



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Behandling og overlevelse ved kronisk myelogen leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Jeanette Johnsen Daleng

Masteroppgave i medisin MED-3950 August 2020



Forord

Som medisinstudent har jeg alltid vært fasinert av faget hematologi. Da vi skulle velge tema for masteroppgaven på 5. studieår, tok jeg derfor kontakt med Anders Vik som er overlege ved hematologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i Tromsø. Anders Vik ble min hovedveileder og Mats Irgens Olsen min biveileder til oppgaven.


Det har vært en spesiell tid å skrive oppgave i. Da det var tid for oppgaveskriving var koronapandemien også kommet hit til Tromsø. Universitetet ble stengt og ved sykehuset ble det satt opp streng adgangskontroll. Vi studenter ble bedt om å holde oss hjemme. For egen del tok det uker å få tilgang til pasientdatasystemet hjemmefra, noe jeg var helt avhengig av for å ferdigstille innhenting av data. Da hjemmekontor med nødvendige tilganger var på plass, hadde jeg samtidig hjemmeskole for tre gutter på grunn av stengte skoler. Det har vært tøft, utfordrende og krevende i denne tiden pandemien har pågått, noe jeg tror vi alle har kjent på.

Det har også vært en spesiell reise i seg selv å samle data. Jeg har lest gjennom utallige journalnotat, epikriser, inkomstjournaler og prøvesvar. Jeg har fått følge pasienter nært, uten å noen gang ha møtt de eller vite hvordan de ser ut. Jeg har tatt meg i å juble over god respons på behandlingen som er gitt, kjenne på bekymring ved dårlig compliance av livsviktige legemidler og beundring av de legene som strekker seg mer enn langt for å være tilgjengelig for sine pasienter, slik at de skal få den beste behandlingen de kan få. Noen ganger tar også et liv slutt, noen ganger forventet, andre ganger overraskende fort, og det har gjort inntrykk.

Hensikten med masteroppgaven er å gjennomføre et vitenskapelig arbeid, sette seg inn i vitenskapelige metoder og utøve en medisinvitenskapelig rapport med kildebruk. Masteroppgaven har ikke mottatt økonomisk finansiering.

Jeg vil til slutt rette en stor takk til mine veiledere, og spesielt til Overlege Anders Vik for uvurderlig hjelp og innspill til oppgaven gjennom disse månedene.

Tromsø 30. aug 2020


Jeanette Jøhnsen Daleng

Innholdsfortegnelse

1 Innledning	1
1.1.Patofysiologi	1
1.2 Behandling.....	1
1.3 Subtyper, mutasjoner og resistens.....	3
1.4 Problemstilling.....	3
2 Materiale og metode	4
2.1 Inklusjonskriterier.....	4
2.2 Eksklusjonskriterier.....	4
2.3 Sokal- og Hasford score.....	5
2.4 Registrering av variabler.....	5
2.5 Statistikk.....	7
3 Resultater	7
3.1 Deskriptive analyser.....	7
3.2 Miltstørrelse.....	8
3.3 Sokal- og Hasford score.....	8
3.4 BCR-ABL1 subtype.....	8
3.5 Behandling, mutasjoner og skifte i behandling.....	9
3.6 Behandlingsfri remisjon.....	10
3.7 Molekylær respons.....	11
3.8 Overlevelse.....	11

4 Diskusjon	12
5 Konklusjon	16
6 Referanser	17
7 Tabeller	19
8 Figurer	25
9 Sammendrag av kunnskapsevalueringer/ Grading av artikler	31

Tabelliste

Tabell 1 - Grad av molekylær respons.....	19
Tabell 2 - Karakteristika ved diagnosepunkt.....	20
Tabell 3 - Sokal- og Hasford score.....	21
Tabell 4 - Subtyper BCR-ABL.....	22
Tabell 5 - Oppnådd molekylær respons og tap av respons.....	23
Tabell 6 - Molekylær respons etter 3, 6 og 36 måneder.....	24

Figurliste

Figur 1 - Flytskjema over den inkluderte og ekskluderte pasientpopulasjonen.....	25
Figur 2 - Alders- og kjønnsfordeling ved diagnosetidspunktet for kronisk myelogen leukemi (n=43).....	26

Figur 3 - Tap av major molekylær respons ved stopp i behandling med tyrosinkinasehemmer.....	27
Figur 4 - Overlevelse for hele pasientgruppen.....	28
Figur 5 - Overlevelse for kvinner (n=16) og menn (n=27).....	29
Figur 6 - Overlevelse for pasienter < 70 år og ≥ 70 år ved diagnose.....	30

Forkortelser

ABL- abelson protoonkogen

BCR- breakpoint cluster region

Ccgr- complete cytogenetic respons

CHR- komplett hematologisk respons

EMBT- European Group for Blood and Marrow Transplantation

IBM SPSS- International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences

KML- kronisk myelogen leukemi

MMR- major molecular response

MR- molekylær respons

PCgR- partial cytogenetisk respons

PCR- polymerase chain reaction

TKI- tyrosinkinasehemmer

UNN- Universitetssykehuset i Nord-Norge

Sammendrag

Bakgrunn: Kronisk myelogen leukemi er en sjelden blodkreftsykdom i Norge med ca. 45 nye tilfeller i året. Årsaken til sykdommen skyldes en kromosomfeil på kromosom 22, og i de fleste tilfeller dannes det som heter Philadelphiakromosomet.

Behandlingen består av tyrosinkinasehemmere, imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib og bosutinib. I enkelte tilfeller responderer pasienter så godt på behandlingen, at de kan slutte med medisiner etter en tid med dyp molekylær respons.

Formålet med oppgaven var å kartlegge behandling og overlevelse av denne gruppen pasienter, da det tidligere ikke er utført ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Metode: Pasienter som var BCR-ABL1-positiv og i kronisk fase av sykdommen, og som ble behandlet med tyrosinkinasehemmer ble inkludert i oppgaven (n=43). Det ble samlet data fra alle som ble diagnostisert i perioden 2001-2019, og som ble behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Data ble satt inn i deskriptive tabeller, og statistiske metoder som ble brukt i analysering av data var Shapiro-Wilks test, Mann Whitney U test, uavhengig t-test og Kaplan-Meier analyse og forskjeller i overlevelse ble testet ved log-rank test.

Resultater: Basert på våre data fant vi en 5- og 10-års overlevelse på 95%, som stemmer godt overens med det som er funnet i andre land. Vi fant ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom menn og kvinner ($p=0,45$), men vi fant signifikant forskjell i overlevelse mellom gruppen under 70 og de som var 70 år og eldre ($p=0,002$).

Konklusjon: 95% av pasienter med diagnosen kronisk myelogen leukemi som blir behandlet med tyrosinkinasehemmere ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, er fremdeles i live etter 5- og 10 år. Pasienter behandlet ved UNN, oppnår behandlingsresultater som er fullt på høyde med det som rapporteres fra behandlingssentra i andre deler av verden.

1 Innledning

1.1. Patofysiologi

Kronisk myelogen leukemi (KML) er en av de mer sjeldne blodsykdommene vi har, med rundt 45 nye tilfeller årlig i Norge (1). Årsaken til sykdommen skyldes en kromosomfeil på kromosom 22, hvor det i 95% av sykdomstilfellene skjer en balansert translokasjon mellom Abelson protoonkogen (ABL) på kromosom 9 og breakpoint cluster region(BCR) genet på kromosom 22, t(9;22)(q34,q11) (2). Translokasjonen fører til en forlengelse av kromosom 9 samtidig som kromosom 22 blir forkortet. Denne rearrangeringen av kromosom 22 er det som fører til dannelsen av Philadelphiakromosomet, som også er tydelig redusert i sin størrelse, men synlig ved cytogenetiske undersøkelser. ABL transkriberer proteinet tyrosinkinase, som er sentral i fosforyleringen av tyrosin. Når denne translokasjonen skjer får vi en økning av tyrosinkinaseaktiviteten som vi vet har sentrale roller i produksjonen av granulocytter i blod og beinmarg, og spiller en viktig rolle i cellulære prosesser som differensiering og cellevekst (3). Sykdommen er en klonal stamcellesykdom hvor vi ser at både umodne og modne granulocytter i ulike differensieringsstadier er overrepresentert i blod og beinmarg.

KML deles inn i 3 sykdomsfaser: Kronisk fase, akselerert fase og blast-fase. Vanligvis oppdages sykdommen i kronisk fase, som er den første og mest stabile fasen. Går sykdommen over i de andre fasene er sykdommen ofte vanskeligere å behandle, og prognosen er dårligere. Diagnosen settes ved påvisning av Philadelphiakromosomet ved cytogenetisk undersøkelse, og påvisning av BCR-ABL-genet ved hjelp av PCR (2).

1.2 Behandling

Sykdommen har som navnet sier et mer kronisk forløp, men før århundreskiftet var overlevelsen lav og yngre pasienter med diagnosen fikk ofte behandling med allogen stamcelletransplantasjon. I 2001 kom det derimot et nytt medikament, tyrosinkinasehemmeren imatinib, som revolusjonerte behandlingen av denne

kreftformen og økte overlevelsen betraktelig (4).

Behandlingen av KML er individuell, og skreddersys mer eller mindre til hver pasient. Det må tas hensyn til pasientens alder, i hvilket stadium pasienten befinner seg i ved diagnosetidspunkt, komorbiditet, behandlingsrespons og bivirkningsprofil.

Per nå har vi fem ulike tyrosinkinasehemmere som tas i bruk ved behandling av KML (5). Imatinib ved førstelinjebehandling, nilotinib og dasantinib har hovedsakelig blitt brukt som andrelinjebehandling, og tredjelinje med behandling bosutinib og ponatinib. Noen ganger holder det å bruke førstelinjebehandling ved sykdommen, men ofte må man bytte over til andre medikamenter underveis for å opprettholde en god behandlingsrespons. Årsakene til dette kan blant annet være bivirkninger som oppstår underveis, eller at pasienter utvikler resistens underveis i behandlingen (6). Interferon er også brukt i behandling sammen med imatinib, noe som har vist god effekt (7). Hydroxyurea kan gis hvis det er nødvendig å få ned leukocytallet før effekten av tyrosinkinasebehandling inntreffer. Nilotinib og dasantinib er 2. generasjonsmedikamenter som etter hvert også er godkjent i førstelinjebehandling. Dasantinib har vist seg å gi raskere respons enn imatinib, men det er ingen tegn på at dasantinib gir en bedre overlevelsesrate (8).

Noen pasienter som har blitt behandlet med tyrosinkinasehemmer langvarig, og som har oppnådd dyp respons, har stoppet behandling. I studier som er publisert ser det ut for at ca. 40-50% av pasientene som fyller kriteriene for å stoppe behandlingen, unngår tilbakefall eller progresjon av sykdommen. Hvorvidt pasientene er kurert for godt, er usikkert da oppfølgingstiden foreløpig er relativt kortvarig (9).

Hvis behandling med tyrosinkinasehemmer svikter, kan allogen stamcelletransplantasjon prøves hvis kriterier for denne behandlingen er tilstede. Selv om stamcelletransplantasjon kan kurere sykdommen, er det økt mortalitet og morbiditet ved denne behandlingen. Prognosen for overlevelse kan vurderes ut fra EMBT-score som er basert på 5 parametere: Pasientens alder, sykdomsstadium, hvor lenge siden diagnosen var satt, hvilken type donor som er tilgjengelig og om donor er kvinne eller mann (10).

1.3 Subtyper, mutasjoner og resistens.

I dannelsen av fusjonsgenet BCR-ABL kjenner vi til flere typer fusjoner, men de vanligste er p210, p190 og p230-fusjonen (11). Hos de aller fleste pasientene vil vi finne p210-fusjonen, som danner transkriptet e13a2 eller e14a2. Fusjonen p190 vil danne transkriptet e1a2 og fusjonen p230 vil danne e19a2, og generelt kan vi si at det er færre pasienter med de sist nevnte subtypene av BCR-ABL-genet.

Dessverre er det mulig at pasientene kan utvikle mutasjoner i BCR-ABL1, noe som kan gi resistens mot enkelte tyrosinkinasehemmere. Ved mutasjoner er det viktig å vite hvilken mutasjoner som er tilstede, slik at vi kan tilpasse behandlingen da behandlingen med enkelte tyrosinkinasehemmere kan være nytteløs. Den mest fryktede mutasjonen er T315I "gate keeper", hvor ponatinib er den eneste tyrosinkinasehemmeren som kan brukes i et slikt tilfelle (12).

1.4 Problemstilling

I oppgaven ønsker vi å se på behandling og overlevelse hos pasienter som har fått diagnosen kronisk myelogen leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i tidsrommet 2001-2019, det vil si etter at tyrosinkinasehemmer ble tatt i bruk. Vi ønsker også å se på om det er ulik overlevelse mellom menn og kvinner, og hvordan alder virker inn på prognosen for overlevelse. Vi ønsker å se på respons etter oppstart av behandling, og hvor mange som oppnår optimal respons eller behandlingssvikt. Hvor mange utvikler resistens underveis i behandlingen, og hvor mange må skifte behandling på grunn av resistens eller intoleranse/bivirkninger. Vi ønsker også å kartlegge hvor mange pasienter som har avsluttet behandlingen på grunn av dyp respons, og hvor mange av disse som har vært nødt til å gjenoppta behandlingen.

Med tanke på at sykdommen er relativt sjelden, er det få pasienter i vår region. Vi vil sammenlikne behandlingsresultatene ved UNN med resultater som er publisert fra større behandlingssentra.

2 Materiale og metode

2.1 Inklusjonskriterier

Pasienter som har fått diagnosen KML i tidsperioden 01.01.2001 – 31.12.2019, og som har fått behandling ved Universitetssykehuset Nord-Norge, er inkludert i masteroppgaven. Alle pasientene var BCR-ABL1 positive, og har fått tyrosinkinasehemmer som primær behandling. En pasient i blastfase ble ekskludert, øvrige pasienter var i kronisk sykdomsfase.

KML diagnostiseres ved leukocytose i perifert blod, umodne granulocytter og økning i antall basofile celler. Det sees ofte metamyelocytter, myelocytter, myeloblaster og promyelocytter i blodet. Det er også vanlig å se kjerneholdige erythrocytter. Tydelig basofili gir økt mistanke om KML. Man ser en hypercellulær beinmarg med venstreforskjøvet myelopoese, og i kronisk fase er det vanlig å se under 5% blaster. Diagnosen KML bekreftes med påvisning av BCR-ABL1 og Philadelphiakromosom (6).

Det er gjort søk på diagnosekode C92.1 (kronisk myelogen leukemi, BCR-ABL1 positiv) og C92.2 (atypisk kronisk myelogen leukemi) i den elektroniske pasientjournalen (Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus(DIPS)).

2.2 Eksklusjonskriterier

Årsaken til søk på diagnosekode C92.2 er gjort for å se om noen BCR-ABL1 positive pasienter har blitt feilkodet. Av ekskluderte pasienter (n=42) hadde 12 fått diagnosen KML før 2001, 7 hadde ikke påvist BCR-ABL/Philadelphiakromosom, tre hadde akutt myelogen leukemi og 5 kronisk lymfatisk leukemi. Øvrige årsaker til eksklusjon er vist i figur 1.

2.3 Sokal- og Hasford score

Risikoprofil kan bestemmes ut fra Sokal- og Hasford score (13). Hasford score bestemmes av alder, klinisk miltstørrelse nedenfor costalbuen, prosentandel basofile- og eosinofile granulocytter i perifert blod, antall trombocytter og den prosentvise delen av blaster i perifert blod. Hasford score regnes ut ved hjelp av følgende ligning: $[(0.6666 \times \text{age [0 when age < 50 years; 1 otherwise]}) + (0.0420 \times \text{spleen size [cm]}) + (0.0584 \times \text{blasts [\%]}) + (0.0413 \times \text{eosinophils [\%]}) + (0.2039 \times \text{basophils [0 when basophils < 3\%; 1 otherwise]}) + (1.0956 \times \text{platelet count [0 when platelets < 1500 x 10}^9\text{/L; 1 otherwise]}) \times 1000]$. På den måten kan man skille mellom pasienter med lav- (score ≤ 780), intermediær – (781-1480) og høyrisiko (≥ 1481) mtp prognose (13).

Sokal score tar for seg færre parametere enn Hasford score og inneholder alder, klinisk miltstørrelse nedenfor costalbuen, trombocytt-tall og prosentvis blaster i perifert blod. Sokal score regnes ut ved følgende ligning: Sokal Score = $\exp([0.0116 \times (\text{age in years} - 43.4)] + [0.0345 \times (\text{spleen size in cm} - 7.51)] + [0.188 \times ((\text{platelets in } 10^9\text{/L} / 700)^2 - 0.563)] + [0.0887 \times (\text{blasts in \%} - 2.10)])$. Sokal score er lav ved et resultat under 0,8, intermediær risiko ved verdier mellom 0,8 og 1,2, og høyrisiko over 1,2 (13).

2.4 Registrering av variabler

Det ble utarbeidet et registrerings skjema hvor data fra journalene ble samlet, totalt 65 variabler for hver pasient. Data ble innhentet via journalnotat, epikriser og blodprøvesvar, og en nøye gjennomgang ble gjort for å registrere medikamentbytte underveis i sykdomsforløpet.

Ved oppfølging av pasientene vurderes hematologisk respons, cytogenetisk respons og molekylær respons. Den cytogenetiske respons vurderes ut fra andel Philadelphiakromosomceller(Ph+) i beinmargen, og molekylær respons måles ved kvantitering/PCR av BCR-ABL1/ABL1-ratio. Grad av molekylær respons er definert i tabell 1. Cytogenetisk respons anbefales analysert hver 3. måned innledningsvis, til

man ser at pasienten ikke lenger har påvisbart Philadelphiakromosom (1). Molekylær monitorering gjøres også hver 3. måned til BCR-ABL-transkriptet er $\leq 0.1\%$ (3 log reduksjon). Etter dette følges pasientene vanligvis opp hver 6. måned med PCR (1).

En optimal respons på behandling viser etter tre måneder en komplett hematologisk respons (CHR). CHR er tilstede ved hemoglobin >11 g/dl, normalt antall leukocytter og trombocytter i perifert blod, metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter $<5\%$. Det skal ikke være blaster i perifert blod, og milten skal ikke være palpabel (1). I tillegg må det minst være partiell cytogenetisk respons (PCgR) som vil vise en tilstedeværelse av philadelphiapositive celler på under 35%. Optimal respons etter 6 måneder er definert som fullstendig cytogenetisk respons (Ccg), som vil si at det ikke blir detektert noen Philadelphiakromosom-positive celler, og den molekulære respons (MR) er under 1%. Optimal respons etter 12 måneder er definert som MR under 0,1%. Ved fortsatt optimal respons må MR holde seg under 0,1% (1).

Fødselsdato og diagnosedato ble lagt til grunn for alder ved diagnosetidspunkt. Kjønn og eventuell dødsdato ble hentet fra DIPS. Dato for start og stopp i behandling ble registrert, hvilken behandling som ble gitt, og om pasienten skiftet behandling underveis. Ved innleggelse gjøres det også en vurdering av hematologiske prøver og blaster i blodutstryk og beinmarg, også disse parameterne ble notert i vårt registreringsskjema. Et hjelpemiddel vi har i beregningen av risikoprofil er Sokal- og Hasford score (14). Sokal- og Hasford score ble tatt med i de tilfeller der de var beregnet og journalført, og de verdier som kreves for å regne ut risiko. I de tilfeller der det ikke var journalført Sokal- og Hasford score, ble disse kalkulert ved hjelp av verdier fra blodprøvesvar og beinmargsutstryk ved innkøst, i en kalkulator fra European LeukemiaNet (14).

Det ble også samlet data om hvilken sykdomsfase pasienten var i ved diagnosetidspunktet. Responsen pasientene fikk under behandling i form av BCR-ABL-ratio og molekulær respons ble registrert. Det ble også registret om pasienten opplevde tap av optimal molekulær respons (MMR) som tegn på behandlingssvikt.

Stopp av behandling etter langvarig dyp behandlingsrespons ble notert, og hvor mange av pasientene som måtte gjenoppta medisineringsen igjen. Det ble gjort registreringer fra journalnotater/prøvesvar til og med 31.05.2020.

2.5 Statistikk

Alle data ble registrert i International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) versjon 26. Det ble utført deskriptive statistiske analyser. Normalfordeling ble undersøkt ved bruk av histogrammer og Shapiro-Wilks test. Ikke normalfordelte data er oppgitt i median og variasjonsbredde.

Normalfordelte data er oppgitt i gjennomsnitt og standardavvik/variasjonsbredde.

Ikke-parametrisk test; Mann Whitney U test ble benyttet på ikke-normalfordelte data, og uavhengig t-test på normalfordelte data. Overlevelse ble estimert ved Kaplan-Meier analyse og forskjeller i overlevelse ble testet ved log-rank test. P-verdier $<0,05$ ble vurdert som statistisk signifikant. Referanseprogrammet End Note X9 har også blitt brukt i oppgaven.

3 Resultater

3.1 Deskriptive analyser

I perioden 01.01.2001 til 31.12.2019 ble det diagnostisert 43 pasienter med KML ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Av disse 43 pasientene var 27 (63%) menn og 16 (37%) kvinner (tabell 2). Den yngste pasienten var 12 år gammel og den eldste 88 år. Vi finner flest menn i aldersgruppen 51-60 år, og flest kvinner i aldersgruppen 21-30 (figur 2). Gjennomsnittsalder ved diagnose var 43,2 år for kvinner og 48,5 år for menn (tabell 2). Det var ingen signifikant forskjell i alder mellom menn og kvinner ($p=0,38$). Ved undersøkelse av karakteristika ved diagnosepunktet finner vi høyere prosentandel eosinofile granulocytter i perifert blod hos menn enn hos kvinner ($p=0,02$). Median trombocyt-tall hos kvinner var $626 \times 10^9/L$ og hos menn $424 \times 10^9/L$, en nær signifikant kjønnsforskjell ($p=0,05$).

3.2 Miltstørrelse

19 (44%) av pasientene hadde forstørret milt ved diagnosetidspunktet. 15 (79%) av disse fikk påvist forstørret milt ved klinisk undersøkelse, og 4 (21%) pasienter ble undersøkt med UL, og fikk på den måten påvist forstørret milt. Variasjonsbredde på miltstørrelsen var mellom 2-18 cm vurdert under klinisk undersøkelse, og tilsvarer lengden fra under venstre costalbue og ned i buken. En av pasientene var splenektomert.

3.3 Sokal- og Hasford score

Sokal- og Hasford score er vist i tabell 3. 15,10 og 5 pasienter fikk hhv. lavrisiko-, intermediær- og høyrisiko score ved Hasford score. Blant de som fikk utført Sokal score var 7 klassifisert som lavrisiko, 14 som intermediær risiko og 10 som høyrisikopasienter. Det manglet eller var ikke mulig å regne ut Hasford score for 13 pasienter, og Sokal score for 12 pasienter. De pasientene som døde i perioden manglet både Sokal- og Hasford score.

3.4 BCR-ABL1 subtype

Den vanligste subtypen av BCR-ABL1 i vår pasientgruppe var e13a2 (41,9%) (Tabell 4). Andelen for menn (44,4%) var høyere enn hos kvinner (37,5%). Den nest vanligste subtypen var e14a2, der andelen for både kvinner og menn lå på ca. 37%. Tre (7%) pasienter hadde subtypen e13a2_e14a2, 2 (4,7%) pasienter hadde subtype e1a2. En (2,3%) pasient hadde hhv. subtype e13_e14a2, e13a3, b2a2_e1a2 og en pasient ble ikke subtypet.

3.5 Behandling, mutasjoner og skifte i behandling

33 (76,7%) pasienter ble behandlet med Imatinib som førstelinjebehandling. En (2,3%) pasient ble behandlet med nilotinib, 8 (18,6%) pasienter med dasatinib og en (2,3%) pasient med ponatinib. Pasienten som ble behandlet med ponatinib som førstelinjebehandling hadde mutasjon av typen T315I. Pasienten kom til Norge som flyktning, og hadde fått diagnosen før ankomst til Norge. Det tok derfor ca. 1,5 år før pasienten fikk startet behandling, og startet da med medikamentet ponatinib.

Ved andrelinjebehandling var det 9 (20,9%) pasienter som ble behandlet med hhv. nilotinib og dasatinib. Bare to (4,7%) pasienter ble behandlet med imatinib som andrelinjebehandling, og vet et tilfelle (2,3%) ble det behandlet med bosutinib. Pasienten ble forsøkt behandlet med bosutinib på grunn av uønskede bivirkninger ved imatinib-behandling.

Ved tredje linjebehandling var det imatinib som ble mest brukt ved 6 (14%) tilfeller. Nilotinib ble brukt i behandling av 4 (9,3%) pasienter. To (4,7%) ble behandlet med dasatinib, og to (4,7%) ble behandlet med bosutinib. Pasienten som ble behandlet med bosutinib hadde hatt store bivirkninger av både imatinib og dasatinib, som ble forsøkt som første- og andrelinjebehandling.

Ved fjerdelinjebehandling var det flest pasienter, tre (7%), som ble behandlet med nilotinib, to (4,7%) pasienter ble behandlet med dasatinib og en (2,3%) pasient ble behandlet med bosutinib. Ved 5. linjebehandling var det tre (7%) pasienter som ble behandlet med dasatinib, og ved 6. linjebehandling var det en (2,3%) pasient som til slutt ble behandlet med imatinib. Årsak til mange bytter av medikamenter på siste pasient var flere. Pasienten ble ved start satt på imatinib, men på grunn av høye risikoscore ble det byttet over til nilotinib. Pasienten hadde økt risiko for hjertesykdom, og ble da satt tilbake på imatinib igjen. Etter et forsøk på behandlingsstopp på grunn av langvarig dyp molekylær respons, ble han så satt på nilotinib ved restart av behandling. Pasienten hadde i tillegg diabetes, og opplevde glukosestigning etter behandlingsstart. Det ble da bestemt å starte med dasatinib. Av 43 pasienter som ble behandlet med tyrosinkinasehemmere, var det 22 (51,2%) pasienter som skiftet behandling underveis i forløpet.

Under behandlingsforløpet var det 4 pasienter som utviklet mutasjoner underveis i behandlingen. Type mutasjoner som ble funnet var L248V, T1315I, Y235H_F317LABL og Y253H_ABL1. De fire mutasjonene ble funnet hos fire ulike pasienter. Pasienten med L248V-mutasjon var behandlet med imatinib, nilotinib og dasatinib, og var den eneste pasienten i vår gruppe som gjennomgikk allogene stamcelletransfusjon.

13 av pasientene (30%) startet behandling med tyrosinkinasehemmer samme dag som de fikk diagnosen, og 7(16%) pasienter startet behandling en dag etter diagnosedato. 93% av pasientene hadde startet behandling innen en tidsperiode på 56 dager. Fra diagnosedato til behandlingsstart gikk det gjennomsnittlig 36 dager, mens median tid til behandlingsstart var 2 dager med variasjonsbredde fra 0-546 dager. Av 40 pasienter var det spesielt tre pasienter som skilte seg ut ved at det gikk lang tid fra diagnosedato til behandlingen ble startet. Årsaken til dette var at to av pasientene fikk diagnosen i et annet land, og kom til Norge som flyktninger. Den siste pasienten var gravid, og fikk interferonbehandling i svangerskapet fram til barnet ble født

3.6 Behandlingsfri remisjon

12 pasienter (28%), 5 kvinner og 7 menn, stoppet behandlingen med tyrosinkinasehemmer på bakgrunn av langvarig dyp molekylær respons. To av disse pasientene var inkludert i studie. 10 av pasientene hadde fått behandling med imatinib i første linje og de resterende to pasientene hadde fått nilotinib og dasatinib. Median tid til behandlingsstopp var 93 måneder, med variasjonsbredde fra 27 måneder til 194 måneder. Median total observasjonsperiode etter stopp i behandling var 25,5 måneder med variasjon fra 4 til 75 måneder. Seks pasienter (50%) gjenopptok behandling på grunn av tap av major molekylær respons (figur 3). Median tid til gjenopptakelse av behandling var 5,5 måneder med variasjonsbredde fra 3 måneder til 10 måneder.

3.7 Molekylær respons

41 (95%) av pasientene oppnådde en molekylær respons på nivå med MMR3 eller dypere. Det var kun en mann og en kvinne som ikke oppnådde MMR3 (tabell 5). Videre var det 32 (74%) som oppnådde MMR4, og 26 (60 %) som oppnådde MMR4,5.

20 (47%) pasienter tapte MMR4,5 i behandlingsperioden, 24 (56%) tapte MMR4 og 16 (37%)% av pasientene tapte MMR3. 23 (53%) av pasientene tapte aldri MMR3.

Molekylær respons <10% innen tre måneder og <1% ved 6 måneder ble oppnådd av tre (18,8%) kvinner og en mann (3,7%) (tabell 6). Dyp molekylær respons (MMR4,5) etter 36 måneder fant vi hos 4 kvinner (25%) og hos 10 menn (37%).

3.8 Overlevelse

Median oppfølgingstid var 72 måneder, med variasjonsbredde fra 2 måneder til 212 måneder. Totalt for hele pasientgruppen fant vi en estimert totaloverlevelse etter både 5 år og 10 år på 95%, og etter 15 år på 87% (figur 4). Figur 5 viser estimert overlevelse for kvinner og menn. For kvinner var 5, 10 og 13 års totaloverlevelse hhv. 92%, 92% og 79%. For menn var totaloverlevelse etter 5, 10 og 15 år 96% på alle tidspunkt. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom menn og kvinner ($p=0,45$).

38 (88,4%) pasienter var under 70 år på diagnosetidspunktet og 5 (11,6%) pasienter var 70 år eller eldre. Overlevelse for pasienter under 70 år var etter 5, 10 og 15 år hhv. 100%, 100% og 91% (figur 6). For pasienter ≥ 70 år var totaloverlevelse 60% etter 5 og 10 år. Det var signifikant forskjell i overlevelse mellom de under 70 år, og de som var 70 år og eldre ($p=0,002$).

Tre pasienter døde, to kvinner og en mann. En av disse var yngre enn 70 år og to var eldre.

Den ene pasienten var en mann i 80 årene som var behandlet med imatinib og var i forkant av bortgangen innlagt på sykehus med symptomer som mest sannsynlig var

relatert til hans KML-sykdom. Dør kort tid etter utskrivelse, og 7 måneder etter han fikk diagnosen. Dødsårsak kommer ikke frem i journalen. Avdøde hadde en BCR-ABL1-ratio på 2,9% 14 dager før han døde, som forteller oss at han ikke hadde en optimal molekylær respons, men samtidig ikke stor sykdomsaktivitet av KML.

En kvinne i 40-årene hadde annen utbredt cancersykdom med metastaser i tillegg til KML-diagnose, og døde 10,5 år etter hun fikk KML-diagnosen. Hun hadde vedvarende dyp molekylær respons.

Eldre kvinne behandlet med imatinib, men med dårlig compliance. Dør noen måneder etter siste kontakt med sykehus. Dødsårsak ukjent, og dør vel 4 år etter KML-diagnosen ble satt. BCR-ABL1/ABL1-ratio målt 4 år etter diagnose og tre måneder før hun døde, viste en ratio på 98%. Hun var dermed ikke godt behandlet for sin KML-sykdom.

4 Diskusjon

Hos 43 pasienter som har fått diagnosen kronisk myelogen leukemi, og som er behandlet ved UNN i tidsperioden f.o.m 2001 t.o.m. 2019, er estimert 5- og 10 års totaloverlevelse 95%, og etter 15 år 87%. Alle pasientene var BCR-ABL1 positive, i kronisk fase og ble behandlet med tyrosinkinasehemmer. Før tyrosinkinasehemmerne ble tatt i bruk i behandling, tok det ca. 3-4 år før sykdommen utviklet seg fra kronisk fase til blastfase. Når pasienten gikk over i blastfasen, var overlevelsen ikke på mer enn få uker eller måneder (15). En studie utført i Norge på 141 pasienter mellom 1990-1996, viste en median overlevelse på 36 måneder, med en 5-års overlevelse på 33% (15). Data fra det svenske kreftregisteret i tidsperioden 1973 til 2013 viste stor forskjell i overlevelse etter at tyrosinkinasehemmere ble førstelinjebehandling. Personer som ble diagnostisert i 2013 vil, uavhengig av alder, tape under 3 år av forventet levetid (16). En Japansk populasjonsstudie (n=452) fant 5.års totaloverlevelse på 94,5% (17). En liten studie fra Libanon (n=46) fra år 2000 til 2015, viste en 5- og 8 års totaloverlevelse på 98,3% (18). IRIS-studien inkluderte fra år 2000, pasienter i kronisk fase av KML fra 16 ulike land, til behandling med imatinib eller interferon alfa og cytarabin Pasienter randomisert til behandling med Imatinib

(n=553), hadde en 10 års overlevelse på 83,3% (95% konfidensintervall 80,1, til 86,6), og en andel på 91,8% som oppnådde komplett cytogenetisk respons (19).

I vår pasientgruppe var det 27 (63%) menn og 16 (37%) kvinner, det vil si et forhold mellom menn og kvinner på 1,7:1. Dette er i samsvar med data som er samlet fra flere europeiske KML-registre (20), som viser en fordeling mellom menn og kvinner på 1,2-1,7: 1. De samme registrene viser også at median alder ved diagnose befinner seg i aldersgruppen 57-60 år. Fra våre data ser vi at det er flest menn som får diagnosen når de er mellom 51 og 60 år gamle (figur 2). For kvinner derimot, er det i aldersgruppen 21-30 år hvor vi ser flest tilfeller av KML-diagnosen ved UNN. Det var likevel ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom menn og kvinner (p= 0,449).

Blant våre pasienter var det 3 pasienter som døde. En yngre pasient med alvorlig annen underliggende kreftsykdom i tillegg til KML-diagnosen, og to eldre pasienter som vi ikke vet den konkrete dødsårsaken til. To av pasientene hadde lavt BCR-ABL1/ABL1-ratio, og det er således mindre sannsynlig at dødsfallene hadde relasjon til KML. Den tredje pasienten hadde i følge journalnotater redusert compliance mht. inntak av tyrosinkinasehemmer, og høyt BCR-ABL1/ABL1-ratio. Den KML spesifikke overlevelsen er således høyere enn totaloverlevelsen som vi har registrert.

I vår undersøkelse fant vi som forventet, statistisk signifikant forskjell i overlevelse mellom pasienter under 70 år og 70 år og eldre (p=0,002). Eldre pasienter har ofte komorbiditet som er med på å forkorte livet, og vil på et tidspunkt også dø av alderdom. I vår populasjon fant vi to eldre pasienter som fikk KML tidlig i studieperioden, men som ikke ble tilbudt behandling med imatinib.

Vi registrerer at det er ca. 95% som oppnår MMR3 i behandlingsforløpet, samtidig som vi registrerer at det er 37% av pasientene som mister MMR3 under behandlingsforløpet. Det er dermed ikke bestemt at pasienten ikke klarte å oppnå MMR3 igjen på et senere tidspunkt. Det kan være at pasienten etter medikamentbytte oppnådde både MMR3 og MMR4 senere i behandlingsforløpet etter at MMR var mistet. Andelen som ikke oppnådde MMR3, oppnådde aldri molekylær respons hverken før eller senere i behandlingen. 23 (53%) av pasientene mistet aldri MMR3. Tidlig respons med redusert BCR_ABL1/ABL1-ratio har stor

prognostisk verdi (21), og 4 (9,3%) av våre pasienter oppnådde MMR3 innen 3 måneder, og 4 (9,3%) pasienter oppnådde MMR4 innen 6 måneder. Vi ser at det blir flere pasienter som oppnår MMR etter hvert som tiden går, og blant våre pasienter var det 14 (33%) pasienter som oppnådde MMR4,5 etter 36 måneder. Her mangler vi data på 16 (37%) pasienter, så det blir vanskelig å få et reelt tall på oppnåelse av MMR4,5 innen 36 mnd.

12 (28%) pasienter oppnådde dyp molekylær respons, og forsøkte å stoppe behandlingen med TKI. 6 av disse måtte starte opp igjen med medikamentell behandling, mens 6 lever i dag uten TKI-behandling. I en fransk studie måtte 61% av pasientene starte igjen med behandling (22). I vår gruppe var det 50%. Median oppfølgingstid i den franske studien var på 17 måneder med variasjonsbredde 1-30 måneder.

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer anbefaler at pasientene behandles i ca. 5 år før seponeringsforsøk gjøres, og at det skal ha vært MMR4 siste to år for stoppforsøket (1). Median tid til behandlingsstopp i vårt materiale var 7,8 år, men med variasjonsbredde fra kun 2 år og tre måneder til 16 år. Bakgrunnen for svært tidlig stoppforsøk hos en pasient var dyp respons, men også bivirkninger. Pasienten tapte raskt dyp molekylær respons. Behandlingen måtte gjenopptas fra 3 til 10 måneder etter stopp hos våre pasienter. I den franske studien fikk 41 av 42 pasienter tilbakefall i løpet av første år (22).

Blant våre pasienter finner vi en overvekt av de to vanligste subtypene av BCR-ABL e13a2 (41,9%) og e14a2 (37,2%). Det er gjort flere studier med tanke på prognose i forhold til hvilken subtype pasienten har. Noen konkluderer med at det ikke er forskjell i prognose mellom subtype e13a2 og e14a2 (23), mens andre finner økt cytogenetisk respons hos de som har subtype e14a2 (24). To av pasientene våre som døde hadde subtype e14a2, og den siste e1a2. Subtype e1a2 har i tidligere studier vist større sjans for å utvikle blastfase, og en signifikant lavere overlevelse enn andre subtyper (25).

Sokal score er beregnet hos 30 (70%) av våre pasienter, og Hasford score er beregnet hos 31(72%) pasienter. Dessverre er det ikke beregnet ut score på de tre pasientene våre som døde. Av de pasientene som er i behandlingsfri remisjon, er det

en pasient med lavt risikoscore for både Sokal- og Hasford score, en pasient med lav Hasford score og intermediær Sokal score, to pasienter som har intermediære score på begge og to pasienter som det ikke er registrert risikoscore på. Vi har altså ingen pasienter i behandlingsfri remisjon som hadde høy risikoscore.

En studie fra Sør-Korea konkluderte med at forstørret milt var en dårlig prognostisk faktor for KML-pasienter (26). Ser vi på våre data over miltstørrelse, er det 19 (44%) som har forstørret milt. Variasjonsbredden for økt miltstørrelse for både UL og klinisk undersøkelse var 2-20 cm. To av pasientene som døde hadde ikke forstørret milt, mens den tredje pasienten var det ikke registrert noe data på. 13 (30%) pasienter som har de laveste leukocytverdiene, har heller ikke forstørret milt (variasjonsbredde 5,4-59,2). Blant de pasientene som hadde leukocytverdier på 65,6-365,8, finner vi 19 (44%) pasienter som har forstørret milt, og 6 (14%) pasienter som ikke hadde forstørret milt.

11 (26%) pasienter med en hemoglobinverdi under eller lik 10,9 hadde forstørret milt. En (2%) pasient som hadde lavere hemoglobinverdi enn 10,9, hadde ikke forstørret milt. Blant pasienter som hadde hemoglobinverdier lik eller over 11,3, var det 8 (19%) pasienter med forstørret milt, og 18 (42%) pasienter som ikke hadde det. Hos de resterende karakteristika ved diagnosedato (tabell 2) var det ingen påfallende sammenheng mellom analysesvar og miltstørrelse, da det var leukocytter og hemoglobin som skilte seg ut, uten at dette er statistisk undersøkt. En større andel av pasientene med lave hemoglobinverdier hadde forstørret milt, og en større andel av pasientene med høye leukocytverdier hadde forstørret milt. Leukocytose og forstørret milt er noe vi vil forvente ved KML.

Svakheter med oppgaven: KML er en sjelden sykdom, og vi endte vi opp med et lavt antall pasienter, selv om vi samlet data over en periode på 18 år. Oppgaven er en retrospektiv journalgjennomgang. For flere variabler som vi ønsket å samle inn manglet det data i journalnotater og prøvesvar, og vi fikk dermed ikke komplette data for flere variabler. I en prospektiv studie ville muligheten for å få bedre registrering sannsynligvis vært bedre. Det er også usikkert hvorvidt oppgaven fanger opp alle pasienter i Troms og Finnmark med kronisk myelogen leukemi i tidsperioden. Det er begrenset hematologisk kompetanse på lokalsykehus, og det er mulig at det er pasienter med KML som ikke har blitt henvist til utredning. Overveiende sannsynlig

gjelder dette eldre pasienter med tilleggssykdommer.

Sterke sider ved oppgaven: Oppgaven omfatter alle pasientene som har vært behandlet ved UNN med diagnosen KML, og det er gjort en grundig gjennomgang av journalnotater, inntakstjournaler, blodprøvesvar og epikriser. En slik gjennomgang har ikke vært gjort tidligere for denne diagnosen ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Det å få en oversikt over pasientgruppen over så mange år, kan kaste mer lys over behandling og oppfølging hos disse pasientene, og kan bidra til kvalitetsforbedring. Dataene kan også være nyttig, og kan brukes senere i andre studier.

5 Konklusjon

Våre funn viser at behandlingen og totaloverlevelsen av KML ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 2001-2019, er på lik linje med det som rapporteres andre steder i verden. Vi fant en totaloverlevelse på 5 år og 10 år på 95%, og etter 15 år på 87%. Median oppfølgingstid var 72 måneder, med variasjonsbredde fra 2 måneder til 212 måneder. Vi fant også at det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom kvinner og menn ($p=0,45$). Tre pasienter døde i observasjonsperioden, to eldre pasienter og en yngre pasient med annen kreftsykdom i tillegg.

6 Referanser

1. al JHe. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 2020: Helsedirektoratet 2020 [cited 2020 01 aug]. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne blodsykdommer-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_/attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_/attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer-%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf)
2. Nussbaum RL. Thompson & Thompson genetics in medicine. 7th ed. Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. ed. Thompson MW, Willard HF, McInnes RR, editors. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
3. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):58.
4. Pindolia VK, Zarowitz BJ. Imatinib mesylate, the first molecularly targeted gene suppressor. *Pharmacotherapy*. 2002;22(10):1249-65.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-59.
6. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385(9976):1447-59.
7. Palandri F, Castagnetti F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Gugliotta G, et al. The response to imatinib and interferon-alpha is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase. *Haematologica*. 2010;95(8):1415-9.
8. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70.
9. Saikia T. The Cure of Chronic Myeloid Leukemia: Are We There Yet? *Curr Oncol Rep*. 2018;20(2):12.
10. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.
11. Etten RAV. Molecular genetics of chronic myeloid leukemia UpToDate 2019, May 22 [updated May 22, 2019.; cited 2020 01 Aug.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia?search=e14a2&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1.
12. Wehrle J, von Bubnoff N. Ponatinib: A Third-Generation Inhibitor for the Treatment of CML. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:109-18.
13. Sinha SK, Sinha S, Mandal PK, Bhattacharyya NK, Pandey A, Gupta P. A comparative study of Hasford score and Sokal index in prognostication of the novo chronic myeloid leukemia patients and a search for new prognostic markers. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):216-20.
14. European LeukemiaNet. Calculation of Relative Risk of CML Patients 2006, Mars 29 [cited 2020 01 Aug.]. Available from: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html.

15. Gaiger A, Hinterberger W. [Chronic myeloid leukemia]. *Wien Med Wochenschr.* 1991;141(9-10):195-8.
16. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7.
17. Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol.* 2019;109(4):426-39.
18. Massoud M, Sakr R, Kerbage F, Makdissi J, Hawi J, Rached L, et al. Analysis of Survival of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib in the Last 15 Years in Lebanon. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17s:S111-s5.
19. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.
20. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-7.
21. Wang R, Cong Y, Li C, Zhang C, Lin H. Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15222.
22. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-35.
23. Yaghmaie M, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Jahani M, Mousavi SA, et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Iranian patients with chronic myeloid leukemia. *Arch Iran Med.* 2008;11(3):247-51.
24. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Davies A, Knight K, Watmough SJ, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica.* 2009;94(10):1362-7.
25. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, Zheng L, Khoury JD, Wang W, et al. Clinical and prognostic significance of e1a2 BCR-ABL1 transcript subtype in chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2017;7(7):e583.
26. Lee SE, Choi SY, Kim SH, Song HY, Yoo HL, Lee MY, et al. Baseline BCR-ABL1 transcript type of e13a2 and large spleen size are predictors of poor long-term outcomes in chronic phase chronic myeloid leukemia patients who failed to achieve an early molecular response after 3 months of imatinib therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(1):105-13.

Tabell 1; Grad av molekylær respons

MMR3	BCR-ABL –transkript $\leq 0.1\%$
MMR4	BCR-ABL – transkript $\leq 0.01\%$
MMR4,5	BCR-ABL – transkript $\leq 0.0032\%$

MMR = major molekylær respons

Tabell 2; Karakteristika ved diagnosepunkt.

	Totalt	Gjennomsnitt/ Median	Standardavvik/ variasjonsbredde	Kvinner n=16	Menn n=27	P-verdi
Alder (år)	43	46,5 ¹	12-88	43,2 ¹	48,5 ¹	0,38
Hemoglobin (g/dl)	41	11,7 ¹	±1,9	12,3 ¹	11,3 ¹	0,10
Leukocytter (x10 ⁹ L)	41	105	5-366	45	172	0,06
Trombocytter (x10 ⁹ L)	39	545	16-2006	626	424	0,05
Blaster i blod (%)	30	3	0-8	3	3	1,00
Eosinofile (%)	32	3	0-11	1	3	0,02
Blaster i beinmarg(%)	30	2	0-10	3	2	0,13
Basofile (%)	33	5	0-16	3	6	0,09

¹Gjennomsnitt

Tabell 3; Sokal- og Hasford score

	Totalt (%)	Kvinner N (%)	Menn N (%)
Hasford score			
Lav risk	15 (35)	6 (38)	9 (33)
Intermediær risk	10 (23)	4 (25)	6 (22)
Høy risk	5 (12)	0 (0)	5 (19)
Mangler score	13 (30)	6 (38)	7 (26)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Sokal score			
Lav risk	7 (16)	2 (13)	5 (19)
Intermediær risk	14 (33)	4 (25)	10 (37)
Høy risk	10 (23)	5 (31)	5 (19)
Mangler score	12 (28)	5 (31)	7 (26)
Totalt	43(100)	16 (100)	27 (100)

Tabell 4; Subtyper BCR-ABL

Subtype	Totalt n (%)	Kvinner n (%)	Menn n (%)
e13a2	18 (41,9)	6 (37,5)	12 (44,4)
e14a2	16 (37,2)	6 (37,5)	10 (37,0)
e13_e14a2	1 ((2,3)	1 (6,3)	0 (0,0)
e13a2_e14a2	3 (7,0)	1 (6,3)	2 (7,4)
e13a3	1 (2,3)	1 (6,3)	0 (0,0)
e1a2	2 (4,7)	1 (6,3)	1 (3,7)
b2a2_e1a2	1 (2,3)	0 (0)	1 (3,7)
Ikke subtypet	1 (2,3)	0 (0)	1 (3,7)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)

Tabell 5; Oppnådd molekylær respons og tap av respons

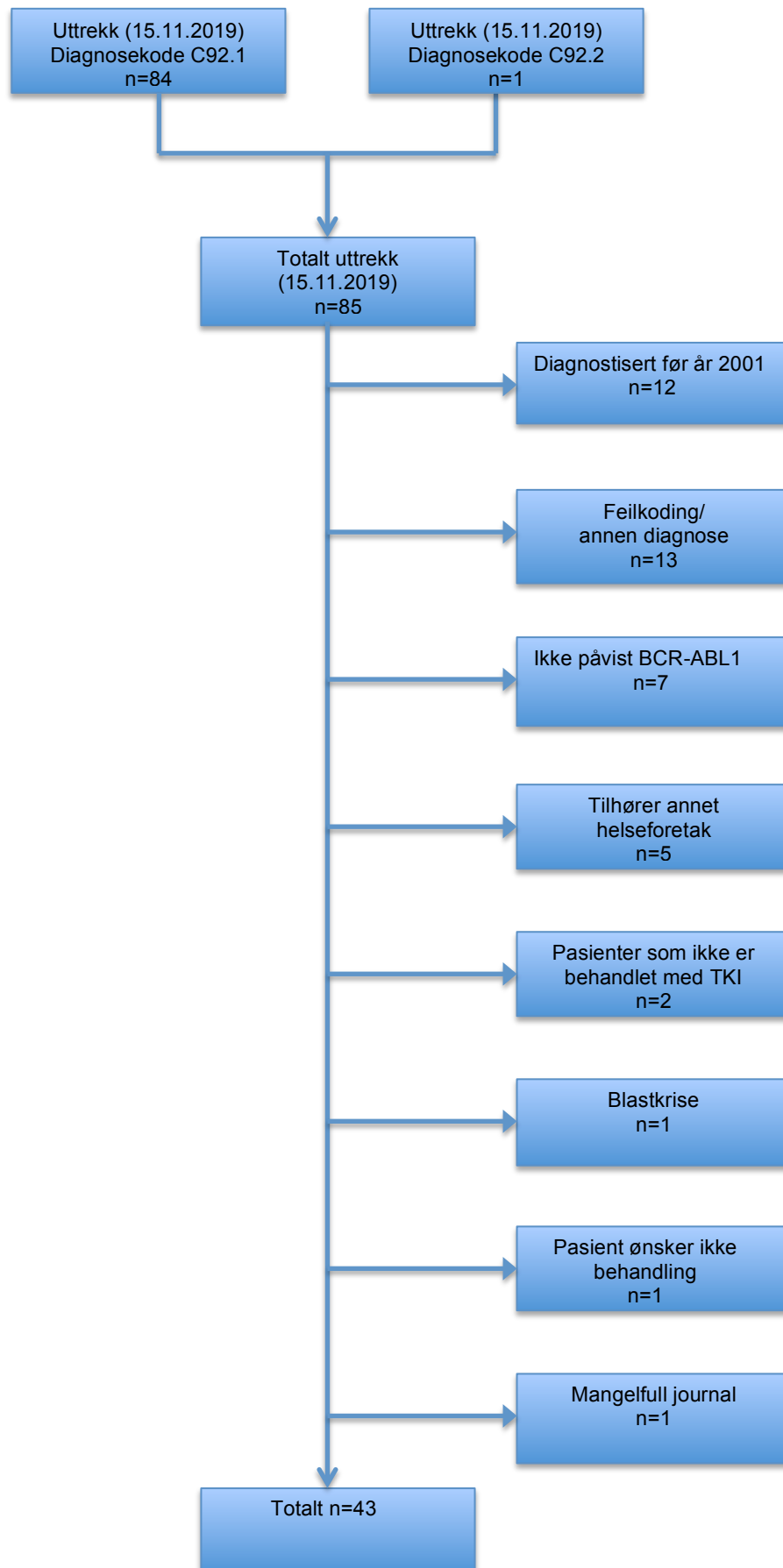
	Totalt n=43(%)	Kvinner n=16(%)	Menn n=27(%)
Oppnådd MMR3	41 (95)	15 (94)	26 (96)
Ikke oppnådd	2 (5)	1 (6)	1 (4)
Ikke registrert	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Oppnådd MMR4	32 (74)	13 (81)	19 (70)
Ikke oppnådd	8 (19)	2 (13)	6 (22)
Ikke registrert	3 (7)	1 (6)	2 (7)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Oppnådd MMR4,5	26 (60)	10 (63)	16 (59)
Ikke oppnådd	11 (26)	3 (19)	8 (30)
Ikke registrert	6 (14)	3 (19)	3 (11)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Tap av MMR4,5	20 (47)	7 (44)	13 (48)
Ikke tap	15 (35)	4 (25)	11 (41)
Ikke registrert	8 (19)	5 (31)	3 (11)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Tap av MMR4	24 (56)	9 (56)	15 (56)
Ikke tap	14 (33)	6 (38)	8 (30)
Ikke registrert	5 (12)	1 (6)	4 (15)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)
Tap av MMR3	16 (37)	5 (31)	11 (41)
Ikke tap	23 (53)	9 (56)	14 (52)
Ikke registrert	4 (9)	2 (13)	2 (7)
Totalt	43 (100)	16 (100)	27 (100)

Tabell 6; Molekylær respons etter 3, 6 og 36 måneder

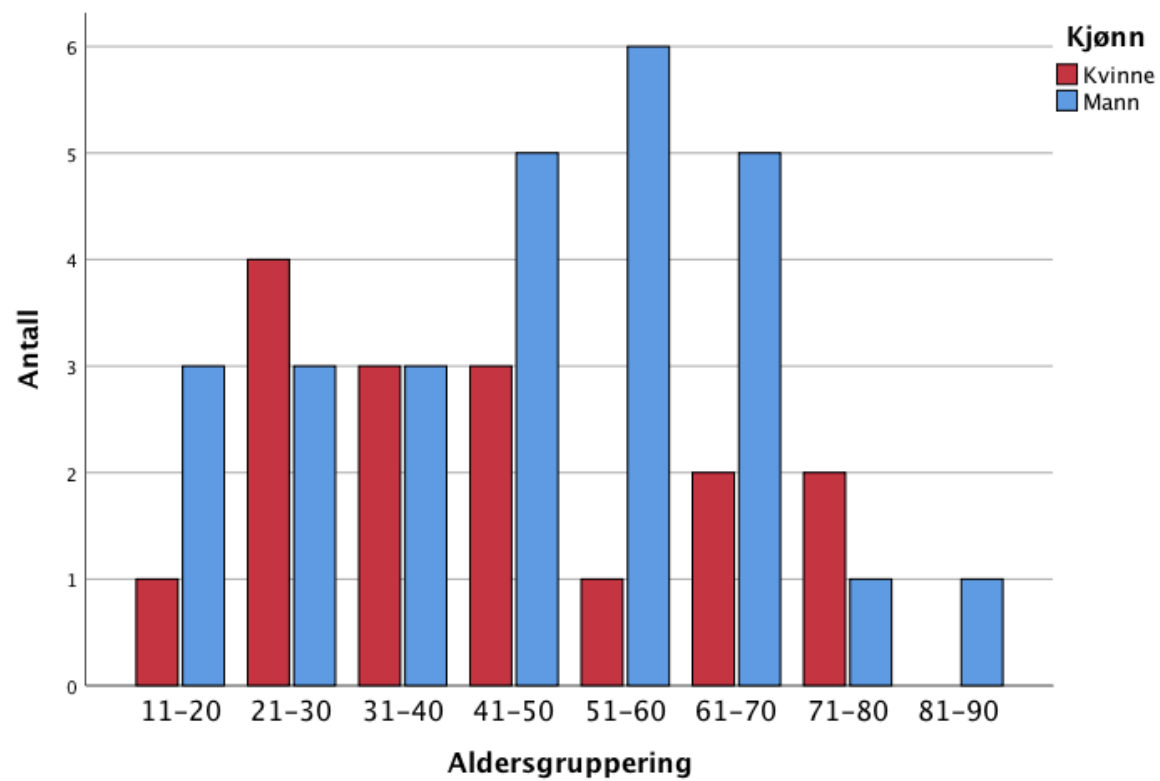
	Totalt	Kvinner	Menn
Molekylær respons 3 mnd ¹	4/30/9	3/9/4	1/21/5
Molekylær respons 6 mnd ²	4/28/11	3/9/4	1/19/7
Molekylær respons 36 mnd	14/13/16	4/6/6	10/7/10

^{1.} <10% / ≥10% /data mangler, ^{2.} <1% / ≥1% /data mangler, ^{3.} ≤ 0,0032 / >0,0032 /data mangler

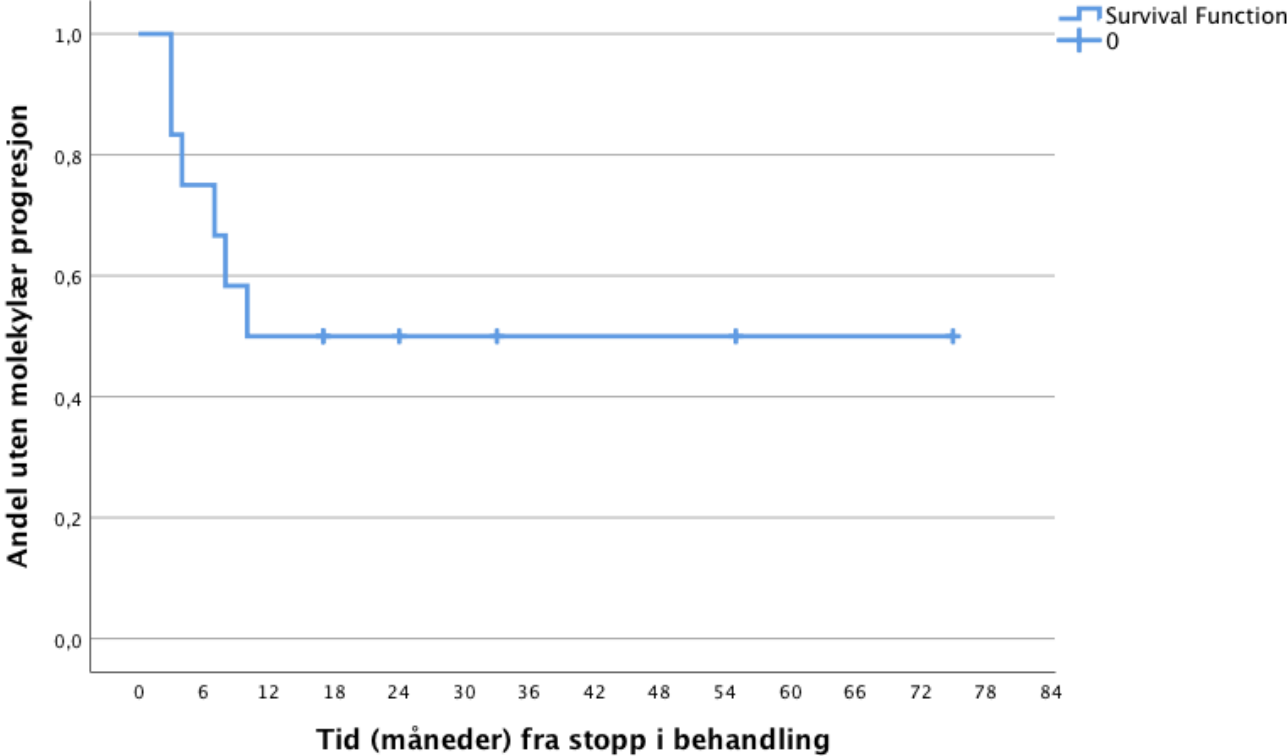
Figur 1; Flytskjema over den inkluderte og ekskluderte pasientpopulasjonen.



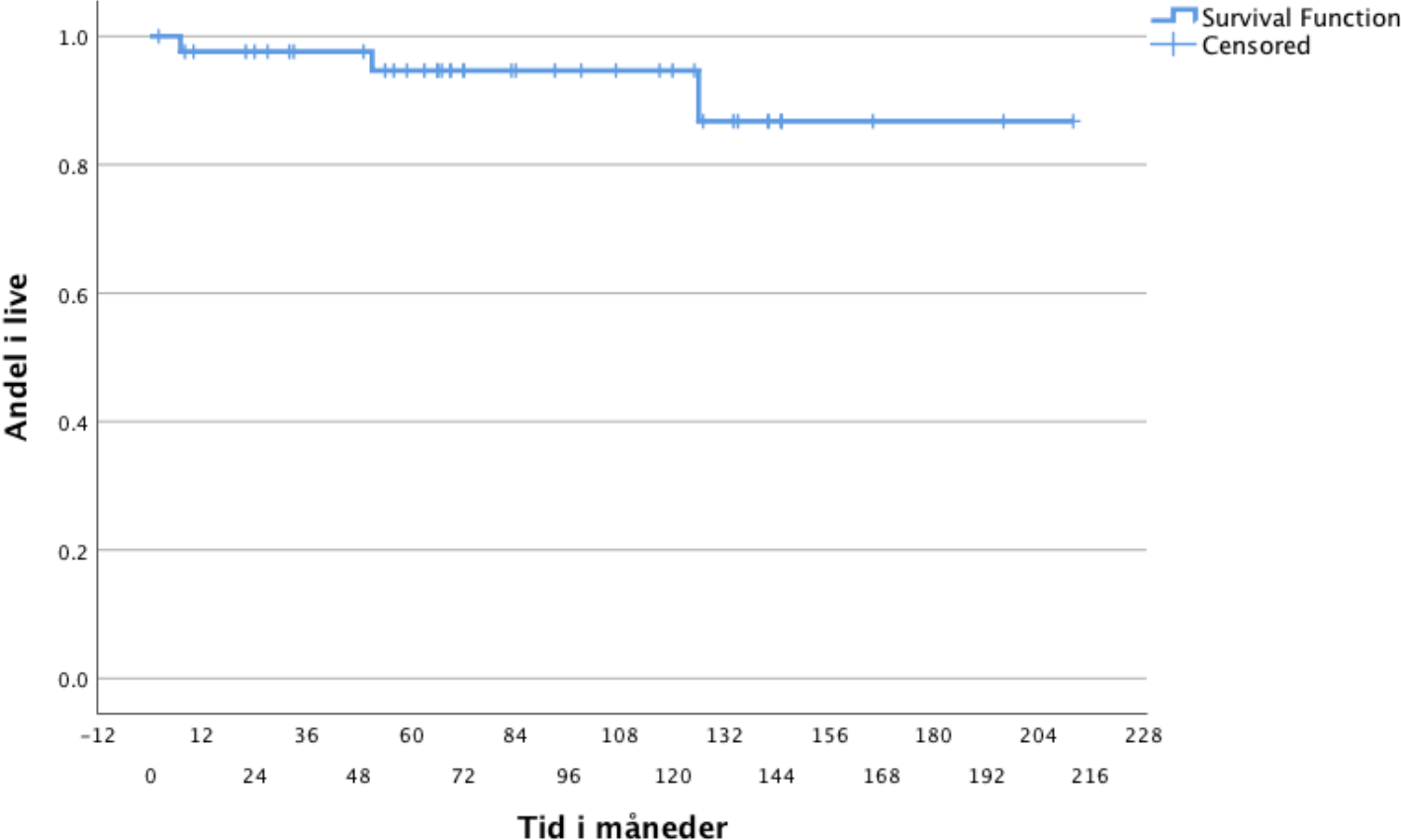
Figur 2; Alders- og kjønnsfordeling ved diagnosetidspunkt for kronisk myelogen leukemi (n=43)



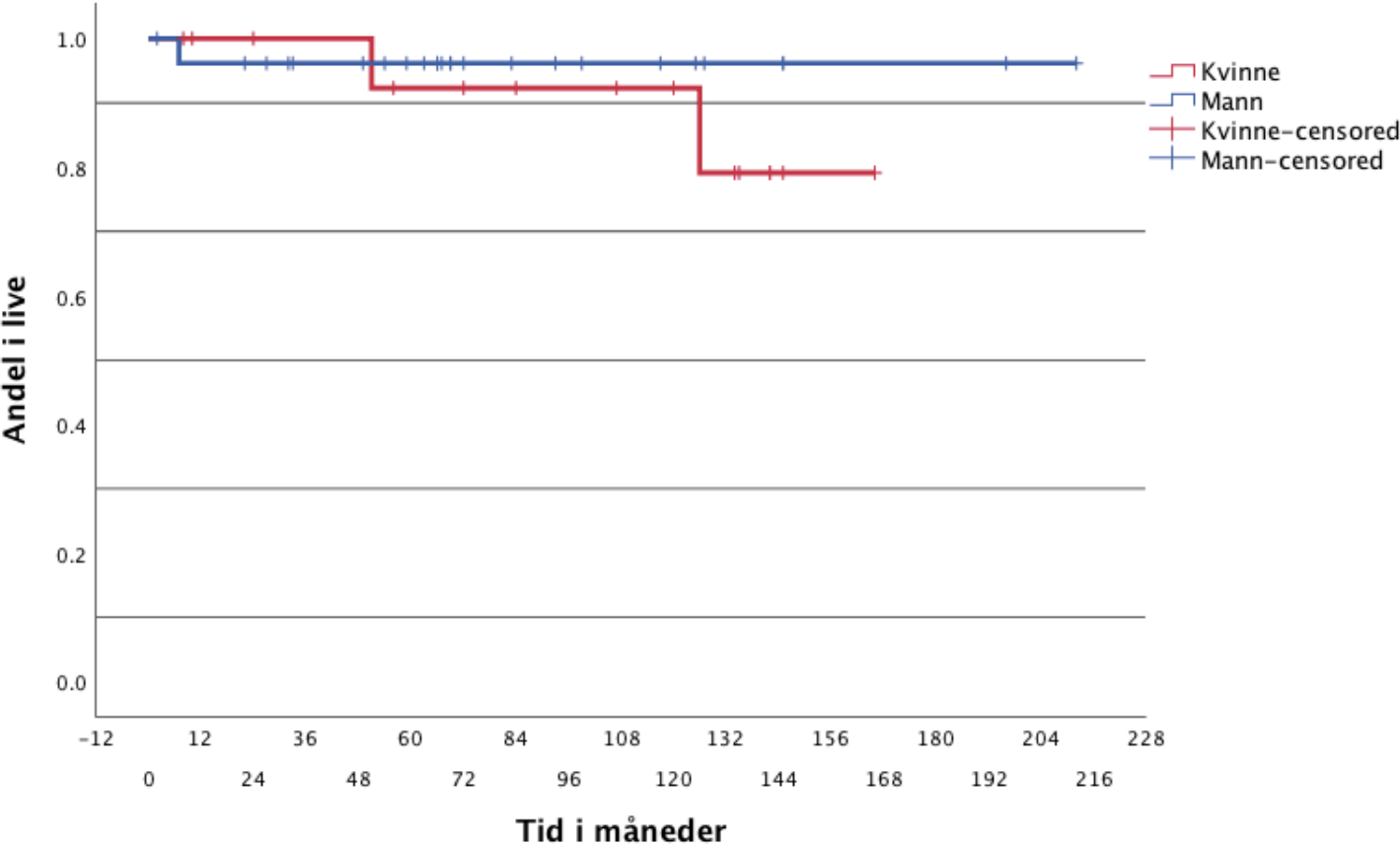
Figur 3; Tap av major molekylær respons ved stopp i behandling med tyrosinkinasehemmer



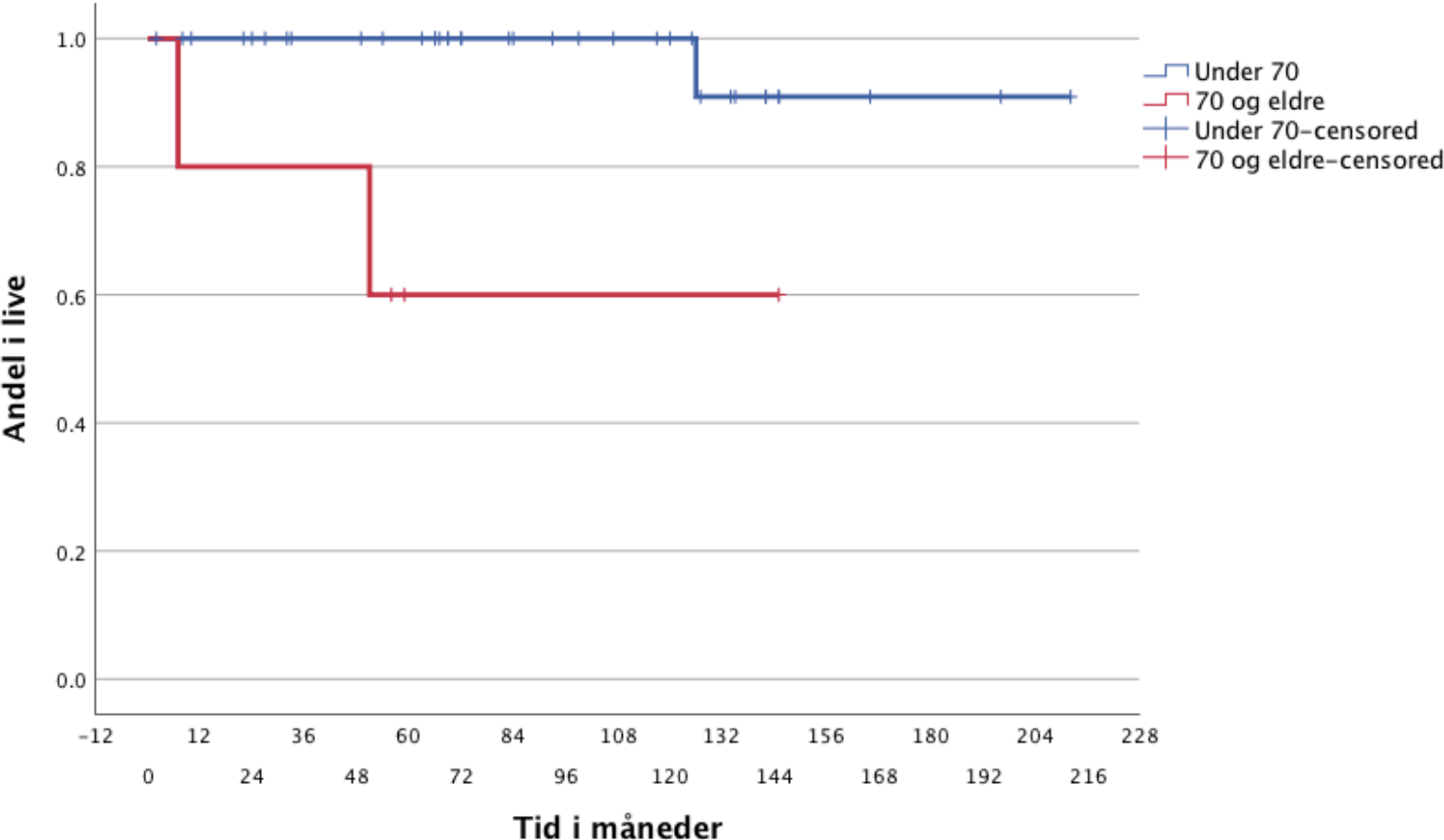
Figur 4; Overlevelse for hele pasientgruppen



Figur 5; Overlevelse for kvinner (n=16) og menn (n=27)



Figur 6; Overlevelse for pasienter < 70 år og ≥ 70 år ved diagnose



Referanse: Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917-27.			Studiedesign: Fase III randomisert, open-label, multicenter-studie.
			Grade – kvalitet Høy -1b
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke langvarig effekt av behandling på pasienter med diagnosen kronisk myelogen leukemi. To grupper ble behandlet med hhv. imatinib eller interferon alfa og cytarabin. Studien skulle i tillegg ta for seg total overlevelse, og alvorlige uønskede hendelser i forbindelse med behandlingen.</p>	<p>1106 pasienter fra 177 behandlingssentra fra 16 forskjellige land ble påmeldt i studien. Median oppfølgingstid=10,9 år. Pasientene ble delt inn i to grupper på n=553 i hver gruppe. Pasientene var mellom 18-70 år gamle.</p> <p>Pasientene ble randomisert vha Interactive Voice Response System (IVRS).</p> <p>En gruppe ble behandlet med imatinib, den andre med interferon alfa og cytarabin.</p> <p>Underveis i studien blir det klart etter kort tid (median=0,8 år), at behandlingen med interferon alfa og cytarabin ga en lavere molekylær respons enn imatinib, og dårligere behandlingseffekt. 65,6% byttet behandling til imatinib. Crossover var tillatt ved ingen eller tap av hematologisk respons innen 6 mnd, og ved ingen eller tap av major cytogenetisk respons innen 12 mnd, uakseptable bivirkninger eller ønske om behandlingsbytte når data fra studiet ble sluppet.</p> <p>Etter 7 år ble studiet forlenget til bare å omhandle imatinib.</p>	<p>Pasienter randomisert til behandling med Imatinib (n=553), hadde en 10 års overlevelse på 83,3% (95% konfidensintervall 80,1, til 86,6), og en andel på 91,8% som oppnådde komplett cytogenetisk respons.</p> <p>Den høye graden av crossover utelukker en direkte sammenligning av total overlevelsen mellom imatinib- gruppen, og gruppen som fikk interferon alfa og cytarabin. Likevel indikerer en hazard ratio på 0,74% (95% CI, 0,56-0,99) en 26% lavere risiko for død med førstelinjebehandling av imatinib enn med interferon alfa og cytarabine (nominal P=0,04 utført av log rank test)</p> <p>Blant de pasientene som hadde blitt behandlet med imatinib, var det 267 (48,3%) som fullførte behandlingen med imatinib, og det var 7(1,3%) som tilhørte gruppen som ble behandlet med interferon alfa og cytarabine, som fullførte studiet med opprinnelig behandling.</p> <p>Pasienter med høy Sokal score, hadde dårligst estimert 10-års overlevelse på 68,6%, enn de med intermediær score(80,3%) og lavt score (89,9%).</p> <p>Studiet og resultatene var revolusjonerende i videre behandling av KML-pasienter, og resulterte i økt overlevelse for pasientgruppen.</p>	<p>Var formålet med studien klart formulert? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble deltakere/studiepersonell blindet med hensyn på gruppetilhørighet? Nei Var gruppene like ved starten? Ja Ble gruppene behandlet likt? Nei Hva er resultatene? Se resultater Kan resultatene overføres til praksis? Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja</p> <p>Styrker :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Størrelsen på studiepopulasjonen med pasienter fra 16 ulike land med ulike etnisiteter. -Størrelse på de to gruppene på hhv. n=553 -Lang oppfølgingstid på 10,9 år. -Sammenligner med andre studier. <p>Svakheter :</p> <ul style="list-style-type: none"> Ikke blindet studie
Konklusjon			
<p>Behandling av Imatinib hos pasienter i kronisk fase, hadde 10-års overlevelse på 83,3% (95% konfidensintervall 80,1, til 86,6). Studien viser at bruken av imatinib, ikke gir uakseptable alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger på lang sikt.</p>			
Land			
<p>16 forskjellige land: Østerrike, Belgia, Danmark, Frankrike, Tyskland, Sveits, England, Norge, Spania, Nederland, Australia, New Zealand, Italia, Sverige, Canada og USA.</p>			
År data innsamling			
<p>Første pasient i studien ble påmeldt i juni måned i 2007, og siste kontakt med siste pasient var i januar måned i 2012.</p> <p>Pasienter inkludert i studiet: Pasienter diagnostisert med kronisk myelogen leukemi innenfor de 6 siste mnd. Philadelphia pos. Pasientene måtte være ubehandlet (utenom hydroxureafra og anagrelide) tidligere, og i kronisk fase av sykdommen.</p> <p>Pasienter ekskludert fra studiet: Gravide, ammende mødre, pasienter diagnostisert med annen kreftsykdom de siste 5 årene, pasienter som tidligere har mottatt cellegift, har andre sykdommer som ikke er i stabil fase som f.eks ukontrollerbar diabetes, HIV-positive, pasienter som har gjennomgått store operasjoner den siste mnd, upålitelige pasienter med kjent dårlig compliance.</p> <p>Statistiske metoder som ble brukt: Perason Clopper, Fisher exact test, logistisk regresjon, Kaplan Meier metode log rank test, Wilcoxon Test, Cox regresjon. Det ble også regnet ut Sokal-og Hasford score.</p>			

Referanse: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762219/			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet Høy – 1a
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Evaluere effekten og sikkerheten i en 5-års periode av tyrosinkinasehemmere som 1.linjebehandling hos pasienter diagnostisert med kronisk myelogen leukemi.	506 pasienter fra 102 institusjoner, median alder 56, variasjonsbredde 18-92, 36% kvinner. Median observasjonstid var 65,5 mnd (variasjonsbredde 0-97,8). Nylig diagnostisert med kronisk myelogen leukemi. 54 ble ekskludert og det var 452 deltagere igjen. Multicenter observasjonsstudie som evaluerer effekten av behandlingen av TKI i nylig diagnostiserte KML-pasienter. Data ble hentet fra databasen Target system. Pasienter behandlet med imatinib: 139 (27,9%), nilotinib: 169 (33,9%) og 144 (28,9%). Hvis pasienten viste intoleranse eller resistens mot det første medikamentet i behandlingen, økte man dosen eller byttet til et annet TKI. Ekskluderte: Pasienter som ikke var i kronisk fase av sykdommen, som ble behandlet med interferon alfa, andre TKI's eller hydroxyurea i mer enn 3 mnd. Hadde mottatt hematopoietisk stamcelletransplantasjon, og de som ikke startet opp med TKI-behandling etter start av studiet.	Fem års totaloverlevelse (OS) var på 94,5 %. (95% CI 91,5-96,5). Fem års progression-free survival (PFS) var på 93,8% (95% CI 90,6-95,9). EFS-rate: 91,4% (95% CI 87,9—93,9). CCyR rate etter 12 mnd: 77,9% MMR rate etter 12 mnd: 55,5% Det var en signifikant forskjell i CCyR rate og MMR rate blant de tre ulike TKI-armene. (P=0,0198, P<0,0001). Kaplan Meier kurve for CCyR og MMR viste signifikant høyere overlevelse i NIL/DAS armene i forhold til IM-armen (p<0,0001 eller p=0,0011), likevel oppnådde IM-armen de samme verdiene for CCyR og MMR. Den totale overlevelseskurven var signifikant høyere for pasienter behandlet med 2.generasjonstyrosinkinasehemmere sammenlignet med imatinib (p=0,0068%). Tidlig molekyler respons (EMR) etter 3 mnd(BCR-ABL1<10%) ble funnet hos 328 av 377 pasienter som var undersøkt for molekyler respons. PSF-overlevelseskurven var signifikant høyere for pasienter som hadde oppnådd EMR, sammenlignet med de som ikke hadde oppnådd det. 12 pasienter opplevde vaskulære bivirkninger. Ingen andre nye alvorlige bivirkninger ble observert. Nesten halvparten byttet TKI-behandling underveis i observasjonstiden pga resistens eller intoleranse ved 1.linjebehandling. 8 pasienter kom i aksellerasjonsfasen/blastfasen. 6 pasienter som brukte imatinib, 0 pasienter som brukte nilotinib og 2 pasienter som brukte dasatinib som indikerer at 2. generasjonsTKI kan resultere i en lavere risk for å utvikle seg til neste sykdomsfase.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Tror du på resultatene? Ja <ul style="list-style-type: none"> -Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?Ja, sammenligner med andre studier. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Studiet viser at behandlingen med tyrosinkinasehemmere gir en høy overlevelse av KML (OS: 94,5%) etter 5 år. Styrke i studien: Stort antall pasienter fra mange institusjoner. Både kvinner og menn er med i studien med en stor variasjonsbredde i den voksne aldergruppen. Svakhet i studien: årsaken til medikamentbytte er ikke registrert. Ikke blindet studie.
Konklusjon			
Studien konkluderer med at TKI-behandling til nylig diagnostiserte KML-pasienter har en tilfredstillende og et pålitelig utfall med en 5-års total overlevelse på 94,5% (95% CI 91,5-96,5).			
Land			
Japan			
Ar data innsamling			
Pasienter ble påmeldt i studien mellom april 2010 og mars 2013, og databasen ble lukket 10 november 2018.	Studie endepunkt: OS-rate etter 5 år, PFS rate etter 5 år, EFS rate etter 5 år, Komplette cytogenetiske respons(CCyR) eller major molekyler respons(MMR). Statistiske metoder: Fisher exact test, Chi- square test, one-way ANOVA. Two-tailed test og 95% konfidensintervall, Kaplan Meier test, log rank test, Sokal score.		

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Sammenligne to pasientgrupper diagnostisert med kronisk myelogen leukemi, som er behandlet med hhv. Imatinib eller imatinib og interferon-alfa i kombinasjon, for å se om det er forskjell på gruppene.</p>	<p>Sammenligning av to grupper basert på tre tidligere studier der pasientene ble behandlet med imatinib (n=419), og imatinib og interferon-alfa i kombinasjon (n=76). Basert på tre tidligere studier der:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Imatinibbehandling der pasienter er resistente mot interferon. 2. Imatinibbehandling i to ulike doser ved høy Sokal score. 3. Behandling med imatinib og PEGINTRON. <p>Man fant ut at behandling imatinib i kombinasjon ga raskere respons av behandling av imatinib alene.</p> <p>Inkluderte: pasienter i stabil fase, nydiagnostisert innen 6 mnd, første kroniske fase.</p> <p>Ekskluderte fra phase III multicenter, open-label study :Under 18 år, over 6 mnd siden diagnosen, 2. kroniske fase eller aksellerasjonsfase eller blastfase, gravide, planer om nylig graviditet, alkohol- eller rusavhengig, unormal lever eller nyrefunksjon, annen komorbiditet som vil gjøre det farlig for pasienten å gjennomgå behandlingen.</p> <p>Ekskluderte fra Phase II, open-label, multi-center trial: I tillegg til eksklusjonskriterier i studiet over: dokumentert resistens til interferon-alpha behandling, fått hydroxyurea i løpet av de siste 7 dager, pasienter med Grade $\frac{3}{4}$ hjertesykdom definert av New York Heart Association Criteria. Upålitelige pasienter med tidligere kjent dårlig compliance. Pasienter som skal få uansett hvilken transplantasjonen i løpet av studieperioden på 12 mnd.</p> <p>Ekskluderte: Exploratory Phase II studie. I tillegg til de som er nevnt over i de andre studiene: HBV, HCV og HIV pos.</p> <p>Statistiske metoder: two sided Fisher's exact test, Kaplan-maier test.</p>	<p>CCgR-raten er høyere hos de behandlet med imatinib+ PegIFN-alfa. Dette er bare frem til 6 mnd (p=0,003). Etter 12 mnd ser vi ingen signifikant forskjell mellom gruppene.</p> <p>MMo1R-raten øker i begge grupper, men vi ser raskere respons i pasientgruppen som er behandlet med både imatinib+ Peg IFN-alfa frem til 12 mnd (p=0,001) (p frem til 6 mnd=0,0001). Etter 24 mnd ser vi ingen signifikant forskjell lenger.</p> <p>Sokal score: det var ingen signifikant forskjell mellom høyrisiko pasienter med CCgR-rate etter 6 og 12 mnd på 17% og 28% med imatinib + Peg IFN-alfa behandling, i forhold til 8% og 36% hos pasienter bare behandlet med imatinib. (6 mnd p=0,39, 12 mnd p=0,58). Det var en signifikant forskjell mellom lav og intermediate risiko-pasientene.</p> <p>CCgR etter 6 mnd hos intermediær-risiko-pasienter: 6 mnd: 75%, 12 mnd 87% ved kombinasjonsbehandling. 6 mn. 49% og 12 mnd: 78% behandlet med imatinib. (p=0,025 etter 6 mnd og p=0,41 etter 12 mnd</p> <p>CCgR etter 6 mnd hos lav-risiko-pasienter: 73%, og 12 mnd: 79% behandlet med kombinasjonsbehandling. 54% etter 6 mnd og 81% etter 12 mnd behandlet bare med imatinib (p= 0,04 og p=0,81)</p> <p>Varigheten av komplett cytogenetisk respons var lik i de to behandlingsgruppene, hvor hhv.6 og 7% mistet oppnådd CCgR. Det var ingen signifikant forskjell etter 48 måneder (p=0,56).</p> <p>Totaloverlevelse for gruppen imatinib+PegIFN-alfa: 96% Totaloverlevelse for gruppen imatinib: 93%. P=0,19. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppen når det gjaldt totaloverlevelse.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/ befolkningsgruppe? Ja • Var grupe sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei • Var studien prospektiv? Nei • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja <p>Svakhet i studien: Gruppene som undersøkes er ikke like store. Det var likevel ingen signifikant forskjell mellom gruppene p=0,09. Variasjon i interferondosen og variasjon i imatinibdosen var forskjellig hos de involverte. Styrke i studien: sammenlignet data fra flere studier.</p>
Konklusjon			
<p>Responsen til imatinib og PegIFN-alfa gir pasientene en raskere respons, enn bare behandlingen med imatinib alene hos KML-pasinter.</p>			
Land			
Italia			
År data innsamling			
<p>Studiene som tallene baserer seg på startet i august 2000-2007, april 2001-2007og juni 2004-2010. Denne studien ble publisert i mars 2010. Det er ikke opplyst i hvilket år dataene ble samlet inn.</p>			

Referanse: Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24): 2260-70.			Studiedesign: RCT , randomisert fase III studie.
		Grade - kvalitet	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne imatinib og dasatinib i behandlingen av kronisk myelogen leukemi.	547 pasienter med nylig diagnostisert kronisk myelogen fra 108 studiesentre i 26 ulike land. Av disse ble 519 randomisert til å bli behandlet med dasatinib (n=259) eller imatinib (n=260). Median oppfølgingstid for dasatinib 14 mnd (variasjonsbredde : 0,03-24,1) og for imatinib 14,3 mnd (variasjonsbredde: 0,3 . 25,8). Randomiseringen ble stratifisert etter Hasford score . Pågående studie som fortsetter etter data ble samlet.	12- mnd oppfølging viste at den komplette cytogenetiske raten var høyere hos de pasientene som mottok dasatinib, 77% for dasatinib, og 66% for imatinib, P=0,007. MMR-raten var høyere hos de som mottok dasatinib.(46% vs 28%, p<0,0001) Responen kom også raskere hos de som ble behandlet med dasatinib (p<0,0001). Progresjon over til aksellerasjonsfasen eller blastfasen skjedde hos 5 pasienter som fikk dasatinib(1,9%), og hos 9 pasienter som fikk imatinib(3,5%). Sikkerhetsprofilen av begge medikamenter var like.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? se under metode. • Var gruppene like ved starten? Ja, stratifisert etter hasfordscore. • Randomiseringsprosedyre: Radomiseringen ble stratifisert etter Hasford score. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?Ja • Primære endepunktet – validert? Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? God presisjon, se resultater • Kan resultatene overføres til praksis?J a • Ble alle utfallsmål vurdert?Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja <p>Styrke i studiet: stor pasientgruppe med ulik etnisk identitet.</p> <p>Svake sider av studiet: Kort oppfølgingstid, men studien fortsatte etter datainnsamling.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</p>
Konklusjon	Inklusjons/eksklusjonskriterier: ingen tidligere behandling for kml utenom anagrelide eller hydroxyurea. Ikke gravid eller ammende eller planer om graviditet. Normal nyre og leverfunksjon, ingen annen komorbiditet ute av kontroll, ingen aktiv infeksjon, ikke tidligere behandlet med kjemoterapi	Total overlevelse etter 12 mnd var for dasatinib: 97% og for imatinib 99%.	
Land	26 ulike land, ikke oppgitt hvilke land.		
Ar data innsamling	September 2007- desember 2008.		
	Statistiske metoder: Kaplan –Meier – limit metode, stratified log rank test, Clopper-Pearson metode. Alle rapporterte P-verdier og 95% konfidensintervall er to-sidig. Cochran-Mantel-Haenszel test,		

Formål

Materiale og metode

Resultater

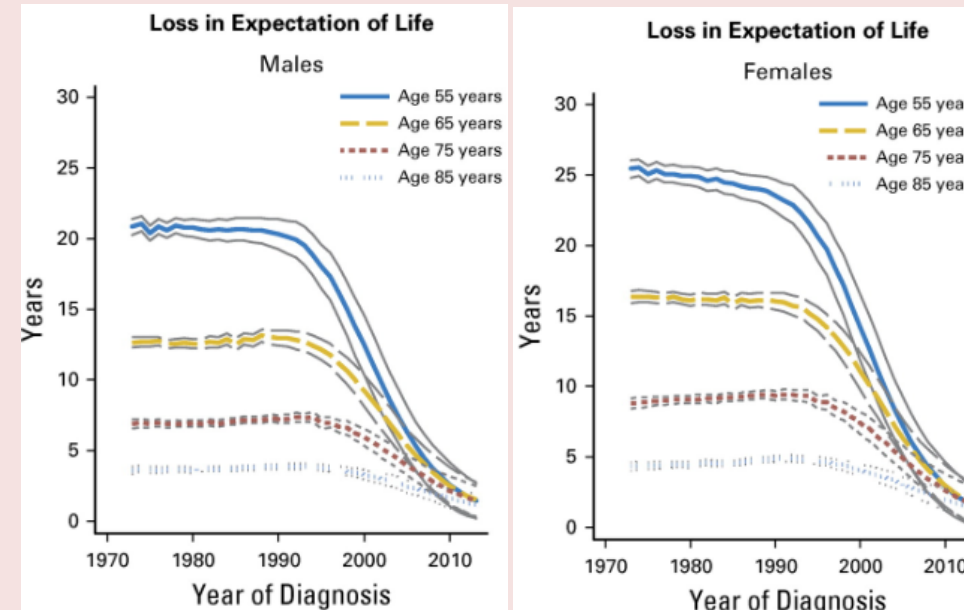
Finne ut hvordan forventet levetid ble påvirket av diagnosen kronisk myelogen leukemi, med spesiell interesse for når de nye tyrosinkinasehemmerne ble introdusert i behandlingen.

2662 pasienter med kronisk myelogen leukemi diagnostisert mellom 1973-2013. Begge kjønn, 50 år og eldre.

Etter hvert som tiden har gått har pasienten fått en forventet levetid som tilsvarer det den generelle befolkningen har, og tap i forventet levetid har falt dramatisk.

Inkludert: pasienter som var registrert i det svenske kreftregisteret mellom 1973 og 2013 med diagnosen kronisk myelogen leukemi.

Pasienten ble søkt opp i registeret vha en egen klassifiseringskode på sykdommen (code 2051). Bare pasienter som var 50 år og eldre ble inkludert i studien. Årsak til å inkludere pasienter som var 50 år og eldre ved diagnosen, var at lang ekstrapolering ikke var nødvendig ved beregning av "the loss in expectation of life (LEL).



(Kilde: Kurvene er hentet fra gjeldene artikkel: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325849/>)

Tap av forventet levetid, sank dramatisk for alle aldersgrupper i løpet av perioden, og spesielt for de yngre pasientene. En 55 år gammel mann diagnostisert med KML i 1980, hadde gjennomsnittlig redusert forventet levetid på 20,8 (95%CI 20,2-21,4) år. En 55 år gammel mann i 2010 hadde redusert levetid på 2,6 (95% CI, 1,0-4,1) år.

En 55 år gammel mann med KML i 1980 hadde gjennomsnittlig 3,5 (95% CI, 2,9-4,1) år igjen å leve. Like gammel mann i 2010 hadde gjennomsnittlig 27,3 (95% CI, 25,7-28,8) år igjen å leve. 85 år gammel mann hadde gjennomsnittlig 0,8 (95% CI 0,7-1,1) år igjen å leve i 1980, i 2010: 4,1 (95% CI, 3,4-4,7) år. Pasienter i alle aldersgrupper som ble diagnostisert i 2013, mistet gjennomsnittlig under 3 år til sykdommen KML.

Konklusjon

Etter hvert som tiden har gått, har pasienten fått en forventet levetid som ligger tett opp mot det den generelle befolkningen har.

Land

Sverige

År data innsamling

1. Januar 1973-31. desember 2013.

Ingen klare ekskluderingskriterier er oppgitt. Det svenske registeret inneholder ikke informasjon om f.eks komorbiditet.

Statistiske metoder: LEL (loss in expectation of life), PELL (proportion of expected life lost) ble bestemt ut fra en fleksibel parametrisert relativ overlevelsesmodell.

Sjekkliste:

- Formålet klart formulert? Ja
- Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja
- Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja
- Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja
- Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja
- Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei
- Var studien prospektiv? Nei
- Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja
- Er det utført frafallsanalyser? Ja
- Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja
- Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Nei, det ble ikke tatt hensyn til komorbiditet og andre ekskluderingsfaktorer.
- Tror du på resultatene? Ja
- Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja
- Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja
- Hva betyr resultatene for endring av praksis? Studiet støtter resultater fra andre studier som er gjennomført, og som peker på like resultater.
- Styrke i studien: Mange pasienter fulgt over mange år.
- Svakheter i studien: Lite bakgrunnsinformasjon om pasientene som deltar i studien, som for eksempel komorbiditet.