

Signe Gjerstad

Akutt myelogen leukemi ved St. Olavs hospital 2009-2018

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Petter Quist-Paulsen
Desember 2021

Signe Gjerstad

Akutt myelogen leukemi ved St. Olavs hospital 2009-2018

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Petter Quist-Paulsen
Desember 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap

Forord

Denne oppgaven ble skrevet høsten 2021 ved Fakultet for medisin og helsevitenskap ved Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet. Jeg gjerne rette en stor takk til veileder Petter Quist-Paulsen for god veiledning og oppfølging gjennom hele prosessen. I tillegg vil jeg takke Kristin Solli Aune for hjelpen i forbindelse med diagnosesøket.

Innholdsfortegnelse

ABSTRACT	3
SAMMENDRAG	4
BAKGRUNN.....	5
MATERIALE OG METODE	8
PASIENTMATERIALE.....	8
METODE.....	10
<i>Klassifisering</i>	10
<i>Etikk</i>	13
<i>Variabler</i>	14
<i>Statistikk</i>	15
RESULTATER	16
PASIENTMATERIALET	16
BEHANDLING VED ALDER <60 ÅR	19
<i>Induksjon og remisjon</i>	19
<i>Konsolidering</i>	19
<i>Residiv</i>	20
INTENSIVOPPHOLD OG DØDSÅRSAKER	20
OVERLEVELSE VED ALDER <60 ÅR.....	21
<i>Sammenligning med data fra 1999-2008</i>	25
BEHANDLING VED ALDER ≥60 ÅR	26
<i>Induksjon og remisjon</i>	26
<i>Konsolidering</i>	26
<i>Residiv</i>	26
INTENSIVOPPHOLD OG DØDSÅRSAKER	27
OVERLEVELSE VED ALDER ≥60 ÅR.....	28
TRANSPLANTASJONSDATA	32
<i>GVHD</i>	33
<i>Dødsårsaker hos transplanterte</i>	33
DISKUSJON	34
PASIENTER <60 ÅR.....	34
PASIENTER ≥60 ÅR.....	36
STYRKER OG SVAKHETER.....	38
KONKLUSJON	39
REFERANSER	40

Abstract

Background

Acute myeloid leukemia (AML) is a form of cancer originating from the myelogenous cell lineage in the bone marrow. The treatment consists of intensive chemotherapy, and for some patients, allogeneous stem cell transplant. The progress and prognosis of AML varies considerably between subgroups, causes and the patients age, but generally it is a disease with high mortality. In 2012, the five-year overall survival of patients between 18 and 60 years diagnosed at St. Olavs hospital was found to be 47,7%. The aim of our study was to do a new validation study of diagnosis- and treatment routines at St. Olavs hospital, with patients diagnosed from 2009-2018, and also include patients above 60 years of age. For the latter group, we are missing Norwegian studies.

Materials and methods

We conducted a retrospective, descriptive analysis of patients above 18 years diagnosed with AML at St. Olavs hospital in the period 2009-2018. The patients were categorized in cohorts based on age and disease characteristics and investigated with regard to clinical end points like remission, relapse and five-year survival.

Results

217 patients were included, distributed in 69 patients <60 years old, and 148 patients ≥60 years old. We found a five-year overall survival at 61,9% (95% confidence interval 48,5-72,9%) with patients <60, which was not significantly higher than in 2012 (P: 0,336). For patients ≥60, we found a five-year overall survival at 11,9% (95% CI 6,0-16,8%). In the whole material we registered a total of six therapy related deaths.

Discussion

Diagnosing and treatment choices were concurrent with national guidelines. Remission rates and survival were as expected, and therapy related mortality was low. There have not been significant changes in the treatment routines the last 10 years, which explains the stable survival.

Sammendrag

Bakgrunn

Akutt myelogen leukemi (AML) er en kreftform som utgår fra den myeloide cellerekken i benmargen. Behandlingen består av intensiv kjemoterapi, og hos utvalgte pasienter, allogen stamcelletransplantasjon. Forløp og prognose ved AML varierer i stor grad mellom undergrupper, årsaksforhold og alder hos pasienten, men generelt sett er det en sykdom med høy mortalitet. I 2012 ble det funnet en femårsoverlevelse på 47,7% hos pasienter mellom 18 og 60 år diagnostisert ved St. Olavs hospital. Formålet med vår studie var en ny kvalitetssikring av diagnose- og behandlingsrutiner ved St. Olavs hospital, med pasienter diagnostisert fra 2009-2018, hvor vi også inkluderte pasienter over 60 år. For sistnevnte gruppe mangler vi norske studier.

Materiale og metode

Vi gjennomførte en retrospektiv, deskriptiv analyse av pasienter over 18 år som fikk diagnostisert AML ved St. Olavs hospital i perioden 2009-2018. Pasientene ble delt inn i kohorter basert på alder og sykdomskarakteristika og undersøkt med hensyn på kliniske endepunkt som remisjon, residiv og femårsoverlevelse.

Resultater

217 pasienter ble inkludert, fordelt på 69 pasienter <60 år, og 148 pasienter ≥60 år. Total femårsoverlevelse var 61,9% (95% konfidensintervall 48,5-72,9%) hos pasienter <60 år, som ikke var signifikant bedre enn i 2012 (P: 0,336). For pasienter ≥60 år var total femårsoverlevelse 11,9% (95% KI 6,0-16,8%). I hele pasientmaterialet registrerte vi totalt seks behandlingsrelaterte dødsfall.

Diskusjon

Diagnostikk og behandlingsvalg var i tråd med nasjonale retningslinjer. Remisjonsfrekvens og overlevelse var på forventet nivå, og behandlingsrelatert død var lav. Det har ikke skjedd vesentlige endringer i behandlingsrutinene de siste 10 årene, som forklarer den stabile overlevelsen.

Bakgrunn

Akutt myelogen leukemi (AML) er en kreftform som utgår fra den myeloide cellelinjen i benmargen. Mutasjoner i tidlige modningsstadier resulterer i klonal ekspansjon av umodne celler. I Norge diagnostiseres omtrent 150 nye tilfeller i året, noe som utgjør 10% av totalt antall diagnostiserte leukemier. Median alder ved debut er 69 år [1, 2]. Klinisk ser man typiske symptomer på anemi, trombocytopeni og leukopeni med slapphet, økt blødnings- og infeksjonstendens. Dette er et uttrykk for at normal differensiering av hematopoietiske cellelinjer hindres av ekspansjonen av umodne celler [3].

Diagnosekriteriet for AML er minst 20% myeloblaster blant totalt antall kjerneholdige celler i benmargen. Dersom man ved molekylærgenetiske undersøkelser finner bestemte genetiske avvik, kan diagnosen stilles også uten at andelen blaster er oppfylt. Disse avvikene er listet opp i Tabell 1 [4].

Tabell 1: Diagnosekriterier for AML

Minst 20% myeloblaster i benmarg, eller
Molekylærgenetiske avvik:
<ul style="list-style-type: none">• t(8;21) (q22;q22)• t(16;16) (p13.1,q22)• inv(16) (p13.1,q:22)• t(15;17) (q22,q12) -> (akutt promyelocytteleukemi, «APL»)• overvekt av erytroide forstadier i benmarg (>80% erytropoiese og >30% proerytroblaster)

Diagnosen stilles ved hjelp av morfologisk undersøkelse av benmargsutstryk med May-Grünwald-Giemsa-farge (MGG), der andel blaster kartlegges. For å avgjøre blastenes celletilhørighet og differensiering, gjøres immunfenotyping ved hjelp av flowcytometri. I tillegg gjøres cytogenetisk undersøkelse av benmargsceller og molekylærdiagnostisk undersøkelse av leukemiceller for å kunne tilpasse behandling og oppfølging. Dette danner grunnlag for klassifisering i prognostiske modeller [5].

I de aller fleste tilfeller behandles AML med en intensiv induksjonsbehandling med kjemoterapi, i form av tre dager med daglig Daunorubicin eller Idarubicin, og sju dager med Cytarabin som kontinuerlig døgninfusjon («3+7»). Hensikten er å oppnå komplett remisjon,

det vil si blastandel <5% i benmargen. Deretter gis konsolideringsterapi for å slå ned resterende leukemiceller, og for å redusere risiko for residiv. Uten denne behandlingen etter komplett remisjon, vil tilnærmet alle pasienter få tilbakefall av sykdommen [6]. Et alternativ til den intensive induksjonsbehandlingen, er behandling med Azacytidin (hypometylerende medikament) som sykdomsstabiliserende terapi. Det er anbefalt dersom pasienten blir vurdert til å ikke tåle konvensjonell kjemoterapi, og er særlig aktuelt ved høyrisiko cytogenetikk eller multilineær dysplasi der «3+7» har dårlig effekt [1, 7].

Konsolidering består av høydose kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT), avhengig av alder og risikoprofil. Her gjøres en avveining om hvor intensiv behandling som er nødvendig for kurasjon, uten å pålegge pasienten unødig risiko for behandlingsrelatert toksisitet. Stamcelletransplantasjon gir lavest risiko for tilbakefall av sykdommen, men behandlingsrelatert mortalitetsrisiko er rapportert til opp mot 20% [2]. Generelt vil man derfor være mer tilbakeholden med allo-SCT hos pasienter med gunstige risikoprofiler, da de oppnår god effekt av kjemoterapi alene [5]. Standard-konsolidering for disse pasientene er Høydose Cytarabin, gitt i tre eller fire kurer. Allo-SCT skal derimot i utgangspunktet tilbys i første remisjon til alle pasienter med høyrisikosykdom, med mindre man har klare kontraindikasjoner som høy alder og komorbiditet [1].

Allogen stamcelletransplantasjon skjer ved at man overfører friske stamceller fra en egnet donor, etter oppnådd komplett remisjon. For å kunne ta imot de nye stamcellene, må pasientens benmargsceller og immunforsvar slås ut ved hjelp av intensiv kjemoterapi, en prosess som kalles myeloablativ kondisjonering («MAC»). Dersom forbehandlingen gis med lavere intensitet («reduced intensity conditioning» eller «RIC») får man lavere toksisitet og den tolereres bedre, slik at man i større grad kan tilby stamcelletransplantasjon hos eldre [1, 8].

Transfusjon av stamceller medfører også overføring av donors T-lymfocytter, som kan angripe pasientens organer og føre til transplantat-mot-vert-sykdom («graft versus host disease», «GVHD»). Sykdommen kan ha symptomer fra blant annet hud, lever og mage/tarm, og den har en dødelighet på omtrent 10% [9]. Risikoen for denne komplikasjonen er høyere dersom man høster stamceller fra perifert blod, da man vil få med flere T-lymfocytter fra donor. GVHD forebygges og behandles med immunsupprimerende medikamenter, og de siste årene har man i tillegg startet med behandling i form av antitymocytt-globuliner (ATG) under

kondisjoneringen rutinemessig dersom stamcellene er høstet fra perifert blod hos ubeslektet donor (matched unrelated donor, «MUD») [10].

AML er en sykdom som ubehandlet har 100% mortalitet, men med behandling varierer forløp og prognose i stor grad mellom undergrupper, årsaksforhold og alder hos pasienten [1]. Tangen et al. publiserte en studie i 2008, med pasienter fra hele Norge i tidsrommet 2000-2006, som viste en total fireårsoverlevelse på 43% hos pasienter under 60 år [11]. I aldersgruppen over 60 år er prognosen dårligere, med treårsoverlevelse på rundt 20% ifølge en dansk populasjonsbasert studie fra 2015 [12]. Dette skyldes at de eldre har dårligere respons på behandling på grunn av ugunstig risikoprofil. I tillegg er komorbiditet en avgjørende faktor med hensyn på hvor godt pasientene tåler den intensive behandlingen. De eldre pasientene er derfor en særlig utfordring, og man må ta stilling til om man skal ha mål om kurasjon eller om pasienten er best tjent med palliativ tilnærming [13].

I 2012 ble det gjennomført en studie med pasienter fra St. Olavs hospital i perioden 1999-2008, hvor man fant en femårsoverlevelse på 47,7% hos pasienter mellom 18 og 60 år [14]. Pasienter med alder over 60 år ble ikke inkludert. I vår studie ønsket vi å gjøre en tilsvarende kartlegging med pasienter diagnostisert fra 2009-2018, hvor man også inkluderte pasienter over 60 år, for så å sammenligne dataene med tidligere publiserte studier. Den overordnede hensikten med studien var kvalitetssikring av behandlingsrutiner ved St. Olavs hospital. Vi ønsket å undersøke om nasjonale retningslinjer blir fulgt [1], og om overlevelsen innenfor de ulike pasientgruppene er tilfredsstillende.

Materiale og metode

Pasientmateriale

I denne populasjonsbaserte retrospektive studien ble pasientene samlet ved hjelp av diagnosesøk i PAS/SQL for ICD-10-kodene C92.0 (Akutt myelogen leukemi), C92.5 (Akutt myelomonocytteleukemi), C93.0 (Akutt monoblastleukemi), C94.0 (Akutt erytroid leukemi), C94.2 (Akutt megakaryoblastleukemi), C94.4 (Akutt panmyelose med myelofibrose), og C95.0 (AML med uspesifisert celletype) [15]. Pasienter som ble diagnostisert i perioden 01.01.2009-31.12.2018, og var over 18 år ble inkludert.

I gjennomgangen av journal ble pasienter som ikke fylte diagnosekriteriene for AML fra WHO 2016 ekskludert. Dette er spesielt relevant for diagnosen Akutt erytroid leukemi, der det tidligere var tilstrekkelig med $\geq 20\%$ myeloblaster blant non-erytroide celler, mens det etter 2016 skal telles som prosent blaster av det totale antallet benmargsceller [4]. Videre ble pasienter med Akutt promyelocytteleukemi (APL, diagnosekode C92.4) ikke inkludert, da disse pasientene håndteres på en spesiell måte med en egen type behandling, og har heller ikke de samme utfordringene knyttet til residiv og GVHD. Pasienter som hadde fått sin diagnose og initielt blitt behandlet ved andre helseforetak enn Helse-Midt, ble også ekskludert fra studien. Der pasientene initielt ble diagnostisert og behandlet ved St. Olavs hospital, men senere flyttet eller man på andre måter mistet tilgang på informasjon om forløp, ble disse inkludert der man hadde data, og registrert som «manglende oppfølging» der dette manglet.

I tillegg til diagnosesøket, ble det samlet inn pasienter fra «Benmargsboka», et register for prøvesvar fra alle benmargsutstryk på hematologisk avdeling ved St. Olavs. Her gikk vi manuelt gjennom bøkene fra gjeldende tidsperiode. Prøvesvar som inneholdt beskrivelsene «AML», «Akutt leukemi», « $>20\%$ blaster» og «Blastøkning og dysplasi» ble registrert, og sjekket opp mot datagrunnlaget fra diagnosesøket. Dersom pasientene ikke allerede var fanget opp, og fylte inklusjonskriteriene, ble journal gjennomgått på lik linje med pasientene fra diagnosesøket. Dermed hadde man to kilder til pasienter, for å sikre at man hadde fanget opp alle. I tilsvarende oppgave fra 2012 hadde man en øvre aldersgrense på 60 år, mens vår studie også inkluderte de eldste pasientene, slik at antallet pasienter i utvalget økte. Anbefalinger rundt behandling og prognose er forskjellig for disse aldersgruppene, og de ble derfor analysert hver for seg.

Tabell 2: Beskrivelse av inkluderte diagnosekoder

C92.0 Akutt myelogen leukemi	C94.0 Akutt erytroid leukemi
<i>Akutt myelogen leukemi, minimalt differensiert</i>	<i>AML M6 (a, b)</i>
<i>Akutt myelogen leukemi (med modningstegn)</i>	<i>Erytroleukemi</i>
<i>AML1/ETO</i>	
<i>AML M0</i>	C94.2 Akutt megakaryoblastleukemi
<i>AML M1</i>	<i>AML M7</i>
<i>AML M2</i>	<i>Akutt megakaryocytteukemi</i>
<i>AML med t(8;21)</i>	
<i>AML NOS (uten FAB-klassifikasjon)</i>	C94.4 Akutt panmyelose med myelofibrose
	<i>Akutt myelofibrose</i>
C92.5 Akutt myelomonocytteukemi	
<i>AML M4</i>	C95.0 Akutt leukemi med uspesifisert celletype
<i>AML M4 med inv(16) og t(16;16)</i>	<i>Akutt leukemi med to cellelinjer</i>
	<i>Akutt leukemi med blandet cellelinje</i>
C93.0 Akutt monoblastleukemi	<i>Bifenotypisk akutt leukemi</i>
<i>AML M5 (a, b)</i>	<i>Stamcelleleukemi med usikker celletype</i>

Tabell 3: Seleksjonskriterier

<i>Nr</i>	<i>Beskrivelse</i>
1	Diagnose Akutt Myelogen Leukemi etter WHO-klassifikasjonen fra 2016
2	Behandlet ved St. Olavs hospital
3	Diagnose stilt i tidsrommet 01.01.2009 – 31.12.2019
4	Alder \geq 18 år

Metode

Ved hjelp av PID-nummer fra diagnosesøket ble selekterte pasienters journal gjennomgått for registrering av forhåndsbestemte parametre. Disse parameterne hadde til hensikt å klassifisere pasientene i riktige undergrupper, samt å få oversikt over behandling, kliniske endepunkt og overlevelse.

Klassifisering

Pasientene ble gruppert etter WHO's klassifisering av AML, som ble revidert i 2016. Den deler pasientene i fire grupper basert på årsaksforhold eller genetiske avvik. Den første gruppen er «AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter» («AML with recurrent genetic abnormalities»), altså bestemte cytogenetiske eller molekylærpatologiske avvik. En oversikt over disse er listet i Tabell 3. Den andre gruppen er «AML med myelodysplasirelaterte forandringer» («AML with myelodysplasia-related changes»). Her havner pasienter som har en av følgende tre karakteristika i tillegg til diagnosekravene for AML: Et forstadium med myelodysplastisk eller myeloproliferativ sykdom, over 50% dysplasi i minst to cellelinjer i benmargen, eller har bestemte genetiske avvik listet i Tabell 4. En tredje gruppe er «Terapi-relaterte myeloide neoplasmer» («Therapy-related myeloid neoplasms»), der alle pasienter som tidligere har blitt behandlet med cytostatika eller stråling havner. Dette gjelder uavhengig om pasienten har karakteristika som fyller kriteriene til de andre gruppene [4].

Pasienter som ikke faller inn under noen av disse, havner i gruppen «AML, NOS» («Not otherwise specified»). I vår studie ble også pasienter hvor man manglet data som sikkert kunne klassifisere dem i andre grupper, satt i denne kategorien. WHO har i tillegg listet Myeloid sarkom og Myeloide proliferasjoner relatert til Downs syndrom som egne entiteter, men det er for sjelden til å tas med. I vårt pasientmateriale forekom bare ett tilfelle av myeloid sarkom, som ble klassifisert som AML, NOS.

Tabell 4: Klassifisering av AML, i henhold til WHO, 2016 [4]

Akutt myelogen leukemi med tilbakevendende genetiske abnormaliteter

- AML med t(8;21)(q22;q22);*RUNX1-RUNX1T1*
- AML med inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB:MYH11*
- APL med PML-RARA
- AML med t(9;11)(p21;q23.3);*MLLT3-KMT2A*
- AML med t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*
- AML med inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastisk) med t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MLK1*
- *Provisorisk entitet: AML med BCR-ABL1*
- AML med mutert NPM1
- AML med biallelisk mutasjoner i CEPBA
- *Provisorisk entitet: AML med mutert RUNX1*

Akutt myelogen leukemi med myelodysplasi-relaterte forandringer

Terapi-relaterte myeloide neoplasmer

Akutt myelogen leukemi, NOS

- AML med minimal differensiering
- AML uten modning
- AML med modning
- Akutt myelomonocytteleukemi
- Akutt monoblastisk/monocytisk leukemi
- Pure erytroid leukemi (“Pure erythroid leukemia”)
- Akutt megakaryoblastisk leukemi
- Akutt basofil leukemi
- Akutt panmyelose med myelofibrose

Tabell 5: Cytogenetiske forandringer som kvalifiserer til diagnosen AML med MDS-forandringer [4]

Cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (3 or more abnormalities)
Unbalanced abnormalities
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Balanced abnormalities
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

Pasientene ble også klassifisert i European Leukemia Net (ELN) sin risikostratifisering for prognose. Dette er en inndeling i gunstige, intermediære og ugunstige molekulærgenetiske avvik, og brukes i vurderingen av hvilken behandling pasientene tilbys [5]. Her er man avhengig av cytogenetikk og molekulærpatologi, og pasienter der dette ikke var tilgjengelig havnet i en egen gruppe som ble kalt «Ikke klassifiserbar». Listen over hvilke molekulærpatologiske- og cytogenetiske avvik som tilhører hvilken risikogruppe er gjengitt i Tabell 4. For å bli plassert i gunstig risikogruppe måtte pasienten i tillegg til å ha en av de gitte «gunstige» mutasjonene, også ha normal cytogenetikk. I tilfeller med én «gunstig» mutasjon, og én «ugunstig» (feks biallelisk CEBPA og FLT3 ITD med høy allelratio), ble pasienten plassert i intermediær prognosegruppe. Dersom det forelå normal cytogenetikk og ingen påviste mutasjoner, ble pasienten også plassert i intermediær risikogruppe. Der det ikke forelå ratio for FLT3 ITD-mutasjon, ble det antatt høy ratio (fordi det var slik praksisen var før man begynte å se på ratio). ELN-risikogruppene er definert for pasienter under 60 år, og er mindre betydningsfulle for de eldre, men det ble likevel ikke tatt hensyn til alder i denne inndelingen.

Vi delte i tillegg pasientene inn i fire grupper etter alder ved diagnosetidspunkt: 18-39, 40-59 og 60-69, og ≥ 70 år. Hovedskillet var mellom pasienter over og under 60 år.

Tabell 6: ELN-risikostratifisering [5]

Gunstige	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
	inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	Mutert NPM1 og ikke mutert FLT3-ITD eller med Flt3-ITD ^{lavt allel ratio} (definert som allel ratio <0,5*)
	Biallelisk mutert CEBPA
Intermediære	Mutert NPM1 og mutert FLT3-ITD ^{høyt allel ratio} (allel ratio ≥0,5*)
	Ikke-mutert NPM1 og ingen FLT3-ITD eller med FLT3-ITD ^{lavt allel ratio} * (ingen ugunstige cytogenetiske avvik)
	t(9;11)(p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A (MLL); påvist t(9;11) er avgjørende dersom det samtidig påvises sjeldne, høy-risiko mutasjoner
	Cytogenetiske avvik ikke klassifisert som gunstige eller ugunstige
Ugunstige	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
	t(v**; 11q23.3); KMT2A (MLL) rearrangert
	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL
	Inv(3)(q21.3q26.2) eller t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11) -5 eller del(5q); -7 -17/abnl(17p)
	Kompleks karyotype; defineres som ≥3 kromosomforandringer men ikke dersom man har t(8;21), inv(16), t(16;16) og t(9;11)
	Monosomal karyotype***
	Ikke-mutert NPM1 med FLT3-ITD ^{høyt allel ratio}
	Mutert RUNX1 eller ASXL når man ikke samtidig har gunstig klassifisering
	TP53 mutasjon (ofte samtidig kompleks eller monosomal karyotype)

*Ratio definert som andel mutert FLT3 ITD delt på andel villtype

**v=Alle andre kromosomer enn kromosom 9

*** Monosomal karyotype: Defineres som en enkelt monosomi (ikke tap av X eller Y) sammen med minst en tilleggsmonosomi eller et strukturelt kromosomavvik (ikke core-binding factor AML)

Etikk

Studien anses som en intern kvalitetssikring, og er godkjent av klinikkjef for Medisinsk klinikk Tom Christian Martinsen og forskningsdirektør Gunnar Morken. PID-nummer fra diagnosesøket vil bli makulert når sensuren foreligger. Elektroniske skjema er uten personidentifiserbare opplysninger.

Variabler

Induksjonskur ble definert som behandling i form av cytostatika («3+7-kur»). Det ble også registrert om pasientene fikk Azacytidin i stedet for, eller i tillegg til vanlig induksjonskur. Hvis minst én av disse to behandlingsalternativene ble gitt ble det registrert som «aktiv behandling», mens all annen behandling ble definert som palliativ behandling (antibiotika mot infeksjoner, erytrocytt- og platettransfusjoner mot cytopenier, men også lavdosert kjemoterapi som hydroxyurea).

Komplett remisjon (CR) ble definert som blastandel <5% i normocellulær benmarg, granulocytall over $1 \times 10^9/L$, platetall over $100 \times 10^9/L$ og fravær av ekstramedullære manifestasjoner [5]. Dato for remisjon ble registrert som dato for benmargsprøven da dette ble påvist. Det ble også registrert om pasienten kom i remisjon etter første induksjonskur («tidlig remisjon»), om flere kurer var nødvendig for å komme i remisjon («sen remisjon»), eller om pasienten aldri kom i remisjon («aldri remisjon»). Sistnevnte ville være tilfelle om en pasient ble palliativt behandlet på grunn av alder eller komorbiditet, eller om det var primærresistent sykdom.

For alle pasienter som oppnådde komplett remisjon, ble det også registrert hvilken konsolideringsbehandling som ble gitt i første remisjon (CR1). Her hadde vi tre kategorier: alloge stamcelletransplantasjon (allo-SCT), konsolidering med kjemoterapi alene eller ingen konsolidering. Det ble også registrert hvor mange som fikk «Høydose Cytarabin», definert som minimum 1 g/m^2 . Alle pasienter som gjennomgikk transplantasjon ble registrert med transplantasjonsdato, donor (søsken eller MUD), type transplantasjon (MAC eller RIC), stamcellekilde (blod eller benmarg) og om de fikk ATG-behandling. Videre ble det registrert om pasienten fikk GVHD og lunge-GVHD.

Residiv ble definert som tilbakefall av sykdom i form av morfologisk blastandel $\geq 5\%$ i benmargen, eller i form av MRD (minimal residual disease)-undersøkelse dersom dette var registrert. Også leukemiske infiltrasjoner andre steder enn benmarg ble registrert som residiv av sykdommen [5]. I tillegg ble intensivopphold, samt årsaken til intensivoppholdet registrert.

Dato for siste observasjon ble notert som dødsdato dersom pasienten var død, og dato for datainnsamling dersom pasienten var i live ved studiens sluttdato. Her hadde vi fire kategorier: «lever i remisjon», «lever med sykdom», «død i remisjon» eller «død med

sykdom». «Remisjon» ble definert uavhengig av om det var første (CR1) eller senere (CR>1), og «sykdom» omfattet alle tilfeller av aktiv AML, uavhengig om det var primærresistent sykdom eller residiv.

Under parameteren «dødsårsak» hadde vi fem kategorier: «Aktiv AML», «blødning eller infeksjon», «medikamentbivirkning eller behandling» (herunder transplantasjonsrelatert død), «GVHD» og «andre sykdommer». Pasienter som døde uten å være i remisjon, det vil si både de som aldri kom i remisjon og de som fikk residiv, ble kategorisert under dødsårsaken «aktiv AML». Pasienten måtte altså være leukemifri ved død for å kunne plasseres i noen av de andre gruppene enn «aktiv AML».

Statistikk

Innsamlet data ble analysert ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS, der vi ved hjelp av en retrospektiv metode med inndeling i kohorter sammenlignet pasienter i ulike prognose-, alders- og behandlingsgrupper med hensyn til definerte hendelser som død, residiv og GVHD. Kaplan Meiers metode ble brukt for å beregne femårs total overlevelse og femårs leukemifri overlevelse. For femårs total overlevelse ble observasjonstid definert som tid fra diagnose til dato for siste observasjon, og hendelse definert som død av enhver årsak. Pasienter som var i live ved studiens utgangsdato ble sensurert. For femårs leukemifri overlevelse ble observasjonstid definert som tid fra diagnose til hendelsen residiv eller død. Pasienter som var i live eller ikke hadde fått residiv ved studiens utgangsdato ble sensurert.

Levetabeller ble brukt for å estimere femårsoverlevelse med standardavvik, som deretter ble brukt for å beregne 95% konfidensintervall (KI). Forskjell i overlevelse ble testet med Mantel-Cox´test (log rank), og en p-verdi <0,05 ble regnet som statistisk signifikant. Median oppfølgingstid ble beregnet etter pasientene som fortsatt levde ved siste oppfølgingspunkt.

Resultater

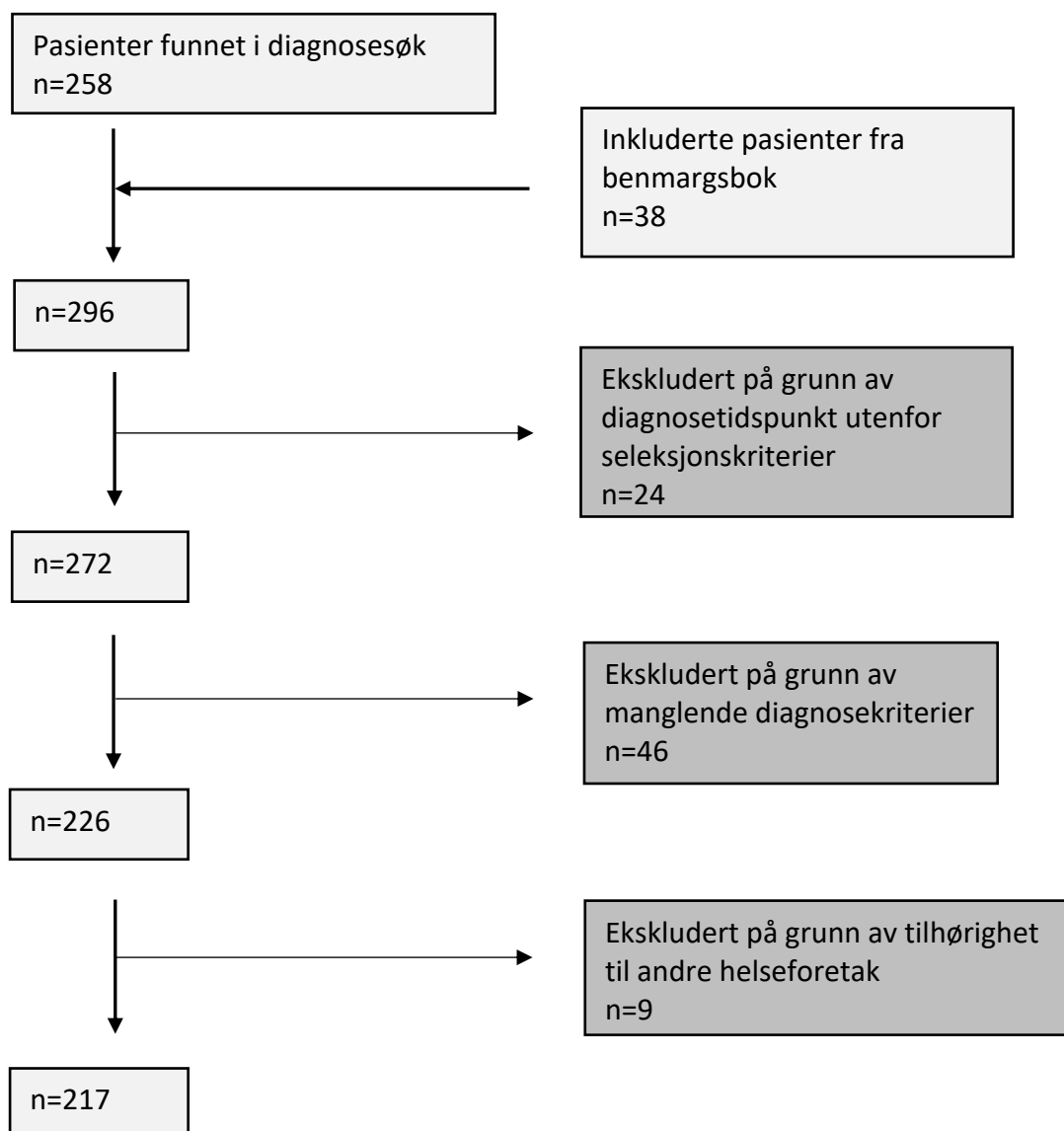
Pasientmaterialet

217 pasienter ble inkludert i studien (Figur 1). Gjennomsnittsalderen var 64 år og medianalder var 66 (spredning 72 år, fra 21 til 93). Det var økende andel pasienter i de definerte aldersgruppene, med 22 pasienter mellom 18 og 39 år (10,1%), 47 pasienter mellom 40 og 59 år (21,7%), og 148 pasienter i aldersgruppen ≥ 60 år (68,2%). Kjønnfordelingen var 119 menn (54,8%) og 98 kvinner (45,2%).

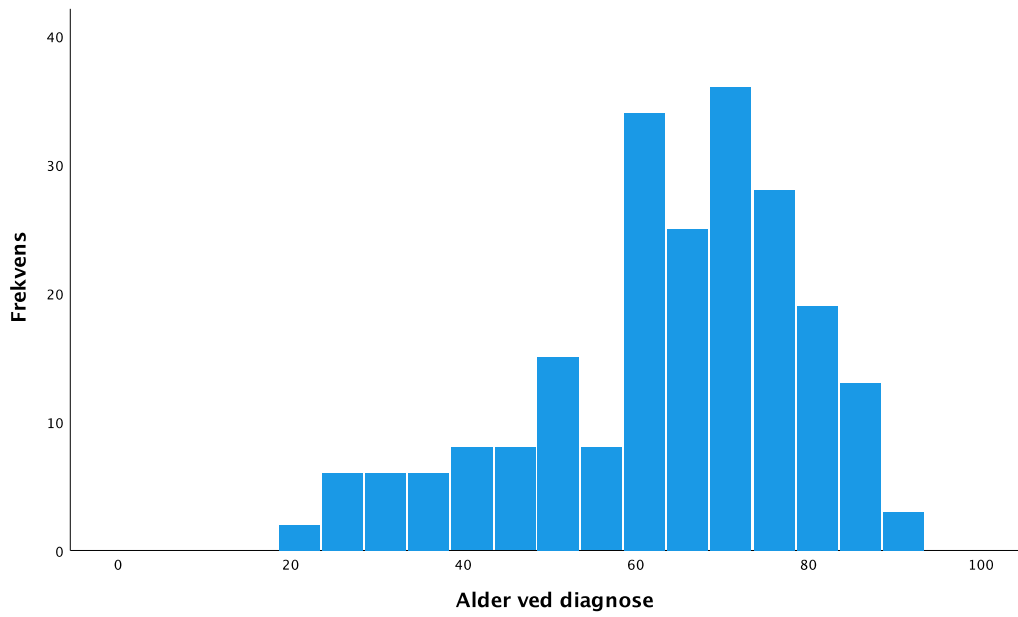
For hele pasientmaterialet var median oppfølgingstid 79 måneder, det vil si seks år og sju måneder (spredning 1-146 måneder). For pasienter < 60 år var median oppfølgingstid 93,5 måneder, det vil si sju år og ni måneder (spredning 1-146 måneder). I aldersgruppen ≥ 60 år var median oppfølgingstid 54 måneder, det vil si fire år og seks mnd (spredning 1-124 måneder).

55 pasienter (25,3%) tilhørte diagnosegruppen AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter. 85 pasienter (39,2%) tilhørte gruppen AML med myelodysplasi-relaterte forandringer, mens 24 pasienter (11,1%) tilhørte Terapi-relaterte myeloide neoplasmer. Resterende 53 pasienter (24,4%) tilhørte AML, NOS (Figur 3).

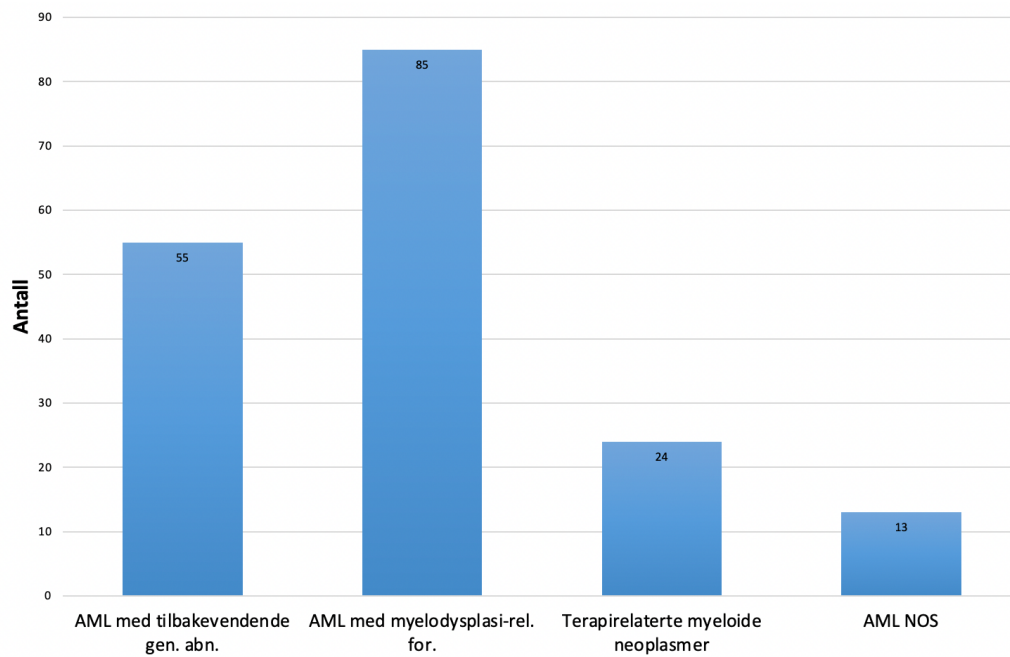
Figur 1: Inklusjon og eksklusjon



Figur 2: Aldersfordeling



Figur 3: Fordeling i WHO-diagnosegrupper



Behandling ved alder <60 år

Induksjon og remisjon

Induksjonskur ble gitt til 67 av 69 pasienter (97,1%). Azacytidin ble gitt til fire pasienter (5,8%). Totalt kom 59 pasienter i remisjon (86,8%), 51 pasienter (75,0%) etter én kur, og åtte pasienter (11,8%) etter mer enn én kur. Ni pasienter (13,2%) kom aldri i remisjon.

Fordelingen innenfor ELN-risikogrupperne er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Remisjon ved alder <60

ELN-risikogrupper	Tidlig	Sen (>1 kur)	Aldri	Totalt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gunstig	21 (95,5)	0 (0,0)	1 (4,5)	22 (100)
Intermediær	15 (71,4)	3 (14,3)	3 (14,3)	21 (100)
Ugunstig	14 (63,6)	5 (22,7)	3 (13,6)	22 (100)
Ikke klassifiserbar	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,6)	3 (100)
Totalt	51 (75,0)	8 (11,8)	9 (13,2)	68* (100)

*Én pasient med manglende oppfølging

Konsolidering

Blant de 51 pasientene som kom i remisjon etter én kur, ble henholdsvis 14 (29,4%) og 37 pasienter (57,4%) konsolidert med allo-SCT og kjemoterapi alene i CR1. Av pasienter som ble konsolidert med kjemoterapi alene fikk 35 av 37 (94,6%) Høydose Cytarabin.

Fordelingen innenfor ELN-risikogrupperne er vist i Tabell 8. Vi fant en økende andel allo-konsolidering fra gunstig til ugunstig risikogruppe. Det var likevel fire pasienter i ugunstig risikogruppe som ble konsolidert med kjemoterapi alene. Tre av disse hadde tidlig residiv slik at de ikke rakk transplantasjon i CR1, og én var alkoholmisbruker.

Tabell 8: Konsolidering i CR1 blant pasienter i tidlig remisjon

Pasienter i tidlig remisjon	Allo-SCT	Kjemoterapi alene	Totalt
	n (%)	n (%)	n (%)
Gunstig	0 (0,0)	21 (95,5)	21 (100)
Intermediær	5 (23,8)	13 (61,9)	15 (100)
Ugunstig	10 (68,2)	4 (18,2)	14 (100)
Ikke klassifiserbar	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (100)
Totalt	14 (29,4)	37 (57,4)	51 (100)

Residiv

Av de 14 som ble konsolidert med allo-SCT i CR1 fikk fire residiv (28,6%) mot 17 blant de 37 (47,2%) som fikk kjemoterapi alene i CR1. Den samlede residivfrekvensen var altså 21 av 50 (41,2%).

Intensivopphold og dødsårsaker

Totalt 15 pasienter (21,7% av denne aldersgruppen) hadde intensivopphold. Årsakene var infeksjon/sepsis i 12 av tilfellene. De tre andre årsakene var hjertestans, arytmi og lunge-GVHD. Fire av disse pasientene døde i løpet av første måned etter diagnose, hvorav to av dem ikke fikk aktiv AML-behandling.

Vi registrerte 32 dødsfall for pasienter under 60 år (46%). Av disse var det 21 pasienter (30,4%) som døde med aktiv AML. To pasienter (2,9%) døde av behandling eller medikamenter (begge i forbindelse med transplantasjon), fire pasienter (5,8%) døde av GVHD og to pasienter (2,9%) fikk andre sykdommer som de døde av etter å ha overlevd AML.

Én pasient (1,4%) døde i forløpet av første kur. Denne pasienten hadde intensivopphold med sepsis.

Tabell 9: Dødsårsaker ved alder <60 år

Dødsårsak	n	(%) (n=69)
Aktiv AML	21	(30,4)
Blødning eller infeksjon	0	(0,0)
Medikament/behandling	2	(2,9)
GVHD	4	(5,8)
Annen sykdom	2	(2,9)
Ukjent	3	(4,3)
Totalt	32	(46,0)

Overlevelse ved alder <60 år

Blant pasienter under 60 år fant vi en femårsoverlevelse på 61,9% (95% KI 48,5-72,9%). Median overlevelse var 110 måneder, det vil si ni år og to måneder. Overlevelsen var betydelig høyere hos de yngste pasientene, sammenlignet med de eldre (Figur 5). I ELN-risikogruppene fant vi en gradvis synkende overlevelse fra gunstig til ugunstig risikoprofil, med femårsoverlevelse på 85,7% (70,0-100,0%), 60,7% (38,7-82,7%) og 48,0% (26,0-70,0%) i henholdsvis gunstig, intermediær og ugunstig risikogruppe (Figur 6). I gunstig risikogruppe fant vi signifikant bedre overlevelse ved log rank test enn både i intermediær og ugunstig gruppe, mens det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom de to sistnevnte gruppene.

I WHO-gruppene var overlevelsen høyest i gruppen AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter, med femårsoverlevelse på 86,6% (95% KI 74,0-99,2%). I de andre WHO-gruppene fant vi en femårsoverlevelse på 52,5% (26,3-78,7%), 50,0% (9,2-90,8%) og 25,1% (1,7-48,5%) i henholdsvis AML med myelodysplasirelaterte forandringer, Terapirelaterte myeloide neoplasmer og AML, NOS, og median overlevelse 83 (95% KI 0,0-205,3), 13 (0,0-73,6) og 14 (5,2-22,8) måneder henholdsvis.

Femårs leukemifri overlevelse var 58,4% (95% KI: 46,0-70,8%), og generelt var leukemifri overlevelse innenfor de ulike gruppene tilnærmet lik femårs total overlevelse.

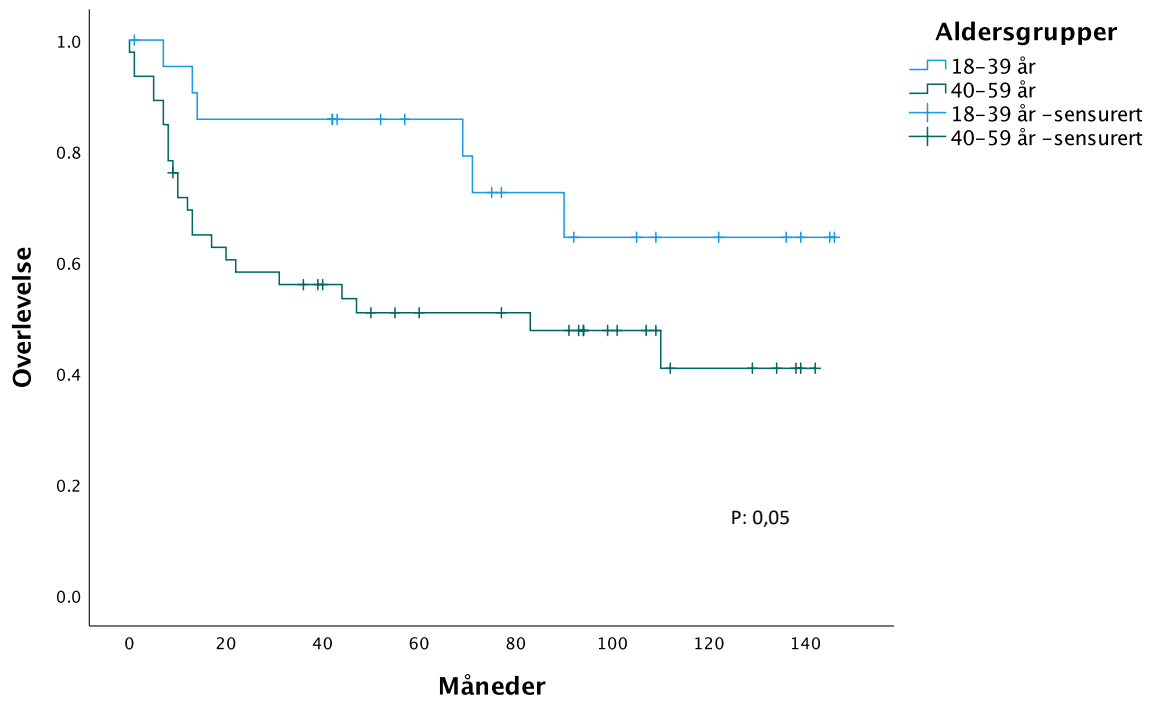
Tabell 10: Overlevelse i pasientgrupper ved alder <60 år

Pasientgruppe	n (%)		<i>Femårs total overlevelse</i>	
			%	(95% KI)
Alle <60 år	68*	(100)	60,7%	(48,5-72,9)
<i>Aldersgrupper</i>				
18-39 år	22	(32,4)	85,7%	(70,5-100,0)
40-59 år	46	(67,6)	50,9%	(35,9-65,9)
<i>ELN-risikogrupper</i>				
Gunstig	21	(30,9)	85,7%	(70,0-100,0)
Intermediær	22	(32,4)	60,7%	(38,7-82,7)
Ugunstig	22	(32,4)	48,0%	(26,0-70,0)
Ikke klassifiserbar	3	(4,4)	0,0%	(0,0-0,0)
<i>WHO-diagnosegrupper</i>				
AML med tilbakevendende gen. abn.	31	(45,6)	86,6%	(74,0-99,2)
AML med myelodysplasi-rel. for.	15	(22,1)	52,5%	(26,3-78,7)
Terapi-relaterte myeloide neoplasmer	6	(8,8)	50,0%	(9,2-90,8)
AML NOS	16	(23,5)	25,1%	(1,7-48,5)
<i>Konsolidering i CRI**</i>				
Allo-SCT	14	(28,0)	68,8%	(42,6-95,0)
Kjemoterapi alene	36	(72,0)	75,0%	(60,6-89,4)

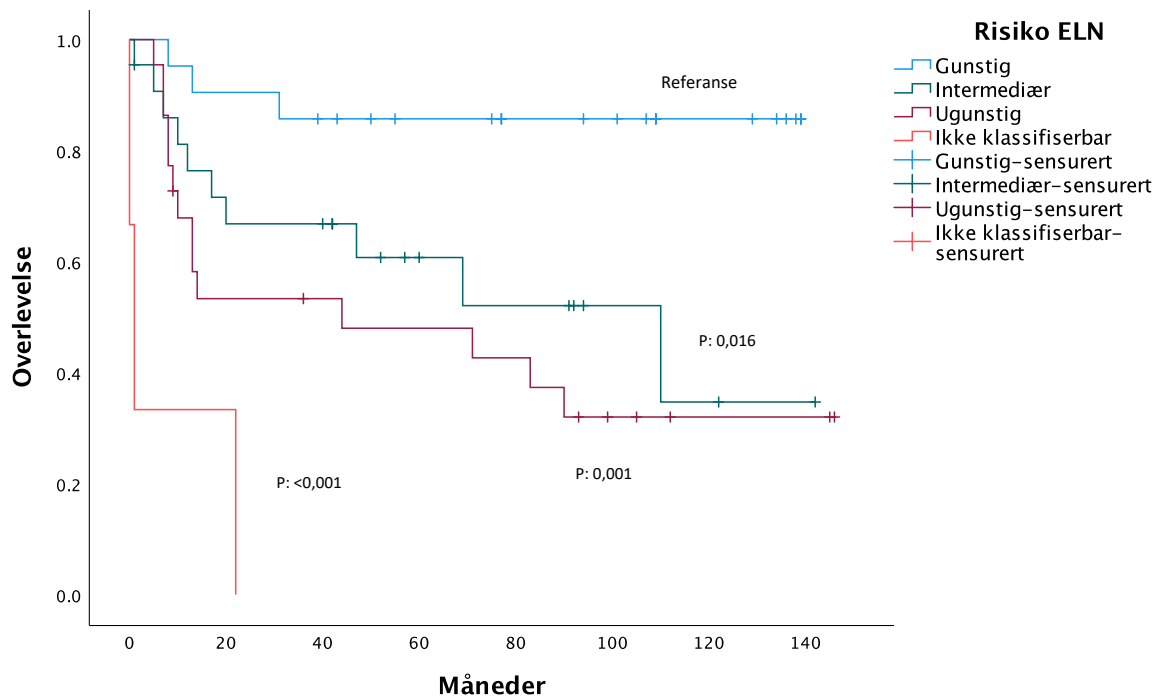
* Én pasient med manglende oppfølging

**Blant pasienter som kom i remisjon etter én kur (n=50)

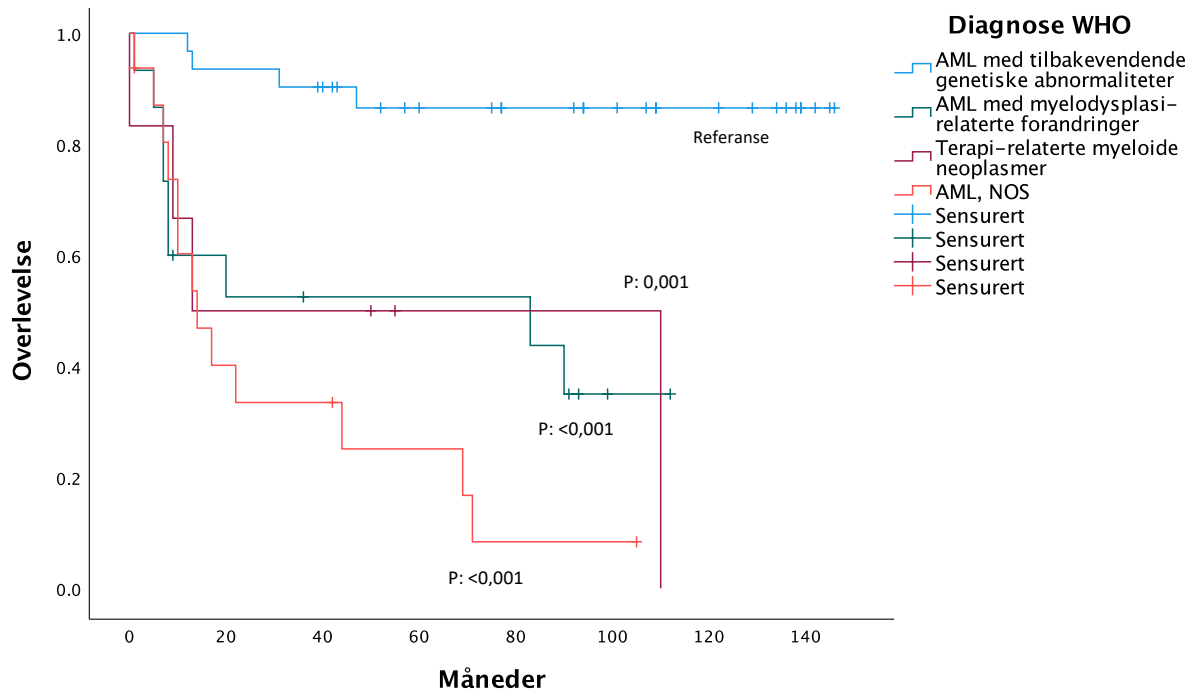
Figur 4: Overlevelse i aldersgrupper <60 år



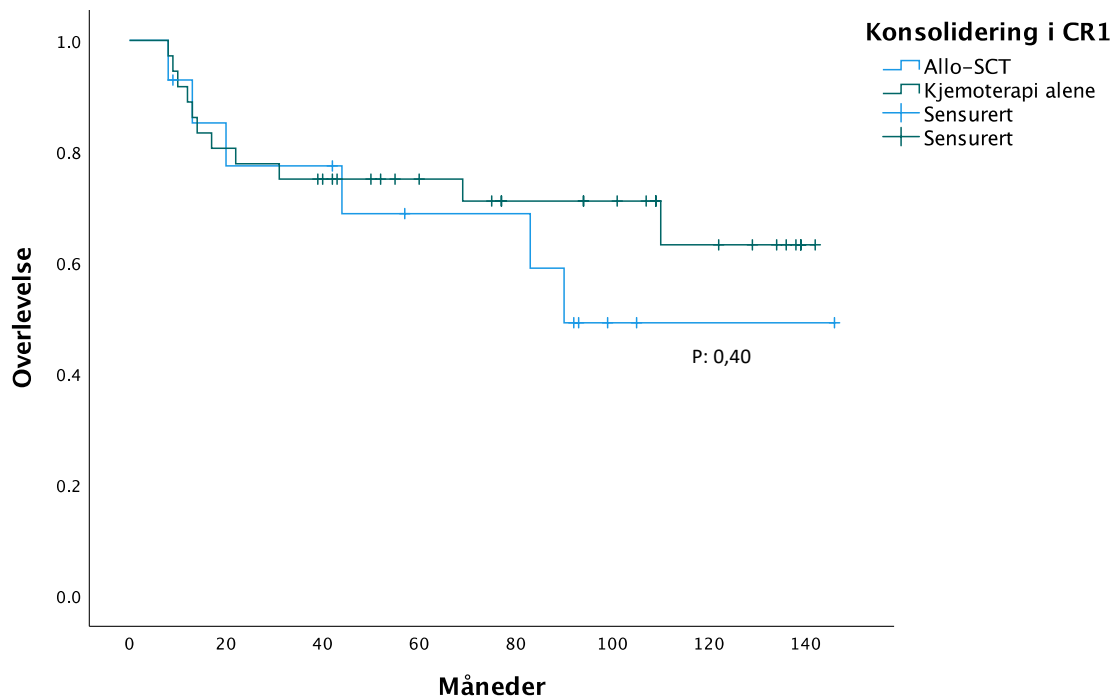
Figur 5: Overlevelse i ELN-risikogrupper <60 år.



Figur 6: Overlevelse i WHO-diagnosegrupper <60 år



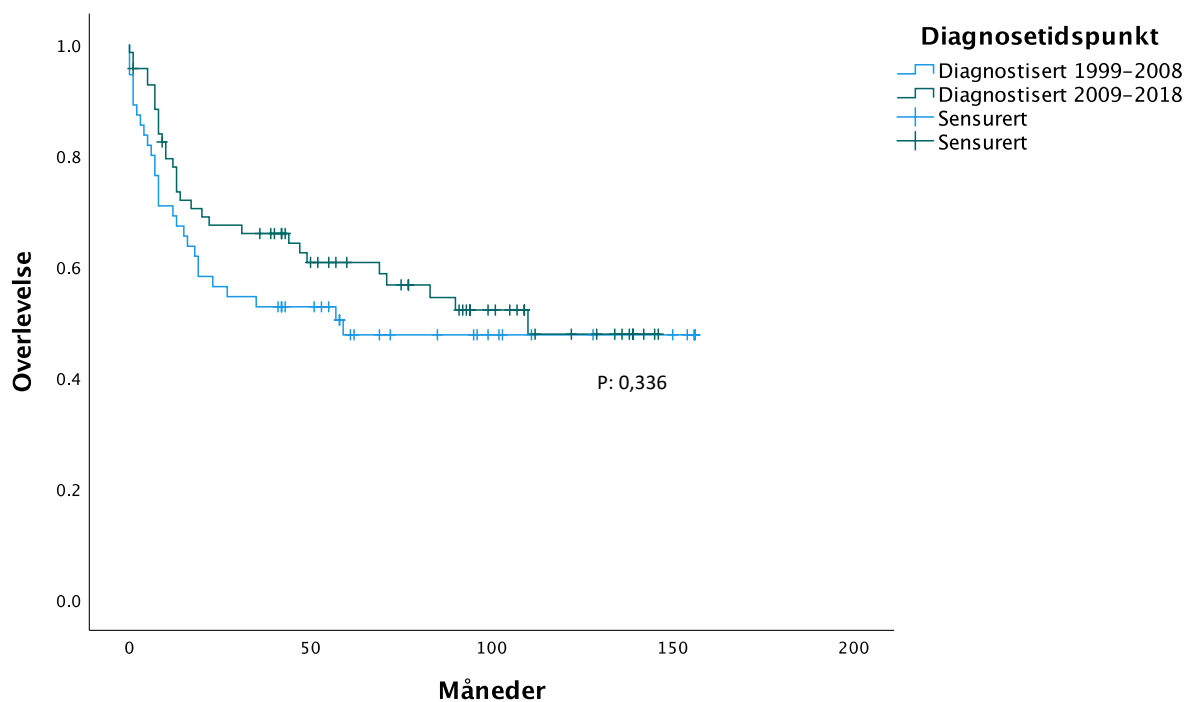
Figur 7: Overlevelse i konsolideringsgrupper <60 år



Sammenligning med data fra 1999-2008

Femårs total overlevelse hos pasientene diagnostisert mellom 1999 og 2008 var 47,7% (95% KI 33,7-61,7%). I vår studie, med pasienter diagnostisert mellom 2009 og 2018, var femårs total overlevelse 60,7% (95% KI 48,5-72,9%). Figur 9 viser at denne forskjellen utjevnes etter omtrent 110 måneder.

Figur 8: Overlevelse - sammenligning mellom data fra 1999-2008 og 2009-2018



Behandling ved alder ≥60 år

Induksjon og remisjon

Induksjonskur ble gitt til 82 pasienter (55,4%) i aldersgruppen over 60 år, mens 25 pasienter (16,9%) fikk Azacytidin i tillegg eller i stedet for vanlig induksjonskur. Fire av disse (2,7%) fikk Azacytidin som eneste behandling. De resterende 62 pasientene (41,2%) fikk kun palliativ behandling. Av dem som fikk aktiv behandling (induksjonskur eller azacytidin), kom 51 pasienter (60%) i remisjon, 43 pasienter (50,6%) etter én kur og åtte pasienter (9,4%) etter mer enn én kur. 34 pasienter (13,2%) kom aldri i remisjon.

Tabell 11: Remisjon ved alder ≥60, blant de som fikk aktiv behandling

	Tidlig n (%)	Sen (>1 kur) n (%)	Aldri n (%)	Totalt n (%)
ELN-risikogrupper				
Gunstig	14 (87,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	16 (100)
Intermediær	15 (39,5)	4 (10,5)	19 (50,0)	38 (100)
Ugunstig	10 (50,0)	2 (10,0)	8 (40,0)	20 (100)
Ikke klassifiserbar	4 (36,4)	1 (9,1)	6 (45,5)	11 (100)
Totalt – alder ≥60*	43 (50,6)	8 (9,4)	34 (40,0)	85 (100)

*Én pasient med manglende oppfølging

Konsolidering

Av pasienter som kom i remisjon (n=50), ble totalt 42 pasienter konsolidert. Seks pasienter (12,0%) fikk allo-SCT, og 36 pasienter (72,0%) fikk kjemoterapi alene, hvorav 23 (63,8%) fikk mer enn én kur konsoliderende kjemoterapi. Ti pasienter ble konsolidert med Høydose Cytarabin.

Residiv

Totalt 39 av 50 pasienter (78,0%) fikk residiv. I gruppen som ble allo-transplantert var det tre pasienter (50,0%) som fikk residiv, mens det var 30 pasienter (83,3%) i gruppen som ble konsolidert med kjemoterapi. I gruppen som ikke ble konsolidert (n=8) fikk seks pasienter (75,0%) residiv.

Tabell 12: Konsolidering i CR1 blant pasienter ≥ 60 år som kom i remisjon

ELN-risikogruppe	Allo-SCT	Kjemoterapi alene	Ingen	Totalt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gunstig	0 (0,0)	13 (92,9)	1 (7,1)	14 (100)
Intermediær	3 (15,8)	13 (68,4)	3 (15,8)	19 (100)
Ugunstig	2 (16,7)	7 (58,3)	3 (25,0)	12 (100)
Ikke klassifiserbar	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	5 (100)
Totalt	6 (12,0)	36 (72,0)	8 (16,0)	50 (100)

Intensivopphold og dødsårsaker

15 av 147 pasienter (10,2%) hadde intensivopphold. Årsakene var infeksjon eller sepsis med varierende grad av multiorgansvikt i 10 av tilfellene. De andre årsakene var metabolsk acidose, nyresvikt, hjertesvikt og to tilfeller med blødning og sirkulasjonskollaps. To av disse pasientene døde mindre enn én måned etter diagnose, mens ytterligere to pasienter døde innen to måneder. To av pasientene ble palliativt behandlet fra start, og fire kom aldri remisjon (inkludert de to palliative).

Fem pasienter døde i forløpet av, eller kort tid etter første induksjonskur (6%). Tre av disse hadde flere komorbiditeter, én var over 80 år, og en siste pasient var under 70 år og tidligere frisk.

Tabell 13: Dødsårsaker hos pasienter ≥ 60 år

Dødsårsak	n (%) (n=146)*
<i>Aktiv AML</i>	123 (84,2)
<i>Blødning eller infeksjon</i>	3 (2,1)
<i>Medikament/behandling</i>	0 (0,0)
<i>GVHD</i>	5 (3,4)
<i>Annen sykdom</i>	2 (1,4)
<i>Ukjent</i>	2 (1,4)
Totalt	135 (92,5)

*To pasienter med manglende oppfølging

Overlevelse ved alder ≥ 60 år

Femårs total overlevelse for pasienter over 60 år var 11,9% (95% KI 6,0-16,8%) (Tabell 14). Median overlevelse for hele gruppen var seks måneder (95% KI 3,8-6,2), men med stor variasjon innad i risikogruppene, med 54 (12,1-95,9), 10 (8,1-11,9) og fem måneder (3,0-7,0) i henholdsvis gunstig, intermediaær og ugunstig risikogruppe. Overlevelsen i gunstig risikogruppe var statistisk signifikant bedre enn i de øvrige gruppene (Figur 11). Det var også signifikant bedre overlevelse blant pasienter 60-69 år sammenlignet med pasienter ≥ 70 år.

Vi fant en femårsoverlevelse på 50,0% (95% KI 9,2-90,8%) blant pasienter som ble konsolidert med allo-SCT, og 25,6% (95% KI 9,9-43,1%) blant de kjemokonsoliderte (Figur 12), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant (P 0,455).

Median overlevelse hos gruppen som fikk aktiv behandling var 12 måneder (95% KI 8,3-15,6), mens gruppen som fikk palliativ behandling hadde median overlevelse på to måneder (95% KI 0,8-3,2), P <0,001.

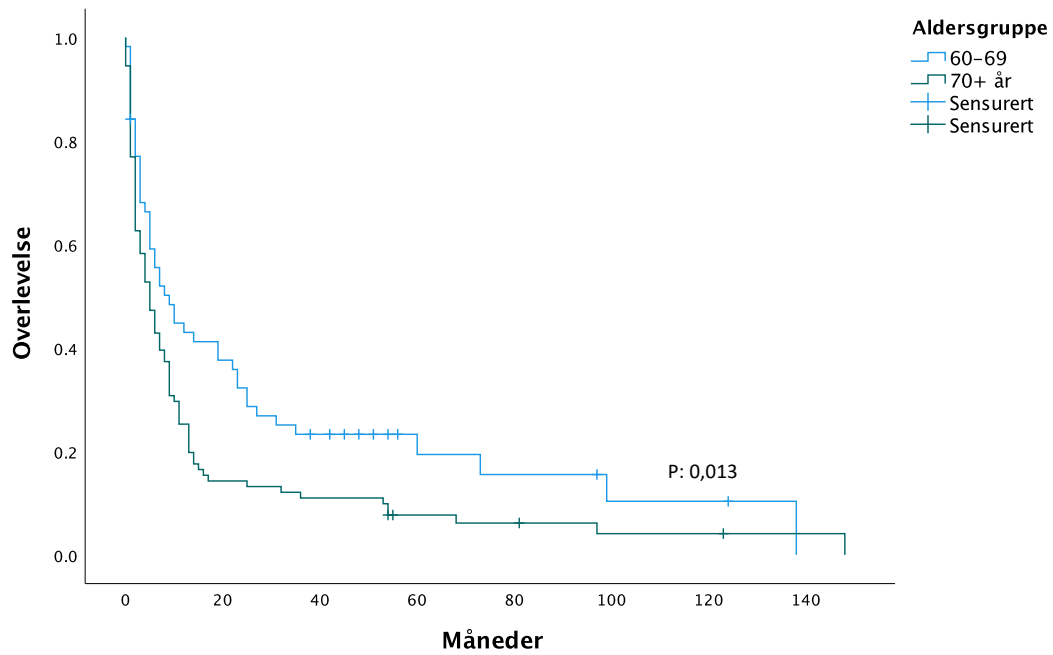
Femårs leukemifri overlevelse for hele gruppen var 8,7% (95% KI 3,9-13,5%), og median leukemifri overlevelse var fem måneder (95% KI 3,7-6,2).

Tabell 14: Overlevelse i pasientgruppen ≥60

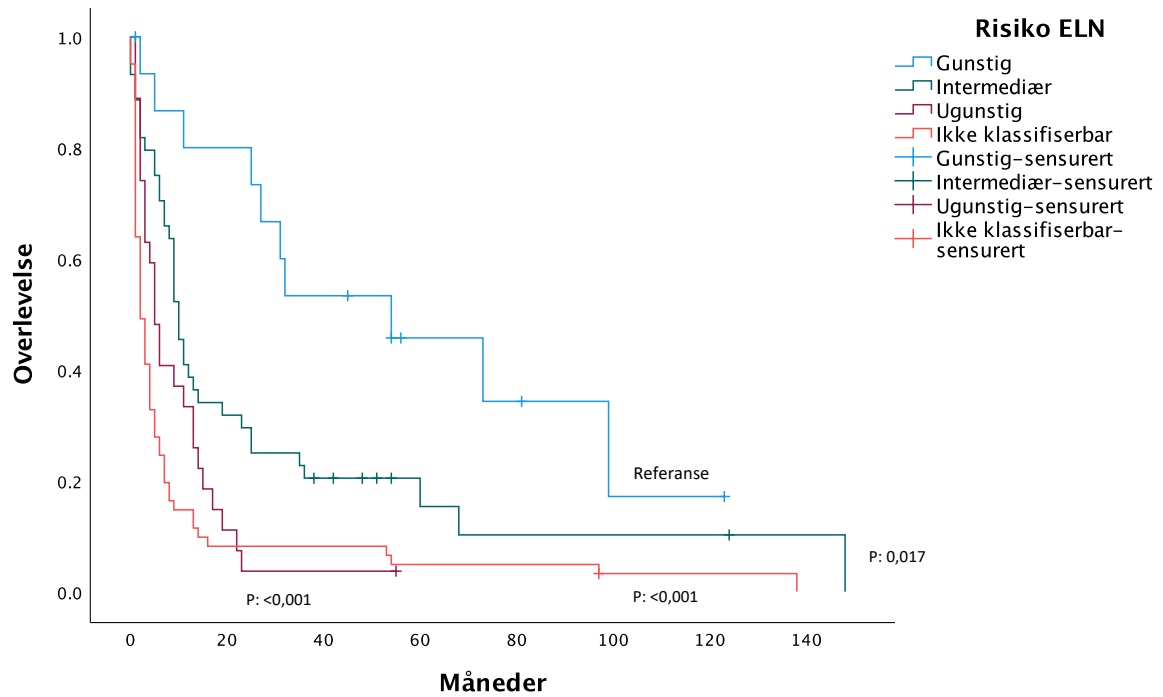
Pasientgruppe	n (%)		Femårs total overlevelse	
			%	(95% KI)
Alle ≥60 år	148	(100)	11,9%	(6,0-16,8)
Aldersgrupper				
60-69 år	57	(38,5)	19,4%	(7,6-31,2)
≥70 år	91	(61,5)	7,7%	(2,1-13,3)
ELN-risikogrupper				
Gunstig	16	(10,8)	45,7%	(19,5-71,9)
Intermediær	44	(29,7)	15,3%	(2,5-28,1)
Ugunstig	27	(18,2)	3,7%	(0,0-10,9)
Ikke klassifiserbar	61	(41,2)	4,9%	(0,0-10,1)
WHO-diagnosegrupper				
AML med tilbakevendende gen. abn.	23	(15,5)	31,0%	(7,2-54,8)
AML med myelodysplasi-rel. for.	70	(47,3)	6,9%	(0,7-13,1)
Terapi-relaterte myeloide neoplasmer	18	(12,2)	5,6%	(0,0-16,4)
AML NOS	37	(25,0)	13,0%	(1,8-24,2)
Konsolidering i CRI*				
Allo-SCT	6	(12,0)	50,0%	(9,2-90,8)
Kjemoterapi alene	36	(72,0)	26,5%	(9,9-43,1)
Totalt	42	(100)		
Aktiv vs palliativ behandling				
Aktiv (kjemoterapi eller azacytidin)	86	(58,1)	18,5%	(9,5-27,9)
Palliativ	62	(41,9)	2,4%	(0,0-6,8)
Totalt	148	(100)		
Induksjonskur vs azacytidin				
Induksjonskur	82	(95,3)	19,5%	(10,1-28,9)
Azacytidin alene	4	(4,7)	0,0%	(0,0-0,0)
Totalt	86	(100)		

*Av de som kom i remisjon og ble konsolidert

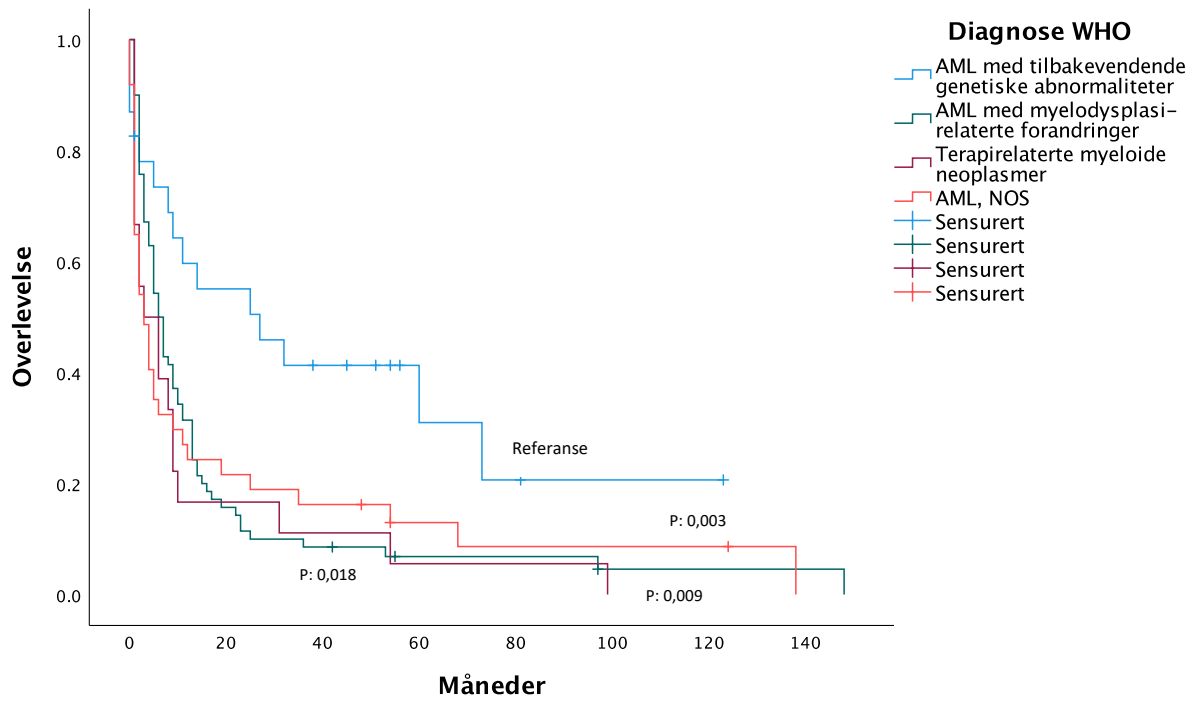
Figur 9: Overlevelse i aldersgrupper ≥ 60



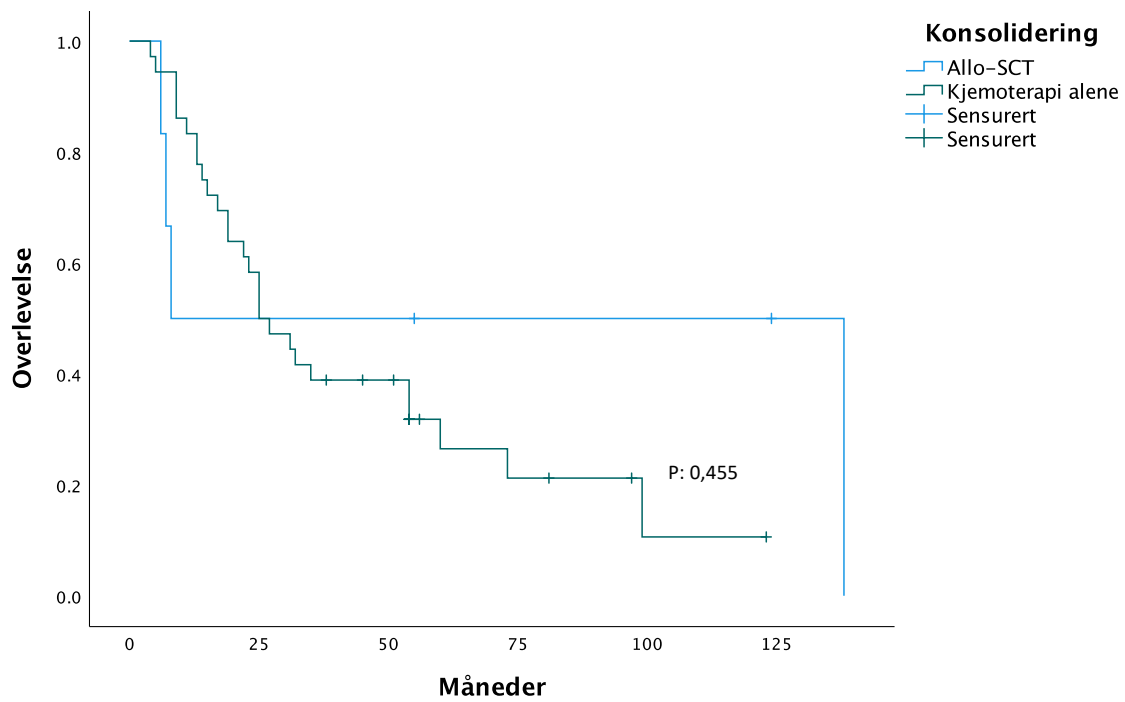
Figur 10: Overlevelse i ELN-risikogrupper ≥ 60



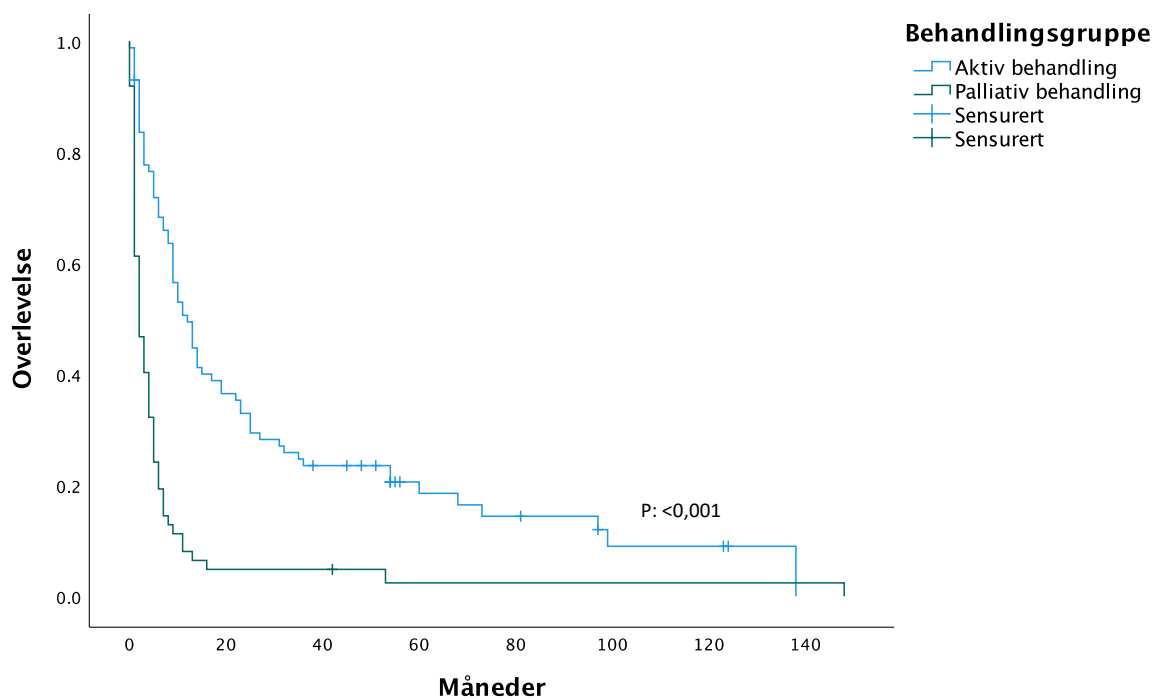
Figur 11: Overlevelse i WHO-diagnosegrupper ved alder ≥ 60



Figur 12: Overlevelse i konsolideringsgrupper blant pasienter som kom i remisjon ved alder ≥ 60



Figur 13: Overlevelse - palliativ vs aktiv behandling ved alder ≥ 60



Transplantasjonsdata

I hele pasientmaterialet (n=217) var det 48 (22,0%) som ble transplantert i løpet av oppfølgingstiden, fordelt på 33 pasienter <60 år (47,8%), og 15 pasienter ≥ 60 år (10,1%). Av de som ble transplantert (n=48) var det ni pasienter (18,8%) som tilhørte gunstig risikogruppe, 17 (35,4%) som tilhørte intermediær, og 19 (39,6%) som tilhørte ugunstig risikogruppe. De resterende to pasientene (4,2%) tilhørte gruppen «ikke klassifiserbar».

Blant pasienter under 60 år ble 20 transplantert i CR1, av disse fikk seks pasienter residiv (30,0%). 13 av de som ble kjemokonsolidert i CR1 ble transplantert i CR2. Blant disse var det fire som fikk residiv og døde med aktiv AML (30,8%).

Blant pasienter 60 år og eldre, ble seks pasienter transplantert i CR1, hvorav tre fikk residiv (50,0%). Åtte av de som ble kjemokonsolidert i CR1 ble transplantert i CR2. Blant disse var det to som fikk residiv og døde med aktiv AML (25,0%).

Tabell 15: Transplantasjonsdata

Type transplantasjon n (%)	MAC 27 (56,3)	RIC 21 (43,8)
Donor n (%)	Søsken 19 (39,6)	MUD 29 (60,4)
ATG-behandling n (%)	Ja 7 (14,6)	Nei 41 (85,4)
Stamcellekilde n (%)	Benmarg 12 (25,5)	Perifert blod 35 (74,5)

GVHD

29 pasienter fikk GVHD. Dette utgjør en andel på 13,4% av alle pasienter, og 60,4% av de transplanterte. 11 pasienter fikk lunge-GVHD, hvorav én av dem hadde fått ATG-behandling.

Tabell 16: Forekomst av GVHD

	Transplanterte (n=48)	Perifere stamceller (n=35)	ATG- behandling (n=7)
GVHD	n (%)	n (%)	n (%)
GVHD	29 (60,4)	21 (60,0)	2 (28,6)
Lunge-GVHD	11 (22,9)	9 (25,7)	1 (24,3)

Dødsårsaker hos transplanterte

Tabell 17: Dødsårsaker hos transplanterte

Dødsårsak hos transplanterte	(%) av transplanterte n (n=48)
Aktiv AML	13 (27,0)
Blødning eller infeksjon	0 (0,0)
Medikament/behandling	3 (6,2)
GVHD	8 (16,6)
Annen sykdom	2 (4,1)
Ukjent	1 (2,0)
Totalt	27 (56,3)

Diskusjon

Denne studien har gitt en oversikt over pasienter diagnostisert med AML ved St. Olavs hospital i perioden 2009-2018. Samlet sett fant vi at diagnostikk og behandling var i tråd med nasjonale retningslinjer. Overlevelsen lå på et nivå som var forventet ut fra andre sammenlignbare studier, med femårsoverlevelse på 60,7% i aldersgruppen 18-60 år, og 11,2% i aldersgruppen ≥ 60 år. Terapirelatert mortalitet var lav i alle aldersgrupper.

Pasienter <60 år

I aldersgruppen under 60 år kunne de aller fleste plasseres i en risikogruppe basert på cytogenetikk og molekylærpatologi, som indikerer at diagnostikken var tilfredsstillende. Når det gjelder behandling, ble induksjonskur gitt til tilnærmet alle, noe som resulterte i at en høy andel oppnådde komplett remisjon samlet sett (75% etter én kur, 87% totalt). Fordelingen innenfor risikogruppene fulgte også et forventet mønster, der 96% i gunstig risikogruppe oppnådde remisjon etter én kur, mens denne andelen var fallende i intermediær (71%) og ugunstig risikogruppe (64%). I en populasjonsbasert studie fra Sverige, publisert i 2015, var andelen som oppnådde komplett remisjon i denne aldersgruppen 75%. Resultatene fra den svenske studien er sammenlignbare med våre tall, selv om den også inkluderte pasienter med APL, som har bedre prognose [16].

Håndtering av pasientene i CR1 fulgte også gjeldende anbefalinger ved at ingen i gunstig risikogruppe ble allotransplantert i CR1, mens en økende grad ble transplantert i intermediær- og ugunstig risikogruppe. I ugunstig risikogruppe, der retningslinjene er at alle skal transplanteres i CR1, var det fire pasienter som ble registrert som kjemokonsolidert, men tre av disse skyldes tidlige residiv som ikke gjorde det mulig å få til transplantasjon i CR1. Alle tre ble likevel transplantert innen seks måneder etter diagnose.

Terapirelatert mortalitet har vært og er et sentralt problem i behandlingen av AML, selv om enkelte studier antyder at forbedring på dette området de siste årene er en viktig årsak til økt overlevelse [2]. I studien fra St. Olavs i 2012, ble det funnet to dødsfall knyttet til cytostatikabehandling, som utgjorde en andel på 3,6% av de inkluderte pasientene under 60 år. Vi fant bare én pasient (1,4%) blant pasienter under 60 som døde under forløpet av første kur. Dette indikerer at rutinene er gode rundt utvelgelse og gjennomføring av induksjonskur.

Samlet var femårsoverlevelse 60,2% hos pasienter under 60 år, som er litt høyere enn i 2012 (47,5%), men forskjellen var ikke signifikant. Dette kan stemme med at det ikke er gjort vesentlige endringer i behandlingsregimer de siste 10 årene. Tangen et al [11] publiserte en studie i 2008 med pasienter under 60 år fra hele Norge i tidsrommet 2000-2006, som viste en total fireårs overlevelse på 43%, som er noe lavere enn våre funn.

Innad i ELN-risikogrupperne fant vi en femårs total overlevelse på 86% i gunstig, 61% i intermediær og 48% i ugunstig risikogruppe. Tangen et al fant i sin studie fireårsoverlevelse på 78%, 39% og 29% for henholdsvis «lavrisiko», «normalrisiko» og «høyrisiko»-pasientgrupper [11]. Denne inndelingen i cytogenetisk risiko avviker noe fra den vi brukte i vår studie, blant annet ved at alle med sekundære leukemier, og de som trengte mer enn én kur for å komme i remisjon, plassert i ugunstig risikogruppe. Dette kan forklare hvorfor våre tall avviker i positiv retning, særlig i denne undergruppen. Herold et al., som kun så på tyske pasienter som var intensivt behandlet, fant i 2020 en femårsoverlevelse i de respektive gruppene på 64%, 42% og 20% ved alder under 60 [17]. Sett i lys av at vårt materiale var uselektert og populasjonsbasert, kan det altså se ut som at overlevelsen ved St. Olavs hospital er like god eller bedre enn det sammenlignbare studier finner.

I WHO-diagnosegruppene fant vi en signifikant høyere overlevelse i gruppen AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter enn de andre tre gruppene. Dette kan forklares med at de fleste av disse også hadde gunstig risikoprofil, da mutasjon i NPM1-genet (som plasserer pasienten i gunstig risikogruppe dersom det ikke foreligger samtidig mutasjon i FLT3 IDT) er en av de vanligst forekommende mutasjonene [18]. Gruppen AML med myelodysplasi-relaterte forandringer hadde en femårsoverlevelse på 52,5%, noe som er bedre enn forventet ut fra tidligere publiserte studier. En populasjonsbasert studie fra Danmark i 2015 [12], fant en treårsoverlevelse i denne gruppen på 35%, altså vesentlig lavere. I vår studie ble de fleste pasientene i denne gruppen stamcelletransplantert i første remisjon (9 av 15 pasienter), og dette kan forklare noe av den relativt sett høye overlevelsen. Pasientene i gruppen AML NOS gjorde det derimot noe dårligere enn forventet, med en median overlevelse på 14 måneder (IQR 8-69). En kinesisk populasjonsbasert studie fra 2014, fant median overlevelse på 16 måneder i denne gruppen [19], til tross for at også pasienter over 60 år inkludert. Årsaken til at denne gruppen kom så dårlig ut i vår studie kan være tilfeldig, men en forklaring kan likevel være at det var en mindre andel i denne gruppen som ble transplantert i CR1 (5 av 15).

Vi fant ingen signifikant forskjell i femårsoverlevelse hos gruppen som ble transplantert i CR1, sammenlignet med dem som ble konsolidert med kjemoterapi alene. En registerbasert studie fra Sverige i 2011 [20], fant at allo-transplantasjon ga lavere residivrate og bedre 5 års overlevelse. Årsaken til at vi ikke fant et slikt mønster i overlevelse her, kan være tilfeldig på grunn av det lave antallet pasienter i hver gruppe. Videre var gruppen som ble kjemokonsolidert selektert med flere pasienter med gunstig eller intermediaær risikoprofil. Derimot fant vi at andelen som fikk residiv blant gruppen som ble allo-transplantert i første remisjon var lavere enn i gruppen som fikk kjemoterapi alene. Dette følger forventet mønster [20]. Vi fant en relativt høy total forekomst av residiv på 41%, som er en økning fra 34% i studien fra St. Olavs hospital i 2012 [14]. Til tross for dette er altså overlevelsen like bra eller bedre, sannsynligvis fordi de som er i gunstig og intermediaær risikogruppe kan reddes av allo-transplantasjon i CR2.

Pasienter ≥ 60 år

I aldersgruppen over 60 år, fikk litt over halvparten aktiv behandling i form av standard induksjonskur eller Azacytidin. Selv om dette er en mye lavere andel enn hos de yngre pasientene, er det på linje med andre populasjonsbaserte studier [21, 22]. Samtidig er det en trend at man gir induksjonskur til flere eldre nå enn før, etter at flere studier viser at det gir bedre overlevelse enn palliativ behandling, selv om man justerer for faktorer som komorbiditet og alder [12]. I en studie fra 2013 i USA [23], ble induksjonskur gitt til 38,6% av pasientene over 65 år, og det kan altså se ut som tallene fra vår studie følger trenden med økende bruk av induksjonskur også hos de eldre. Vi fant også signifikant bedre overlevelse hos gruppen som fikk aktiv behandling sammenlignet med dem som fikk palliativ behandling, med henholdsvis 19% mot 2% femårsoverlevelse. Det er imidlertid vanskelig å konkludere med hvor mye av den økte overlevelsen som skyldes faktorer som komorbiditet og alder, da studien vår ikke hadde randomiserte behandlingsgrupper. Pasienter som fikk induksjonskur var gjerne yngre og hadde mindre komorbiditet enn de som ble behandlet palliativt fra start, og hadde dermed bedre prognose.

Andelen som oppnådde komplett remisjon i vår studie var 60% blant de som fikk aktiv behandling. Dette er sammenlignbart med tilsvarende tall fra andre studier, blant annet en populasjonsbasert studie fra Sverige i 2015 [16], der 55% av pasienter over 65 år oppnådde komplett remisjon.

Konsolidering ble gitt til 42 pasienter, og omtrent tre firedeler av disse fikk kjemoterapi alene. Femårsoverlevelsen ble funnet til å være noe, men ikke signifikant, høyere hos de seks pasientene som fikk allo-SCT enn de kjemokonsoliderte. Det er en nøye selektert gruppe som får tilbud om allo-SCT i høy alder, slik at man kunne forventet at denne gruppen hadde høyere overlevelse. Det er etablert at transplantasjon gir lavere residivrate, og at man ved riktig utvelgelse kan øke overlevelsen med 10-20% [24]. I prinsippet bør det skje i CR1 dersom pasientene først oppfattes som transplantable, da alder i seg selv gir så høy risiko for tilbakefall at man ikke kan regne med kurasjon uten allo-SCT [1, 25]. Blant pasienter over 60 år hadde vi flere som ble transplantert i CR2 enn i CR1, som viser at det er rom for forbedring på dette området.

Omtrent fire av fem pasienter over 60 år fikk residiv. Andelen var noe lavere i gruppen som ble allo-konsolidert (50% mot 83%), men generelt så man en høy residivforekomst i denne aldersgruppen, og følgelig også lav leukemifri overlevelse på fem måneder. Dette er sammenfallende med tidligere publiserte studier [13, 21], og representerer et viktig problem hos de eldre pasientene med AML; selv om en god del oppnår remisjon, er residivraten høy og overlevelsen dårlig. Dette kan delvis forklares med at de fleste eldre i praksis har AML utgående fra myelodysplasi, som ikke lar seg kurere av kjemoterapi. I tillegg har flere av de eldre en mer ugunstig risikoprofil [13, 26].

Som forventet, var terapirelatert mortalitet høyere blant pasientene over 60 år, med fem personer som døde i forløpet av første kur (omtrent 6% av de som fikk induksjonskur). Dette er et uttrykk for at flere av de eldre har mer komorbiditet som gjør dem sårbare, og med økende alder blir også benmargens evne til regenerering etter cytostatika dårligere [13]. Derfor gjøres det en mer grundig vurdering om man skal sette i gang behandling hos de eldre. Appelbaum et al. [27] rapporterte i 2006 en terapirelatert mortalitet på 18% ved alder over 56 år. Disse tallene er forventet å ha sunket noe siden da, men sett i lys av at Appelbaum-studien ikke var populasjonsbasert, må man kunne si at 6% er en akseptabel terapirelatert mortalitet blant de eldre pasientene.

Samlet ble femårsoverlevelsen funnet til å være 11,2% hos pasientene over 60 år, noe som tilsvarer det som tidligere er beskrevet for denne aldersgruppen [26]. I ELN-gruppene fant vi en femårs total overlevelse på 46% i gunstig, 15% i intermediær, og 0% i ugunstig

risikogruppe. Dette samsvarer godt med studien fra Herold et al. som fant tilsvarende tall på 37, 16 og 6% hos pasienter ≥ 60 år, selv om denne studien ikke var populasjonsbasert [17].

Transplantasjonsdataene viser at GVHD fremdeles er et vanlig problem hos de som gjennomgår stamcelletransplantasjon, med en andel på 60% av alle transplanterte. Effekten av de nye behandlingsoveralternativene mot GVHD, både når det gjelder profylakse og behandling, har nok ikke rukket å etablere seg i dette materialet. ATG er bare gitt til sju pasienter, som er et for lavt antall til å si noe sikkert om det har ført til redusert forekomst av GVHD.

Dødsårsakene blant de transplanterte var dominert av aktiv AML, som viser at en betydelig andel residiverte selv etter transplantasjon. Deretter utgjorde GVHD den nest vanligste dødsårsaken, med 17% av de transplanterte.

Styrker og svakheter

De viktigste styrkene med vår studie er det populasjonsbaserte designet, som gjør at vi får et uselektert materiale, samt at vi benytter benmargsboka som en kontroll- og tilleggskilde til pasienter. Det at det ble funnet 22 nye pasienter i denne gjennomgangen, viser at diagnosesøket ikke greier å fange opp alle. Hvert enkelt kasus ble nøye gjennomgått, og man hadde relativt få pasienter med manglende oppfølging. Tilgangen til rådata fra studien som ble gjennomført på St. Olavs hospital i 2012, gjorde at man også fikk mulighet til å sammenligne overlevelse direkte. Den største svakheten ved studien var at pasientutvalget var lite, noe som gjør generalisering av resultatene vanskelig. Dette gjelder særlig når man deler inn pasientene i mindre kohorter, som prognosegrupper og behandlingsgrupper. Det retrospektive designet er også en svakhet, med risiko for bias i form av misklassifisering.

Konklusjon

Oppsummert viser materialet vårt at behandlingsresultatene fra St. Olavs hospital ligger på forventet nivå. Generelt sett er det gjort diagnostikk og behandlingsvalg i tråd med nasjonale retningslinjer. Behandlingsrelatert død var lav. Flere av pasientene over 60 år burde trolig blitt transplantert i første remisjon. Overlevelsen var ikke signifikant bedre enn for 10 år siden, og sannsynligvis må nye effektive behandlingsformer tas i bruk for å oppnå bedring. I årene som kommer vil man trolig se mer av Venetoklax (bcl-2-hemmer) kombinert med kjemoterapi [18]. Med stadig mer detaljert kunnskap om cytogenetisk og molekylærpatologisk risiko, vil prognostiseringen av pasienter også bli bedre, samt at det vil bli tatt i bruk flere målrettede behandlingsalternativer, som FLT3- og IDH-hemmere [18]. Også transplantasjonsmedisinen vil trolig forbedres, for eksempel ved mer bruk av post-transplantat cyklofosamid for å få ned GVHD-relaterte dødsfall.

Referanser

1. Bruserud Ø., T.T.H., Dalgård J., Reikvam H., *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. 2018.
2. Estey, E.H., *Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management*. Am J Hematol, 2018. **93**(10): p. 1267-1291.
3. Swerdlow, S.H.C., Elias; Harris, Nancy Lee; Jaffe, Elaine S; Pileri, Stefano A; Stein, Harald; Thiele, Jürgen; Vardiman, James W, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4 ed. 2008, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
4. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
5. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.
6. Mayer, R.J., et al., *Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia*. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 896-903.
7. Fenaux, P., et al., *Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 562-9.
8. Shimoni, A., et al., *Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation*. J Hematol Oncol, 2016. **9**(1): p. 118.
9. Ijaz, A., et al., *Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(1): p. 94-99.
10. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 855-64.
11. Tangen, J.M., et al., *[Survival in adults with acute myelogenous leukemia]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128**(10): p. 1164-7.
12. Granfeldt Østgård, L.S., et al., *Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(31): p. 3641-9.
13. Wahlin, A., et al., *Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia*. Br J Haematol, 2001. **115**(1): p. 25-33.
14. Askim A.J., Q.-P.P., *Akutt myelogen leukemi ved St Olavs hospital 1999-2008*. 2012.
15. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)*. 2019; Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C81-C96>.
16. Hulegårdh, E., et al., *Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry*. Am J Hematol, 2015. **90**(3): p. 208-14.
17. Herold, T., et al., *Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2020. **34**(12): p. 3161-3172.

18. Short, N.J., M.E. Rytting, and J.E. Cortes, *Acute myeloid leukaemia*. *Lancet*, 2018. **392**(10147): p. 593-606.
19. Xu, X.Q., et al., *Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(9): p. 874-81.
20. Juliusson, G., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006*. *Cancer*, 2011. **117**(18): p. 4238-46.
21. Doubek, M., et al., *Acute myeloid leukemia treatment in patients over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy*. *Neoplasma*, 2005. **52**(5): p. 411-4.
22. Oran, B. and D.J. Weisdorf, *Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study*. *Haematologica*, 2012. **97**(12): p. 1916-24.
23. Meyers, J., et al., *Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs*. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013. **11**(3): p. 275-86.
24. Niederwieser, D., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) compared to consolidation chemotherapy (CT) to increase leukemia free survival (LFS) in acute myelogenous leukemia (AML) patients between 60 and 75 years irrespective of genetic risk: Report from the AML 2004 of the East German Study Group (OSHO)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(15_suppl): p. e18501-e18501.
25. Jindra, P., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With FLT3-ITD Mutated AML: Transplantation in CR1 Is the Decisive Factor for Good Outcome*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019. **19**(7): p. 462-469.
26. López, A., et al., *Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia*. *Leuk Res*, 2001. **25**(8): p. 685-92.
27. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2006. **107**(9): p. 3481-5.

