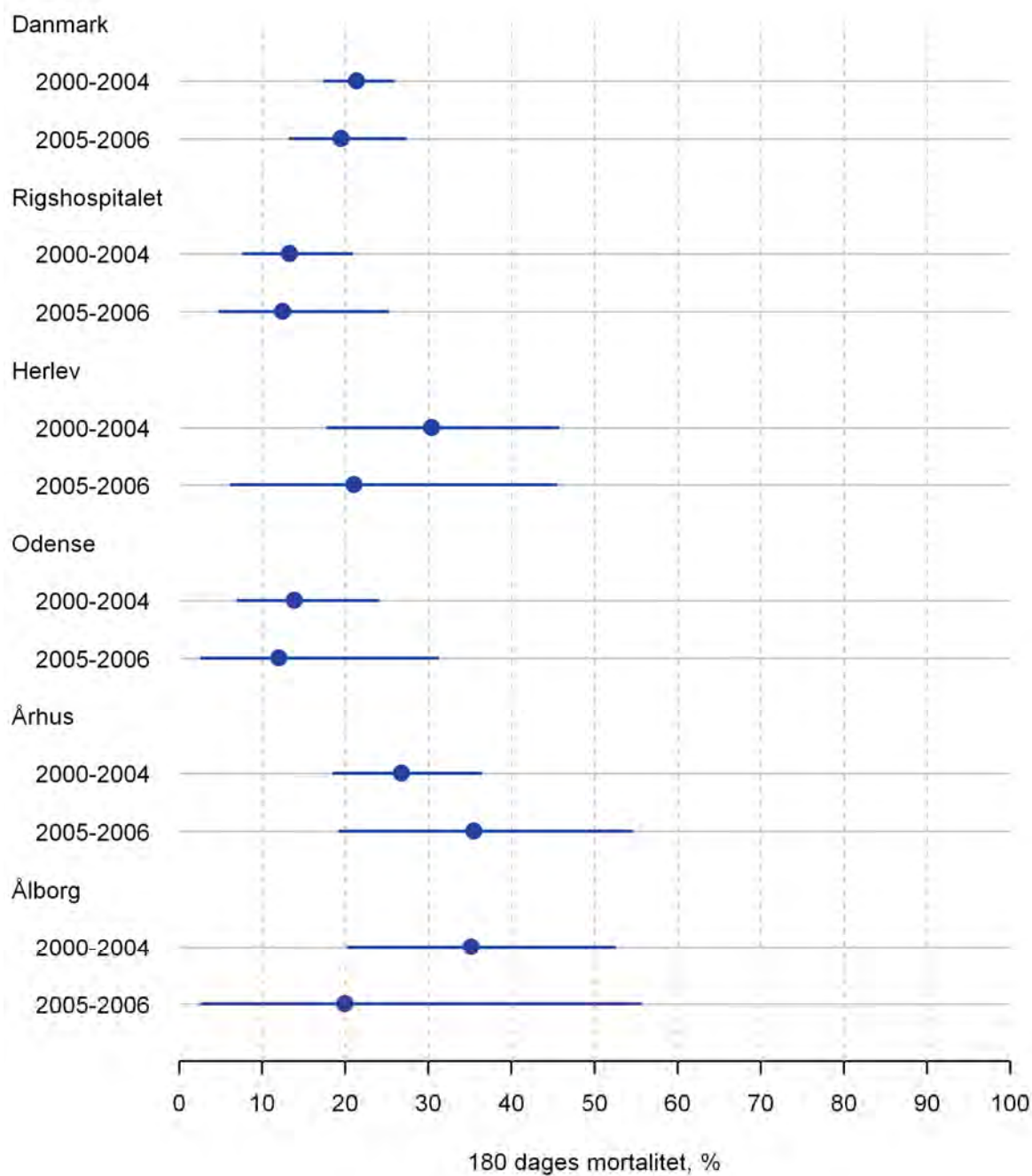
Figur 20 180-dages mortalitet, patienter > 70 år.



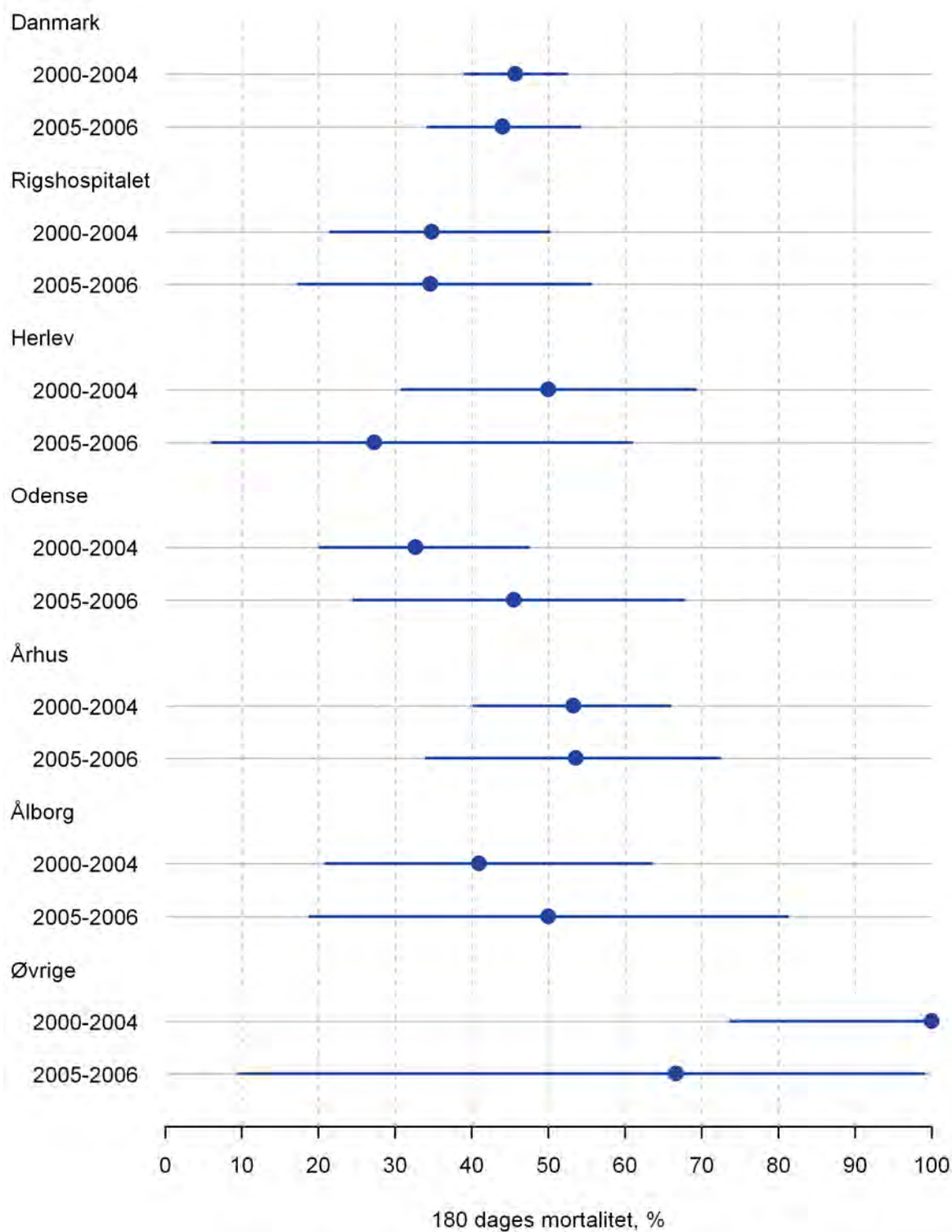
Figur 21 180-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal.



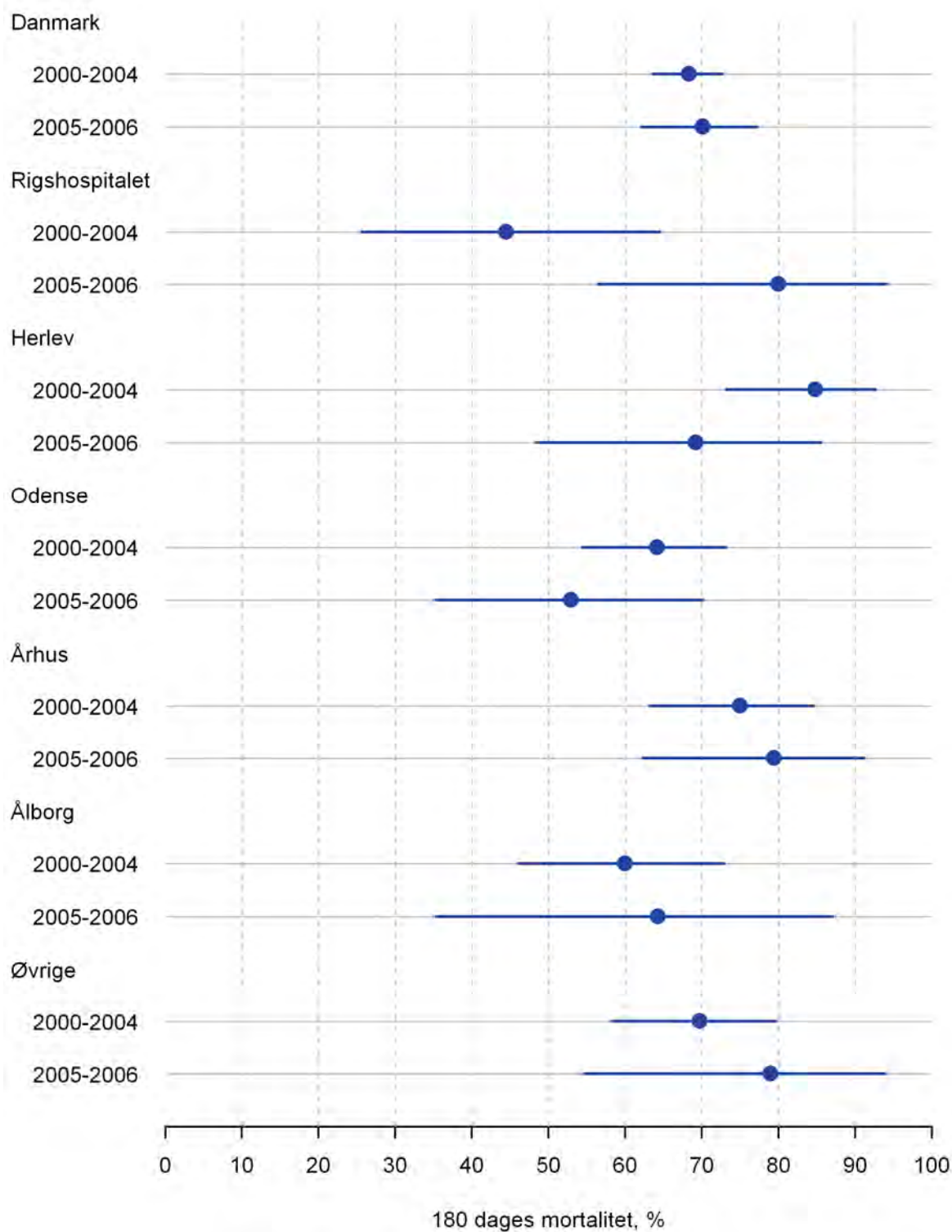
Figur 22 180-dages mortalitet, patienter 15-60 år, opdelt på årstal.



Figur 23 180-dages mortalitet, patienter 61-70 år, opdelt på årstal.



Figur 24 180-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal.



11.4. Indikator 7 og 8: Behandlingseffekt.

Effekten af kemoterapeutisk behandling kan beskrives ved hjælp af flere parametre:

- Antal patienter, der opnår komplet remission (CR) efter første eller efterfølgende induktionsbehandlinger.
- Varighed af CR, dvs. progressionsfri overlevelse efter opnået remission.
- Antal patienter i live efter 3 og 5 års observation (indikator 11).
- Antal patienter døde og dødsårsag (indikator 12).

Tabel 14 Antal kurativt behandlede, alle patienter

	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	155	82.9	32	17.1	44	65.7	23	34.3	199	78.3	55	21.7
Herlev	61	45.9	72	54.1	27	57.4	20	42.6	88	48.9	92	51.1
Odense	149	66.8	74	33.2	49	63.6	28	36.4	198	66.0	102	34.0
Århus	156	67.2	76	32.8	61	67.8	29	32.2	217	67.4	105	32.6
Ålborg	48	41.4	68	58.6	15	45.5	18	54.5	63	42.3	86	57.7
Øvrige	2	2.2	88	97.8	1	5.0	19	95.0	3	2.7	107	97.3
Total	571	58.2	410	41.8	197	59.0	137	41.0	768	58.4	547	41.6

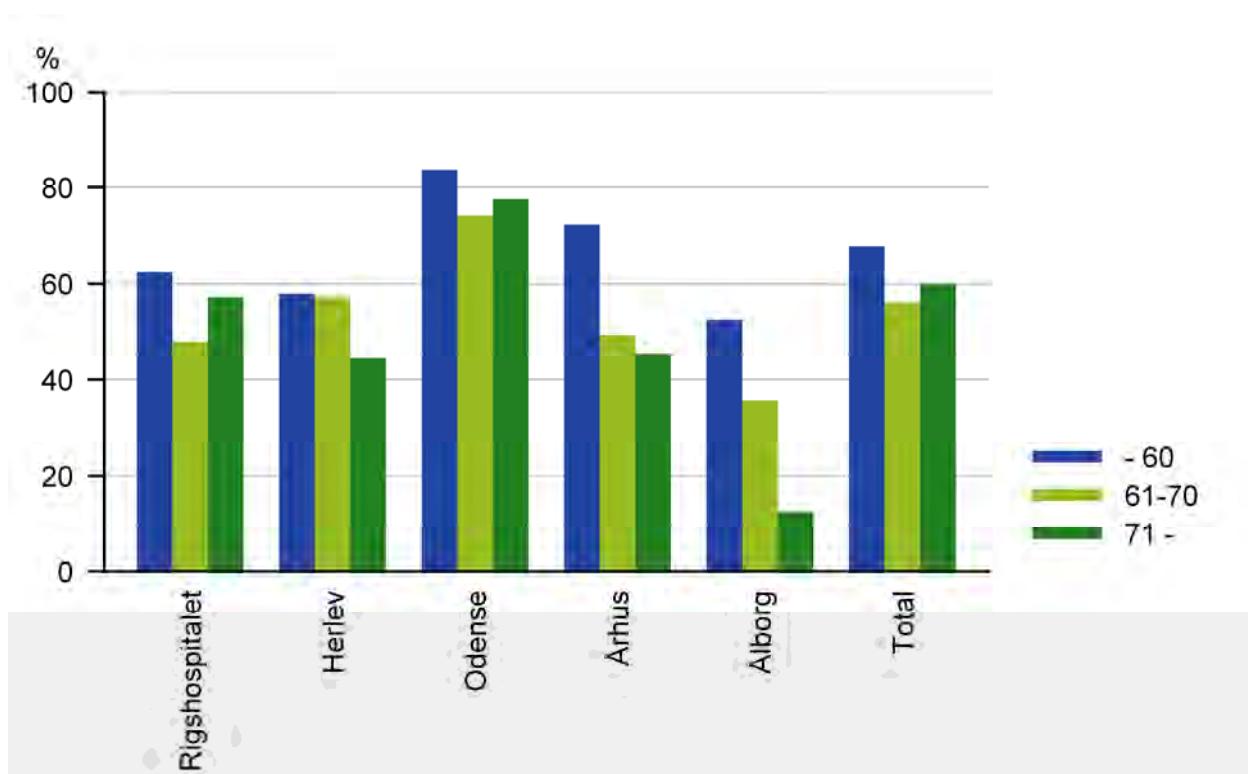
Der er således 768 patienter ud af 1315, der har modtaget minimum et kurativt intenderet behandlingsregime.

Tabel 15 Antal patienter, der opnåede CR efter første behandling.

CR efter 1. behandling fordelt på afdeling og årstal, alle kurativt behandlede patienter												
	2000-2004				2005-2006				Total			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	87	58.4	62	41.6	27	58.7	19	41.3	114	58.5	81	41.5
Herlev	35	58.3	25	41.7	14	51.9	13	48.1	49	56.3	38	43.7
Odense	98	79.7	25	20.3	58	78.4	16	21.6	156	79.2	41	20.8
Århus	99	60.4	65	39.6	31	67.4	15	32.6	130	61.9	80	38.1
Ålborg	22	47.8	24	52.2	5	31.2	11	68.8	27	43.5	35	56.5
Total	341	62.9	201	37.1	135	64.6	74	35.4	476	63.4	275	36.6

Der er efter kurativ behandlingsintension opnået en CR rate efter første behandling på 63 % hos alle patienter uanset alder.

Figur 25 CR efter 1. behandling, opdelt på afdeling og alder



Der ses forskelle mellem behandlende centre med tilsyneladende højere remissionsrate efter første behandlingsserie på et center. Forskellene er

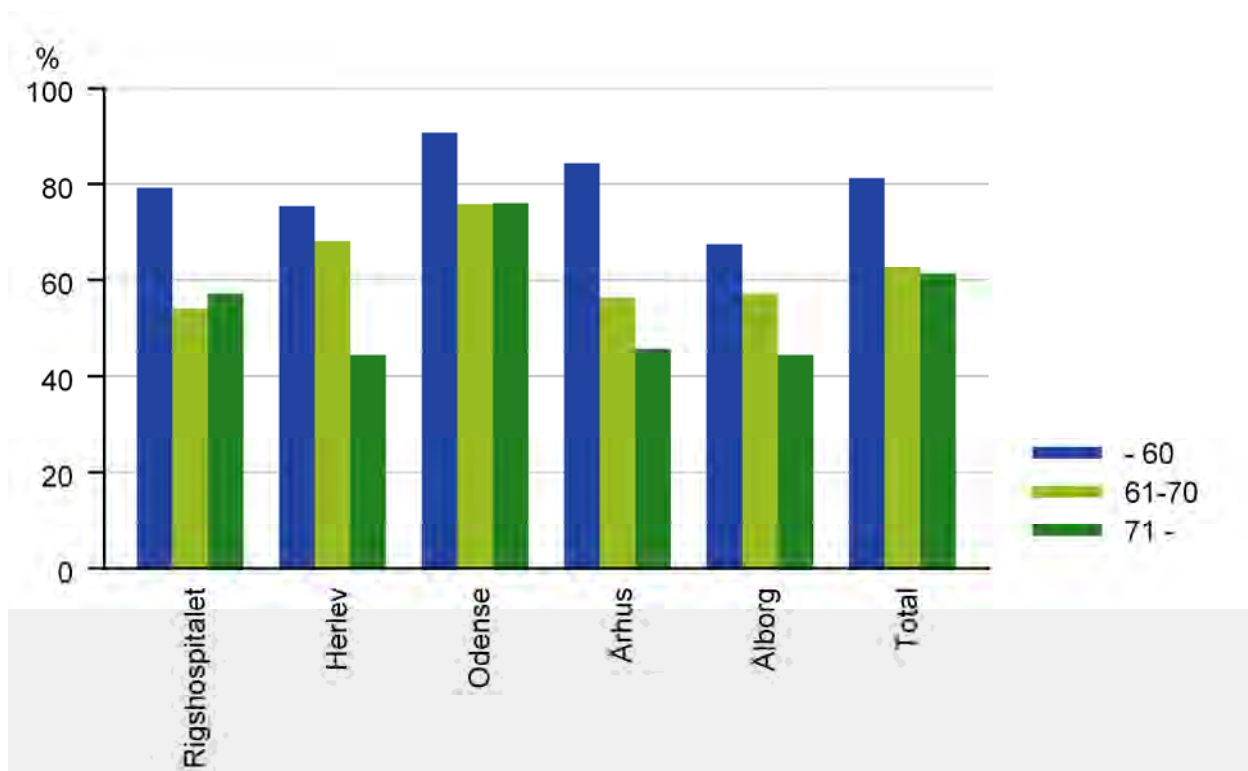
som tidligere beskrevet forårsaget af forskelligheder i henvisningspraksis til de enkelte centre. Forskellene afspejler sig ikke i de senere overlevelsesanalyser. Antallet af patienter i Ålborg > 70 år er kun 8.

Antallet af partielle remissioner (PR) er fortsat så lavt, at det ikke er meningsfuldt at analysere data nærmere, hvorfor de fortsat ikke medtages i indikator 8.

Tabel 16 CR rater efter 1. linie behandling, opdelt efter behandlende center og alder.

	15-60 år				61-70 år				Over 70 år			
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	107	79.3	28	20.7	27	54.0	23	46.0	8	57.1	6	42.9
Herlev	43	75.4	14	24.6	15	68.2	7	31.8	4	44.4	5	55.6
Odense	78	90.7	8	9.3	47	75.8	15	24.2	38	76.0	12	24.0
Århus	103	84.4	19	15.6	40	56.3	31	43.7	11	45.8	13	54.2
Ålborg	27	67.5	13	32.5	8	57.1	6	42.9	4	44.4	5	55.6
Total	358	81.4	82	18.6	137	62.6	82	37.4	65	61.3	41	38.7

Figur 26 □ CR efter 1. linie behandling.



Der ses en remissionsrate totalt på 81 % efter første behandling hos patienter under 60 år, hvilket er absolut tilfredsstillende sammenlignet med data fra andre landes centre publiceret i internationale publikationer.

Det er positivt, at der i den ældre patientgruppe er opnået en stigning i remissionsrate til 61 %, hvilket peger på, at der er foretaget et godt klinisk skøn med hensyn til behandlingstilbud hos den enkelte patient.

Der er i den 7 årige periode registreret 768 patienter i databasen, som har modtaget kurativ behandling med det mål at få kontrol over sygdommen og opnå CR, således at konsoliderende behandlinger kan iværksættes.

Den samlede remissionsrate for de kurativt behandlede er således 63 % efter første induktionsbehandling, hvilket er fuldt sammenligneligt med internationale resultater. I internationale opgørelser er der dog sjældent redegjort for den samlede remissionsrate for et større patientmateriale sammensat af yngre og ældre patienter.

Variationen mellem centrene (fra 62 - 82 %) er mindsket, men afspejler fortsat, at nogle afdelinger har "rene" optageområder, og derfor ikke er påvirket af den patientselektion, der forekommer for de øvrige centre i forhold til alder og klinisk status (bl.a. komorbiditet) på diagnosetidspunktet pga. henvisningsaftaler mellem amterne/regionerne.

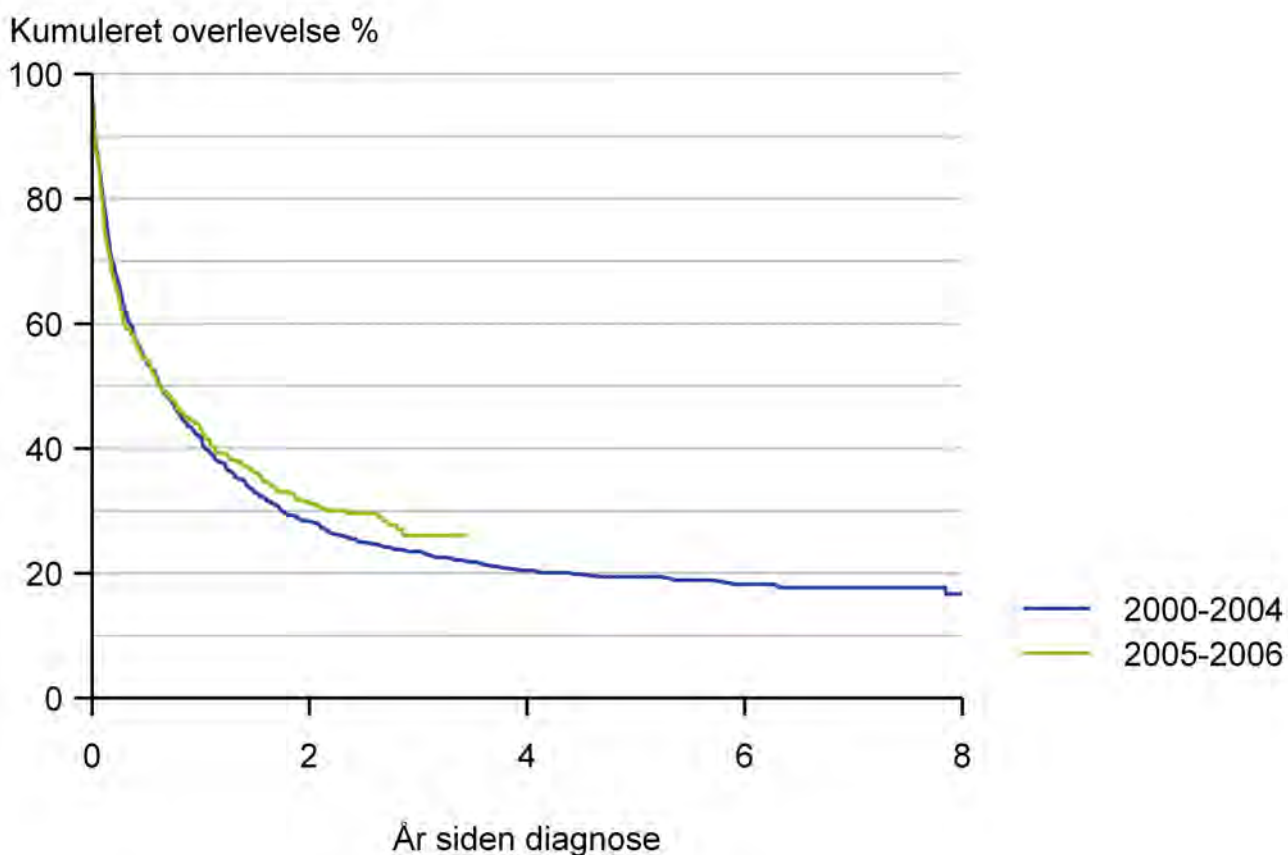
11.5. Indikator 10: Progressionsfri overlevelse (3 og 5 år)

Dette kræver en præcis og meget hyppig registrering af remissionsstatus og eventuelt relaps. Således vil selv mindre forsinkelser i rapporteringen påvirke resultatet, så der fremkommer en ikke reel forlænget progressionsfri overlevelse. Denne indikator er derfor ikke analyseret, men på længere sigt vil det blive muligt at registrere valide data også for denne indikator.

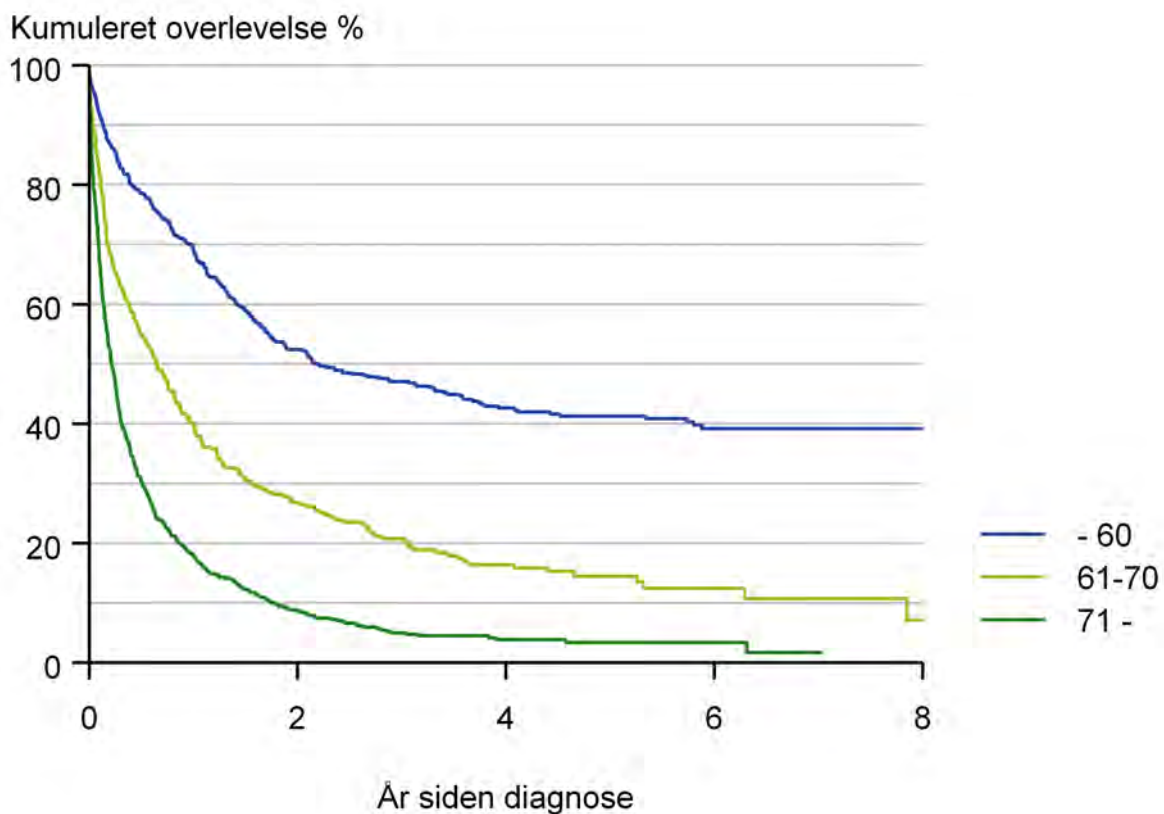
11.6. Indikator 11: Overlevelse (3 år og 5 år)

For alle patienter i databasen er der glædeligt en lille stigning i den 3 årige overlevelse til 26 %, og 5 års overlevelsen er på 20 %.

Figur 25 Overlevelse, alle patienter, opdelt på årstal

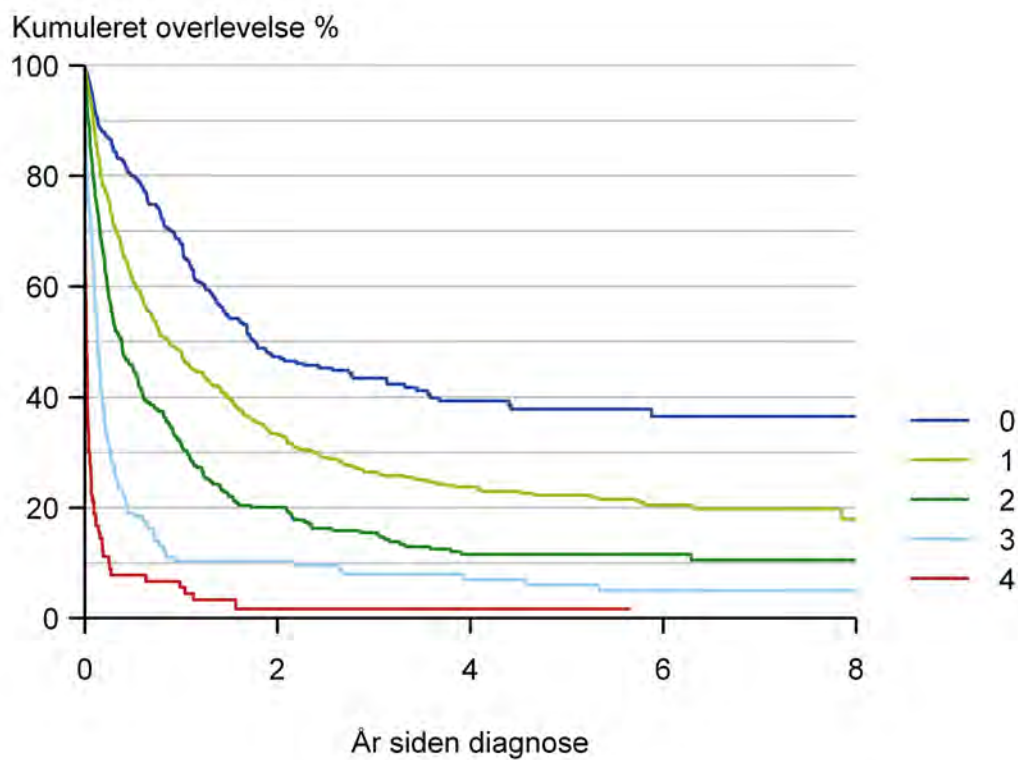


Figur 26 Overlevelse, alle patienter, opdelt på alder



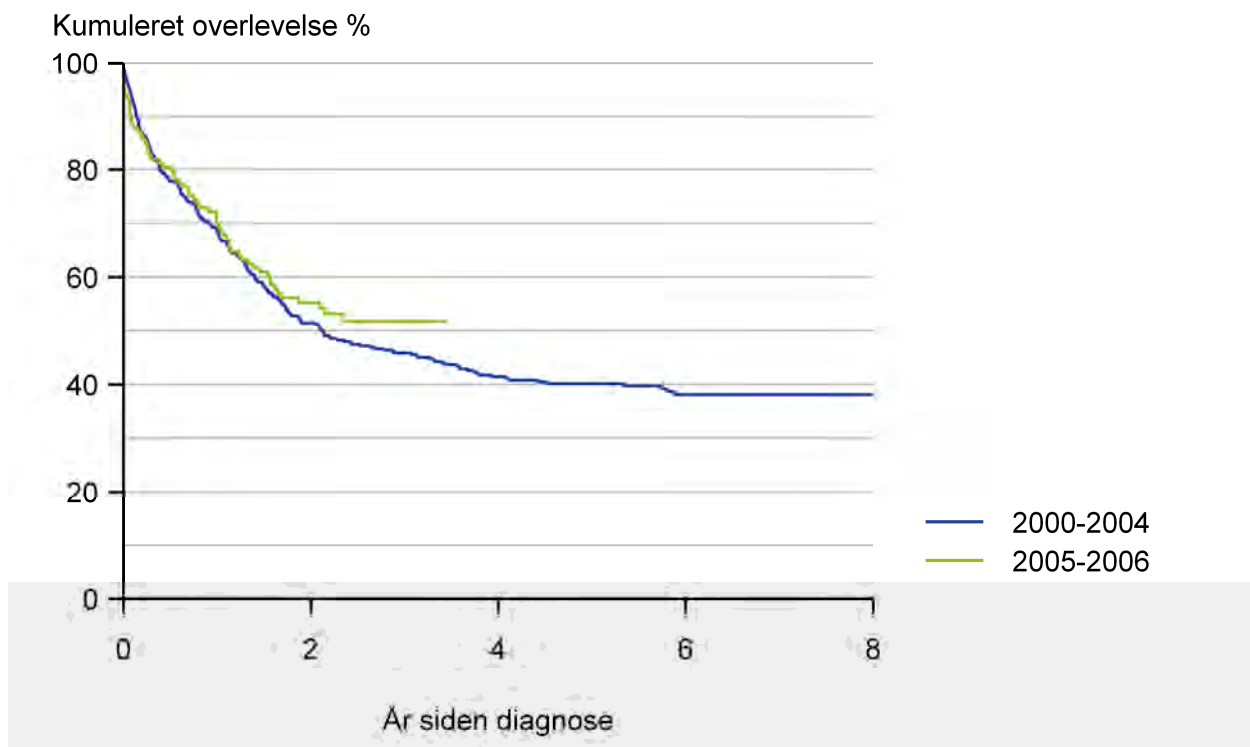
Overlevelse er i høj grad afhængig af patientens alder.

Figur 27 Overlevelse WHO-performance



Overlevelse ved AML er sammenhængende med WHO performance score på diagnostidspunktet, som illustreret i ovenstående figur.

Figur 28 Overlevelse, patienter 15-60 år, opdelt på årstal

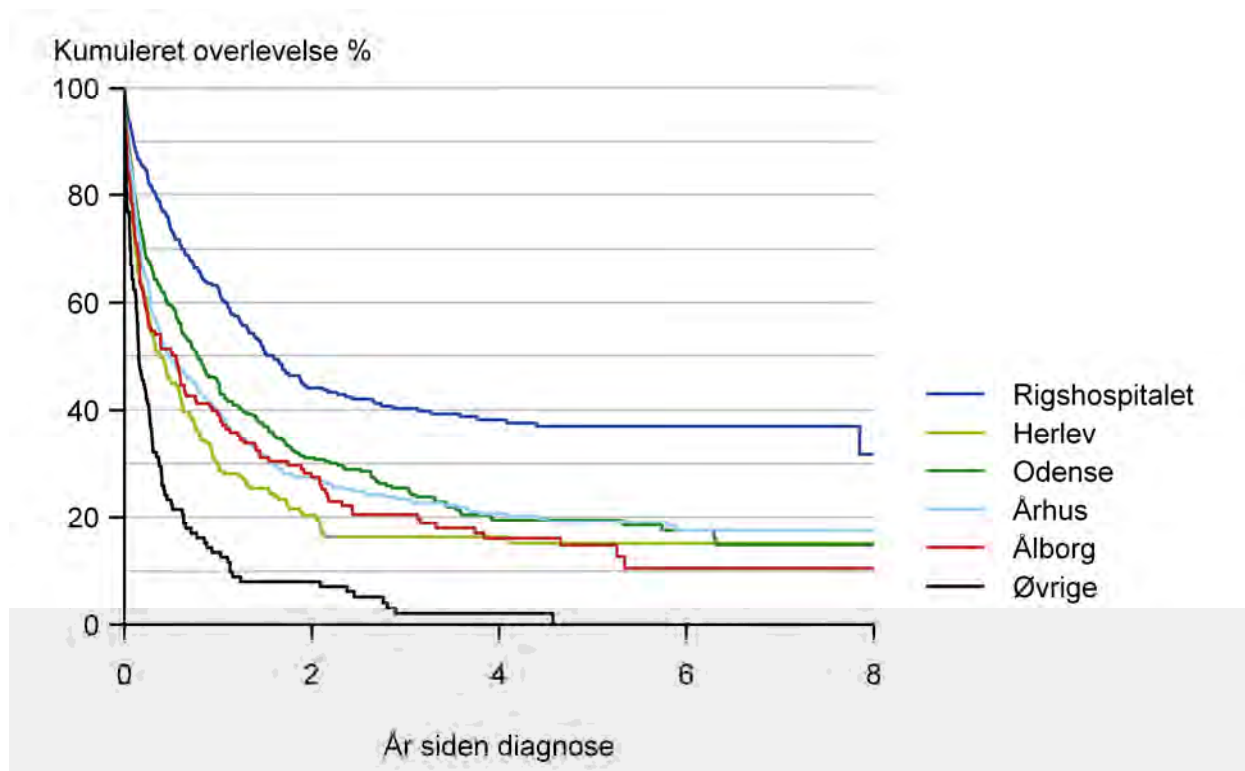


For patienter yngre end 60 år er den kumulerede 3 års overlevelse steget til over 50 %, og 5 års overlevelsen er 40 % som illustreret i ovenstående figur.

Forventeligt er overlevelsen for de ældre patienter (61-70 år og 71- år) lavere, og blandt patienterne over 70 år kan der ikke iagttages en stigning indenfor de to undersøgelsesperioder (data ej vist). Blandt andet med baggrund i disse overlevelsesdata, har de 5 centerafdelinger nu tilsluttet sig en protokol i det engelske NCRI regi (AML-16).

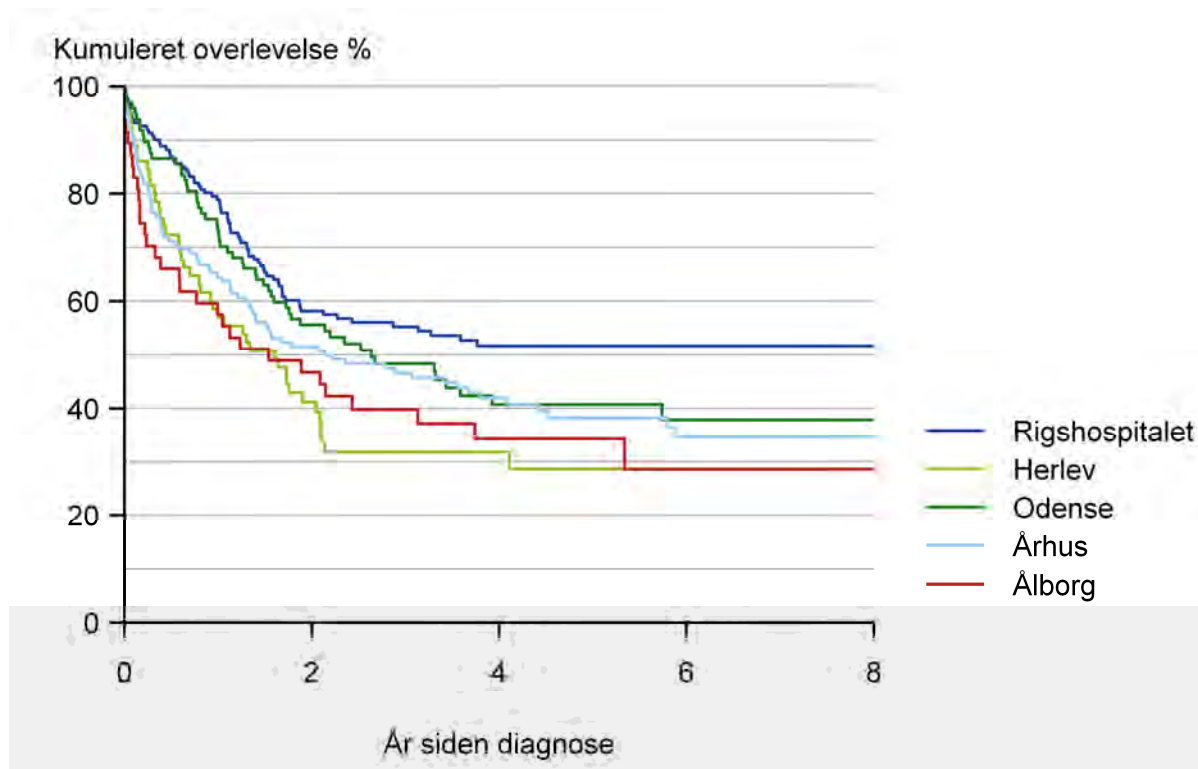
Forskellen i henvisningspraksis afspejler sig specielt tydeligt, når overlevelsesdata opdeles på de enkelte afdelinger:

Figur 29 Overlevelse alle patienter, afdelingsvis



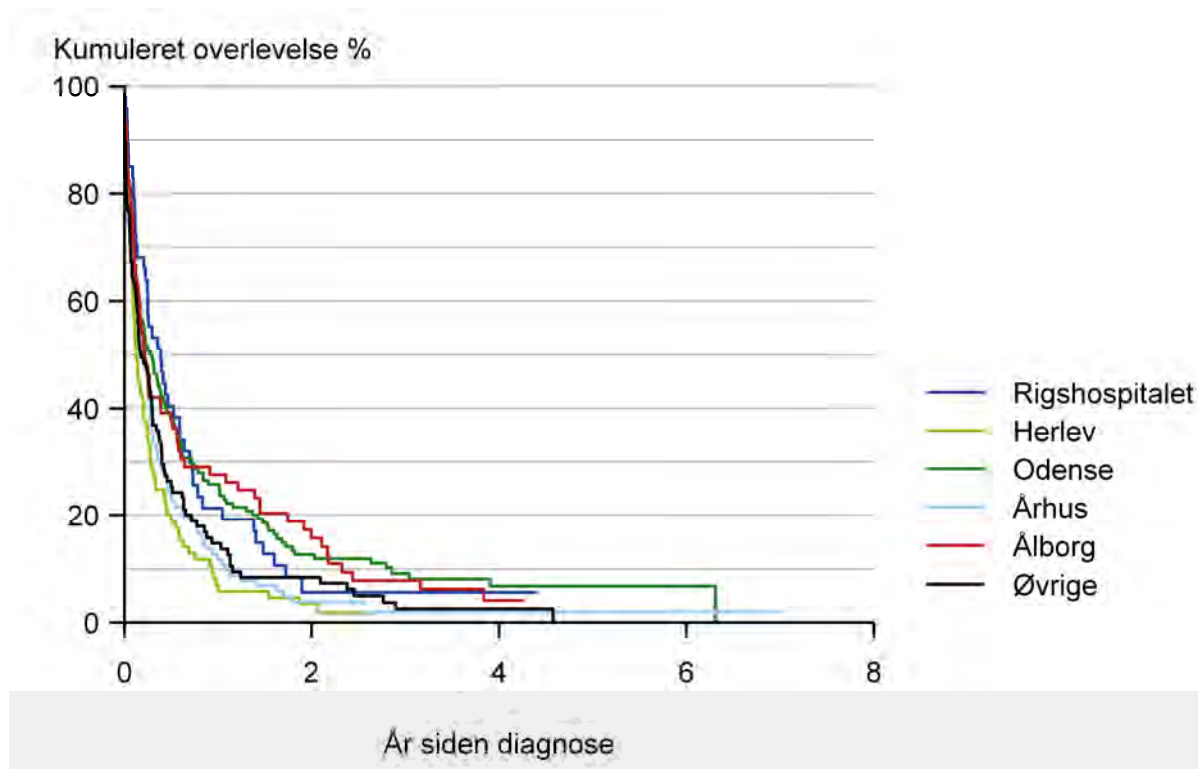
Rigshospitalet modtager således kun de patienter fra Sjælland (udenfor Hovedstadsområdet), som findes egnede til kurativ kemoterapibehandling, mens de øvrige afdelinger også servicerer deres områdes basispatienter. Gruppen af "Øvrige" viser de patienter, som af forskellige årsager ikke er behandlingsegnede og derfor ikke henvises til en centerafdeling, hvilket afspejles i deres lave overlevelse. De resterende centerafdelingers behandlingsresultater er uden signifikante forskelle.

Figur 30 Overlevelse, patienter 15-60 år, afdelingsvis



Ovenstående anmærkninger afspejler sig således specielt for patienterne op til 60 år. Her findes dog ikke en gruppe af "Øvrige" og alle patienter bliver således vurderet på centerafdelinger. Der kan således ikke påvises en sikker forskel i overlevelsedata for de 5 danske centre. Dette påvises også i sidste årsrapport, hvor der analyseredes på alle patienter registreret i den landsdækkende Patobank.

Figur 31 Overlevelse, patienter > 70 år, afdelingsvis



I årsrapporten fra 2006 fremgår det da også, at overlevelseschancen for danske AML patienter er uafhængig af behandlende center, når der tages højde for henvisnings- og registreringsbias.

Aktuelt deltager 4 af 5 danske centerafdelinger i den engelske MRC AML-15 protokol for patienter op til 60 år, og i løbet af 2008 har alle afdelinger planlagt deltagelse i den kommende NCRI AML-17 protokol.

Ligeledes vil alle 5 centerafdelinger fra ultimo 2008 deltage i NCRI AML-16 protokollen for patienter over 60 år. Deltagelsen i de internationale protokoller kan forhåbentlig medvirke til at samle viden, der resulterer i fortsat forbedring af overlevelsesmulighederne.

Det er i Akut Leukæmi gruppen aftalt, at hvis der opstår ventetid på igangsætning af NCRI AML-17 som behandlingstilbud til yngre AML patienter, vil alle afdelinger i Danmark tilbyde samme behandling som førstevalg til patienterne (ADE x 2, MACE, MiDAC samt Mylotarg til lavrisikopatienter)

Tabel 17 Deltagelse i MRC AML-15 protokol, perioden 2005-2006

	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	14	31.8	30	68.2
Herlev	10	37.0	17	63.0
Odense	0	0.0	49	100.0
Århus	16	26.2	45	73.8
Ålborg	0	0.0	15	100.0
Total	40	20.4	156	79.6

Ålborg har først inkluderet patienter fra primo 2007.

11.7. Indikator 12: Dødsårsager.

Dødsårsager.

De fleste AML patienter uanset aldersgruppe og center dør på grund af Der er relativt flere i den ældste aldersgruppe (> 70år) som dør i tilslutning til progredierende refraktær sygdom (76 %).

Heldigvis er der kun få patienter i komplet remission, som afgår ved døden som følge af behandlingsrelaterede komplikationer (3,1 %) for alle aldersgrupper. Der ser ikke ud til at være væsentlig forskel mellem centrene.

Tabel 18 Dødsårsager, opdelt efter behandlende center.

	Tidlig død ≤1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Død i hypoplasi >1 uge efter induktion/reinduktion inkl relapsbehandling		Progressiv sygdom eller refraktær sygdom		Behandlingsrelateret død i komplet remission		Død af anden årsag		Usikker dødsårsag	
	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Rigshospitalet	2	2.2	4	4.4	59	64.8	2	2.2	7	7.7	17	18.7
Herlev	1	0.7	8	5.3	97	63.8	4	2.6	31	20.4	11	7.2
Odense	2	1.0	22	10.9	161	79.7	7	3.5	4	2.0	6	3.0
Århus	3	1.2	22	8.6	178	69.5	11	4.3	17	6.6	25	9.8
Ålborg	4	3.2	14	11.3	79	63.7	5	4.0	16	12.9	6	4.8
Øvrige	0	0.0	0	0.0	71	68.3	0	0.0	16	15.4	17	16.3
Danmark	12	1.3	70	7.5	645	69.4	29	3.1	91	9.8	82	8.8

- Antallet af patienter som dør tidligt dvs. ≤1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling er for hele materialet 1,3 %. Årsagen er oftest komplicerende lidelser i form af svære infektioner og/eller blødninger.
- Antallet af patienter, som efter behandlingen dør af knoglemarvsinsufficiens (hypoplasi) >1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling, er 7,5 %. Det drejer sig igen om komplicerende tilstande, som nævnt ovenfor.
- Antallet af patienter, som dør af progressiv eller refraktær sygdom, er 69,4 %. Den høje relapsfrekvens er baggrunden for, at flere centre deltager i protokollert behandling (MRC AML-15), hvor vurdering af nye kemoterapiregimer inkl. tillæg af antistofbåret kemoterapi og allogene transplantation i første remission undersøges.

Tabel 19 Dødsårsager, patienter 15-60 år, afdelingsvis.

	Tidlig død ≤1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Død i hypoplasi >1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Progressiv sygdom eller re-fraktær sygdom		Behandlingsrelateret død i komplet remission		Død af anden årsag		Usikker dødsårsag	
	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Rigshospitalet	1	2.6	2	5.3	23	60.5	2	5.3	5	13.2	5	13.2
Herlev	0	0.0	4	9.5	25	59.5	4	9.5	8	19.0	1	2.4
Odense	0	0.0	6	14.3	29	69.0	4	9.5	2	4.8	1	2.4
Århus	0	0.0	10	12.7	49	62.0	7	8.9	9	11.4	4	5.1
Ålborg	3	9.4	8	25.0	12	37.5	4	12.5	2	6.2	3	9.4
Danmark	4	1.7	30	12.9	138	59.2	21	9.0	26	11.2	14	6.0

Tabel 20 Dødsårsager, patienter 61-70 år, afdelingsvis.

	Tidlig død ≤1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Død i hypoplasi >1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Progressiv sygdom eller re-fraktær sygdom		Behandlingsrelateret død i komplet remission		Død af anden årsag		Usikker dødsårsag	
	antal	%	antal	%	antal	%	antal	%	antal	%	antal	%
Rigshospitalet	1	3.4	1	3.4	19	65.5	0	0.0	2	6.9	6	20.7
Herlev	0	0.0	3	10.0	20	66.7	0	0.0	2	6.7	5	16.7
Odense	2	4.3	8	17.0	31	66.0	2	4.3	2	4.3	2	4.3
Århus	2	2.6	9	11.7	51	66.2	2	2.6	6	7.8	7	9.1
Ålborg	1	3.8	4	15.4	16	61.5	1	3.8	4	15.4	0	0.0
Øvrige	0	0.0	0	0.0	12	80.0	0	0.0	1	6.7	2	13.3
Danmark	6	2.7	25	11.2	149	66.5	5	2.2	17	7.6	22	9.8

Tabel 21 Dødsårsager, patienter > 70 år, afdelingsvis.

Dødsårsager fordelt på afdeling, patienter over 70 år												
	Tidlig død ≤1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Død i hypoplasi >1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling		Progressiv sygdom eller refraktær sygdom		Behandlingsrelateret død i komplet remission		Død af anden årsag		Usikker dødsårsag	
	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Rigshospitalet	0	0.0	1	4.2	17	70.8	0	0.0	0	0.0	6	25.0
Herlev	1	1.2	1	1.2	52	65.0	0	0.0	21	26.2	5	6.2
Odense	0	0.0	8	7.1	101	89.4	1	0.9	0	0.0	3	2.7
Århus	1	1.0	3	3.0	78	78.0	2	2.0	2	2.0	14	14.0
Ålborg	0	0.0	2	3.0	51	77.3	0	0.0	10	15.2	3	4.5
Øvrige	0	0.0	0	0.0	58	66.7	0	0.0	14	16.1	15	17.2
Danmark	2	0.4	15	3.2	357	76.0	3	0.6	47	10.0	46	9.8

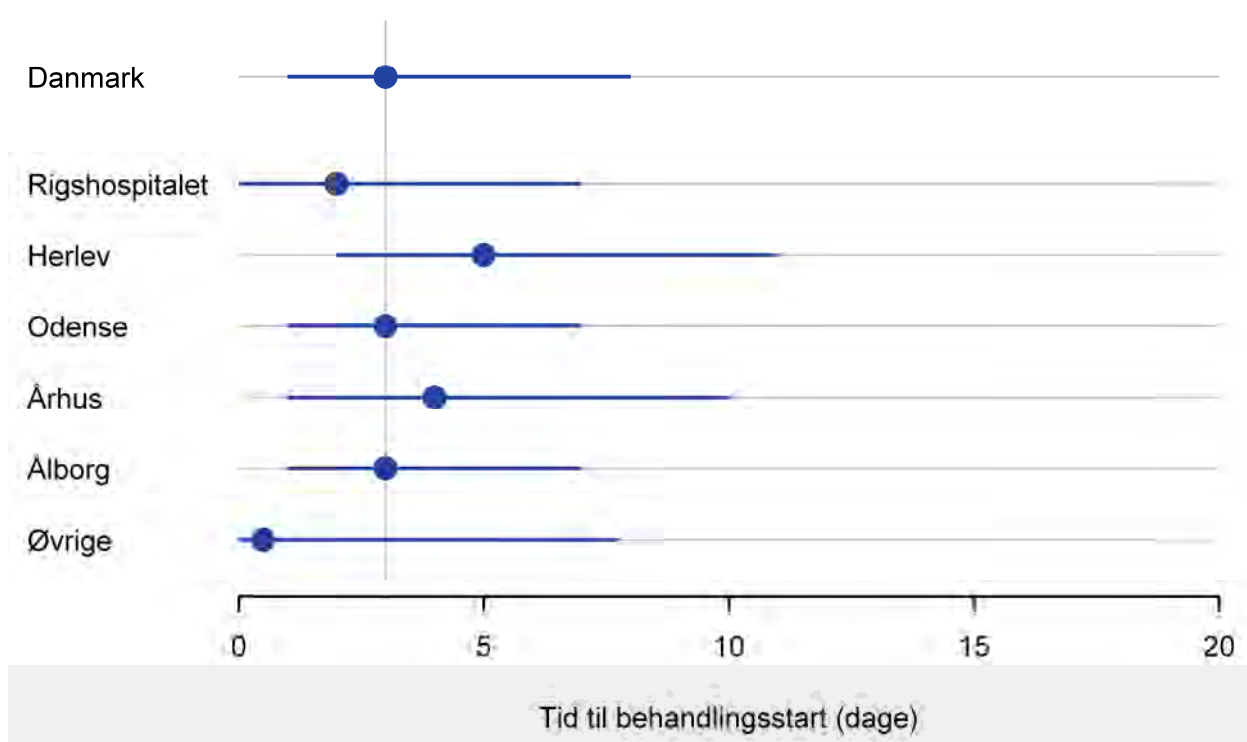
- For patienter 61 – 70 år er frekvensen af død i progressiv eller refraktær sygdom 66,5 %. Fra efteråret 2008 har samtlige behandlende centre deltaget i et nyt protokolleret studie til patienter >60 år med AML og højrisiko myelodysplastisk syndrom (NCRI AML-16), hvor betydningen af vedligeholdelsesbehandling efter opnået remission og betydningen af mini-transplantation i første remission undersøges.
- For patienter over 70 år er frekvensen af død i progressiv eller refraktær sygdom 76 %.
- Behandlingsrelateret død i CR er 3,1 %, hvilket er lavt.

For patienter ≤ 60 år er der en forskel mellem behandlende centre med hensyn til frekvensen af dødsfald i hypoplasi (> 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling). Dette kunne afspejle brug af forskellige behandlingsregimer mellem centrene. Denne dødsårsag omfatter tillige død i hypoplasi ved relapsbehandling, hvorfor denne kategori blive overrepræsenteret for centre, der behandler aktivt også ved relaps i stedet for at vælge palliativ behandling.

12. Procesindikatorer

12.1. Indikator 13: Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato.

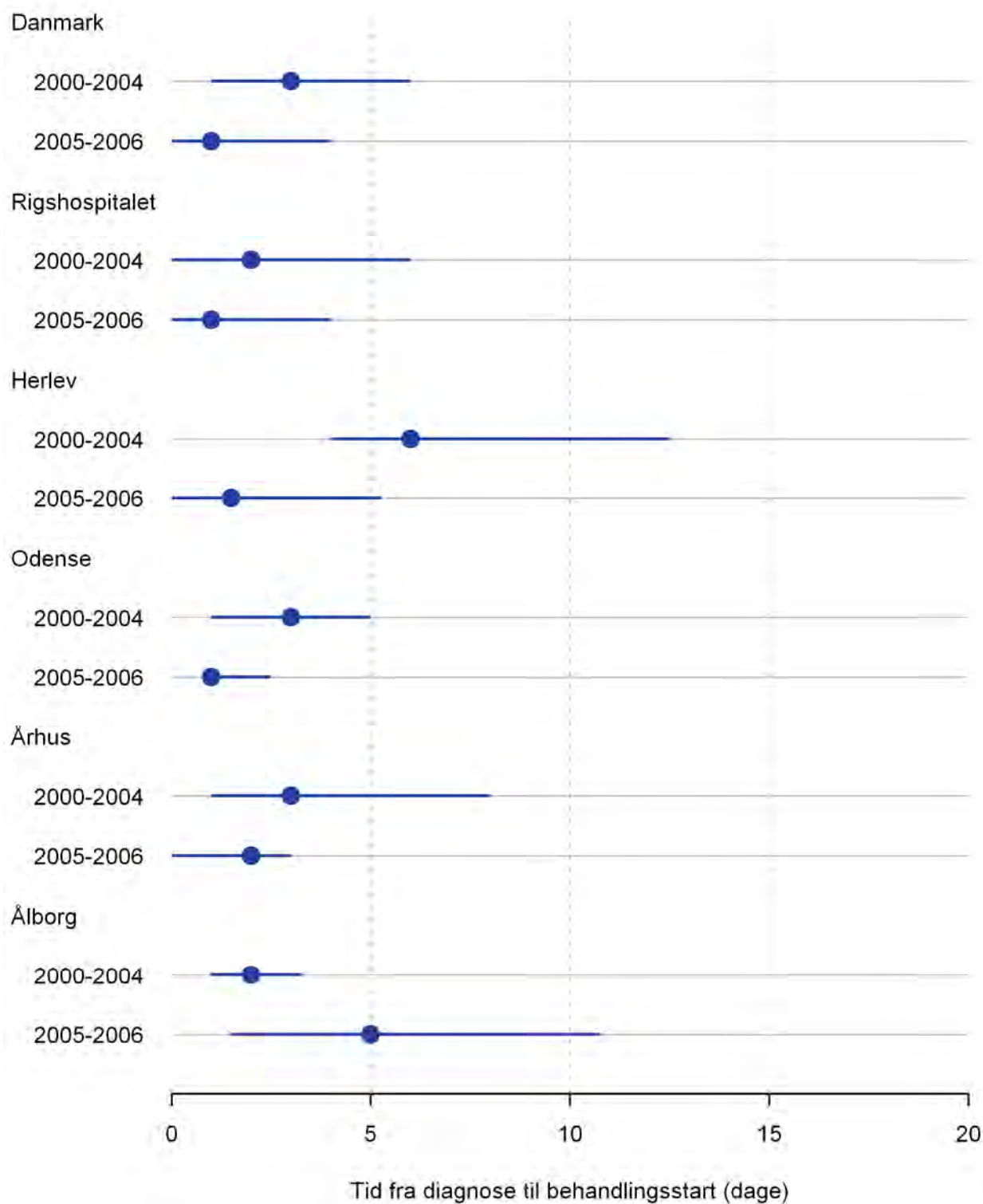
Figur 32 Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag



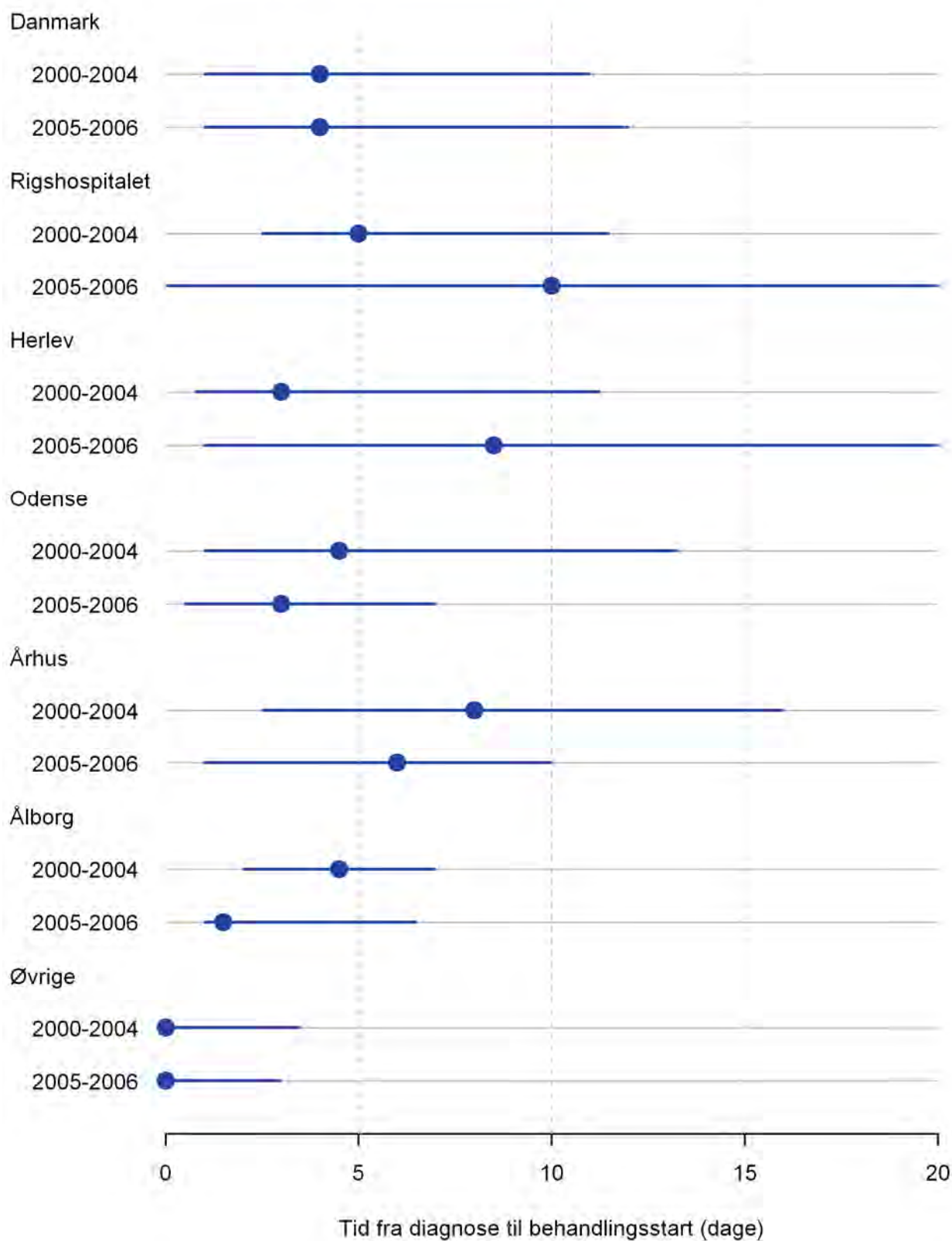
For patienter ≤ 60 år (figur 35) er median antal dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag fortsat faldende, ca. 1 dag tidligere i perioden 2005 – 2006 sammenlignet med årene inden. Dette kunne også ses ved sidste årsrapport, men tendensen fortsætter. Det viser, at for de yngre patienter lykkes det at igangsætte behandlingen hos de fleste inden for 2 dage efter knoglemarvsundersøgelse. Dette er vigtigt, idet ventetid er påvist at have negativ konsekvens for overlevelsen. Dette betyder også, at målet for udredning af akut leukæmi, som beskrevet i pakkeforløbet, er opnåeligt.

Forklaringen på, at der hos ældre går længere tid er oftest at ikke har behandlingsmæssige konsekvenser, hvorvidt diagnosen stilles hurtigt, idet en del af patienterne ikke kan modtage kurativt intenderet behandling.

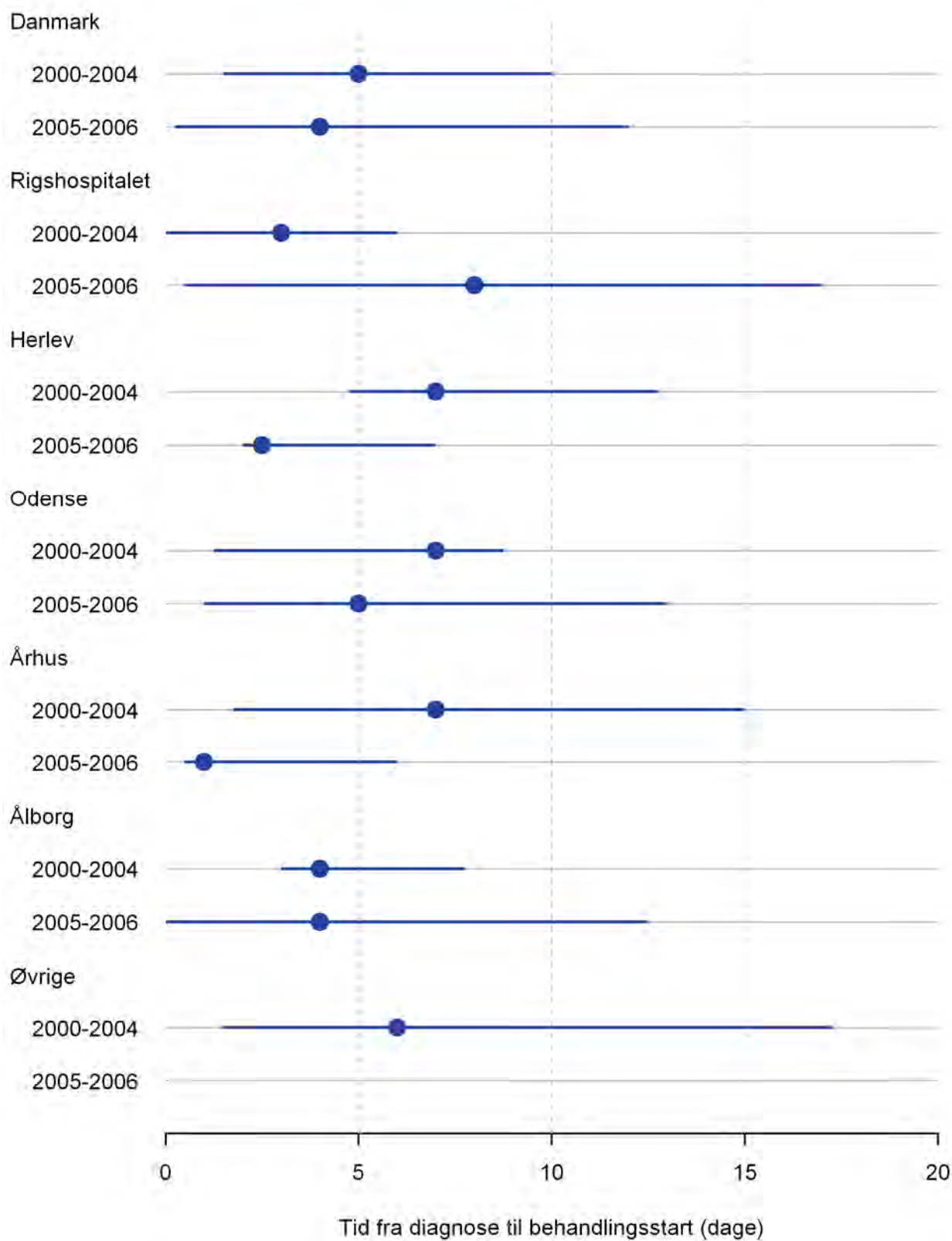
Figur 33 Tid til behandlingsstart, fordelt på årstal, 15-60 år.



Figur 34 Tid til behandlingsstart, over 70 år.



Figur 35 Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag fordelt på behandlende center og årstal

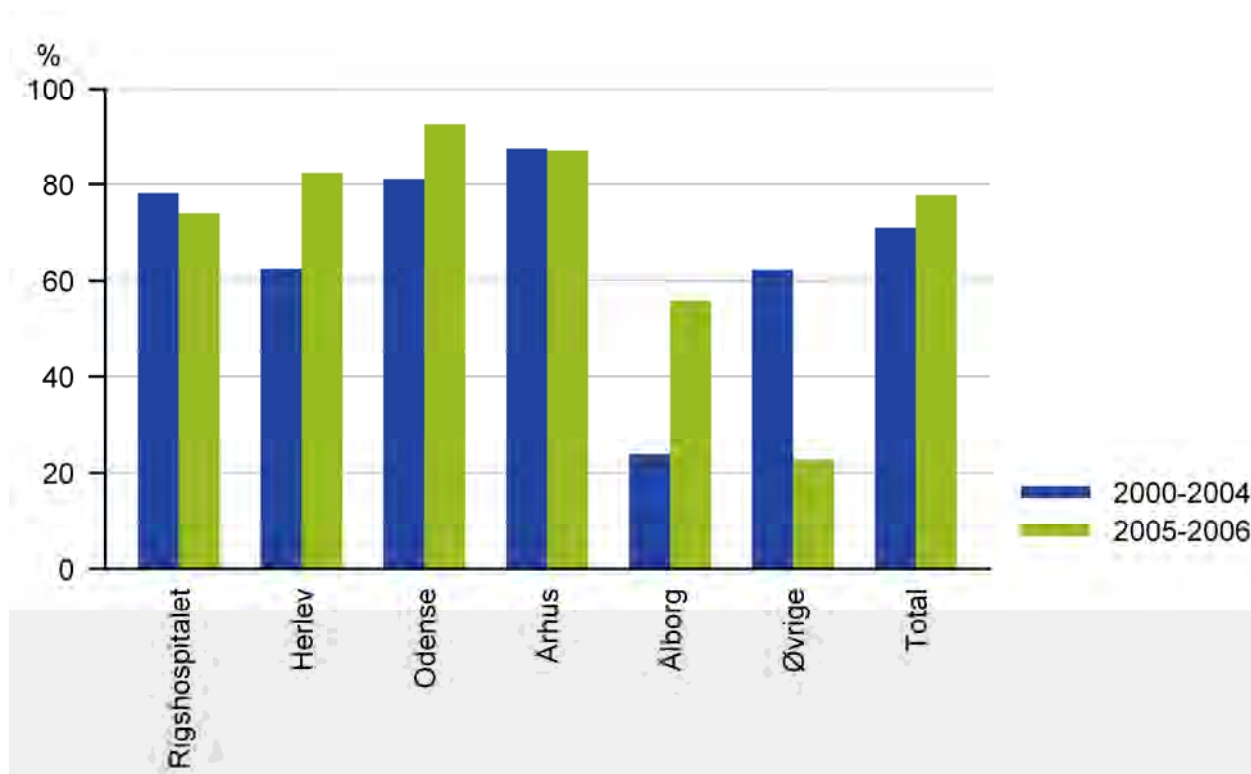


Udsvingene i antal dage for de enkelte centre afspejler blandt andet de "flaskehalse", der er på de pågældende afdelinger (såsom patologisvartid, venøst kateteranlæggelse osv.). Derudover har specielt patienter >60 år hyppigt ønske om betænkningstid før iværksættelse af behandling. De højeste maksimum dage må tilskrives præparatrevisioner, eller patienter der i første omgang har sagt nej tak til behandling, for så efterfølgende at ændre beslutning. ·

12.2. Indikator 15: Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH undersøgelse

Data foreligger, men der har vist sig mangelfuld rapportering fra flere centre, hvor man hos nogle patienter har skønnet, at der ikke var ressourcer til at rapportere de relativt tidskrævende cytogenetiske resultater.

Figur 36 Andel patienter med cytogenetik, alle patienter.



13. Sammenfatning og fremtidsplan

Ovenstående analyser dokumenterer ensartet faglige standard og kvalitet på de hæmatologiske afdelinger, vurderet på basis af en række indikatorer med effekt på patientbehandlingen.

De ikke faglige forklaringer på forskelle mellem afdelinger er begrundet i varierende regionale henvisningsmønstre med selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet.

14. Figurliste

Figur 1 30-dages mortalitet, alle patienter	29
Figur 2 30-dages mortalitet, 15-60 år.....	30
Figur 3 30-dages mortalitet, 61-70 år.....	30
Figur 4 30-dages mortalitet, > 70 år.	31
Figur 5 30-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal.....	32
Figur 6 30-dages mortalitet, 15-60 år, opdelt på årstal	33
Figur 7 30-dages mortalitet, 61 - 70 år, opdelt på årstal	34
Figur 8 30-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal	35
Figur 9 90-dages mortalitet, alle patienter	36
Figur 10 90-dages mortalitet, patienter 15-60 år	37
Figur 11 90-dages mortalitet, patienter 61 - 70 år.....	37
Figur 12 90-dages mortalitet, patienter > 70 år.	38
Figur 13 90-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal	39
Figur 14 90-dages mortalitet, patienter 15-60 år, opdelt på årstal	40
Figur 15 90-dages mortalitet, patienter 61-70 år, opdelt på årstal	41
Figur 16 90-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal.....	42
Figur 17 180-dages mortalitet, alle patienter.	43
Figur 18 180-dages mortalitet, patienter 15-60 år.	44
Figur 19 180-dages mortalitet, patienter 61-70 år.	44
Figur 20 180-dages mortalitet, patienter > 70 år.....	45

Figur 21 180-dages mortalitet, alle patienter, opdelt på årstal.....	46
Figur 22 180-dages mortalitet, patienter 15-60 år, opdelt på årstal. ..	47
Figur 23 180-dages mortalitet, patienter 61-70 år, opdelt på årstal. ..	48
Figur 24 180-dages mortalitet, patienter > 70 år, opdelt på årstal.....	49
Figur 25 CR efter 1. behandling, opdelt på afdeling og alder.....	51
Figur 26 CR efter 1. linie behandling.....	52
Figur 25 Overlevelse, alle patienter, opdelt på årstal	54
Figur 26 Overlevelse, alle patienter, opdelt på alder	54
Figur 27 Overlevelse WHO-performance.....	55
Figur 28 Overlevelse, patienter 15-60 år, opdelt på årstal	56
Figur 29 Overlevelse alle patienter, afdelingsvis.....	56
Figur 30 Overlevelse, patienter 15-60 år, afdelingsvis	58
Figur 31 Overlevelse, patienter > 70 år, afdelingsvis	59
Figur 32 Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag	64
Figur 33 Tid til behandlingsstart, fordelt på årstal, 15-60 år.	65
Figur 34 Tid til behandlingsstart, over 70 år.	66
Figur 35 Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag fordelt på behandlende center og årstal	67
Figur 36 Andel patienter med cytogenetik, alle patienter.....	68

15. Tabelliste

Tabel 1 Oversigt over resultatindikatorer	15
Tabel 2: Oversigt over procesindikatorer.....	17
Tabel 3 Fordeling af 1375 AML patienter opdelt på afdeling	19
Tabel 4 ALL patienter, opdelt på afdeling 2005-6	19
Tabel 5 Patientalder opdelt på afdelinger, samt median, nedre og øvre kvartiler.....	20
Tabel 6 Fordeling af 1375 patienter på centerafdelinger, og øvrige opdelt efter behandlende afdeling. Data aldersopdelt ≤ 60 , og > 60 år.	21
Tabel 7 Fordelingen af patienter med sekundær AML på centerafdeling.	23
Tabel 8 Antal patienter med sekundær AML, opdelt efter alder	23
Tabel 9 Fordeling af aldersgrupper på afdelinger	24
Tabel 10 Kurativt intenderet primært behandlingssigte for 1375 patienter, opdelt efter center og årstal.	26
Tabel 11 Kurativt intenderet behandling, 15-60 år, opdelt på årstal... ..	26
Tabel 12 Kurativt intenderet behandling, 61-70 år, opdelt på årstal.... ..	27
Tabel 13 Kurativt intenderet behandling, > 70 år, opdelt på årstal	27
Tabel 14 Antal kurativt behandlede, alle patienter.....	50
Tabel 15 Antal patienter, der opnåede CR efter første behandling.	51

Tabel 16 CR rater efter 1. linie behandling, opdelt efter behandlende center og alder.	52
Tabel 17 Deltagelse i MRC AML-15 protokol, perioden 2005-2006	60
Tabel 18 Dødsårsager, opdelt efter behandlende center.	61
Tabel 19 Dødsårsager, patienter 15-60 år, afdelingsvis.	62
Tabel 20 Dødsårsager, patienter 61-70 år, afdelingsvis.	62
Tabel 21 Dødsårsager, patienter > 70 år, afdelingsvis.	63