

Akute myeloische Leukämie - welche Daten brauchen wir für die Qualitätsbeurteilung?

Prof. Andreas Mackensen, Prof. Stefan Krause
Medizinische Klinik 5 - Hämatologie & Internistische Onkologie



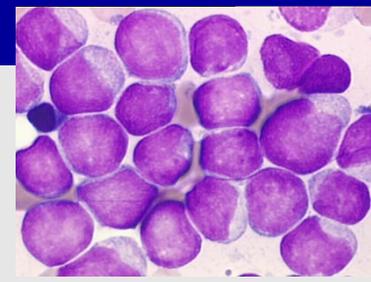
**Universitätsklinikum
Erlangen**



Themen

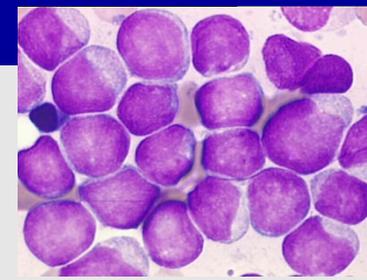
- Einführung AML
- was wünschen wir uns von Registern? (A)
- Bevölkerungsbezogenes Register - *Auswertung am Beispiel des B-Zell Non-Hodgkin Lymphoms*
- krankheitsbezogene Spezialregister - Stärken und Schwächen – *am Beispiel des AML Registers in der SAL Studiengruppe*
- was wünschen wir uns von Registern? (B)

Akute myeloische Leukämie



- Gruppe von Erkrankungen, keine uniforme Diagnose
 - variable Genetik
 - variables klinisches Erscheinungsbild
 - biologisches Kontinuum zu den myelodysplastischen Syndromen (MDS) [im Bay. Krebsregister erfasst, im RKI noch nicht erfasst]
- Heilungschancen bis zum mittleren Lebensalter mit sehr intensiver Therapie (+/- allo SCT)
- Inzidenz-Gipfel aber im höheren Lebensalter
- Therapie:
 - intensive Chemotherapie +/- molekulare Therapieansätze
 - Allogene Stammzelltransplantation
 - niedrig dosierte palliative Chemotherapie
 - Best-supportive-care

AML: Genetische Heterogenität und Risikoeinteilung



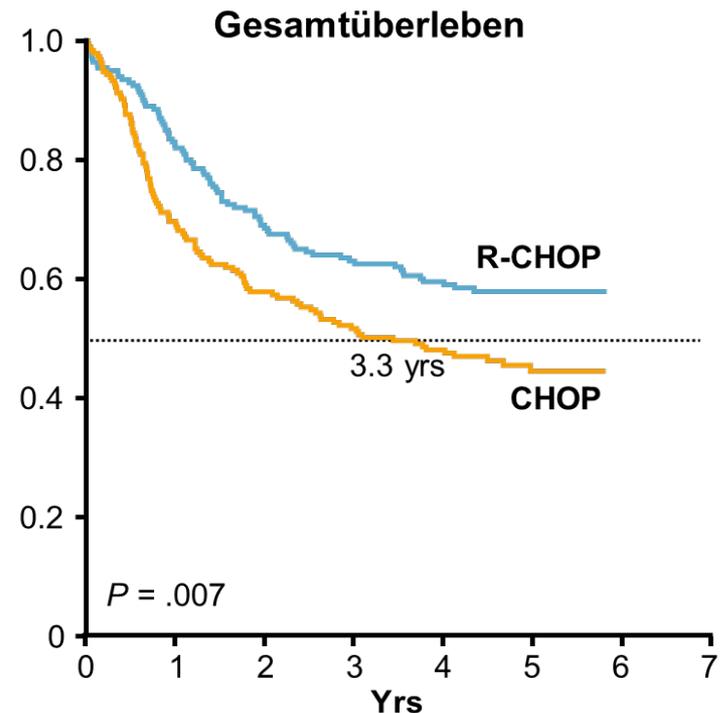
ELN Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig*} Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch*} Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig*} (ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i> [§] Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM (EV11)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen [†]) monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch*} Mutiertes <i>RUNX1</i> [‡] Mutiertes <i>ASXL1</i> [‡] Mutiertes <i>TP53</i>

Was wünschen wir uns von einem Register (A)?

- bevölkerungsbezogene Inzidenz
- Daten über Art der Behandlungsstrategien
 - Kurativ, palliativ, supportiv
 - Chemotherapie, Antikörper, Small Molecules, KMT)
- Daten über Behandlungserfolge
 - Remissionen, Rezidivfreiheit, Nebenwirkungen
 - Überleben
 - jeweils: stratifiziert nach Alter, Risiko und Subtyp
- Benchmarking für Behandler und Regionen
- Verifizierung/Relativierung von Daten aus klinischen Studien im Alltag

Bevölkerungsbezogenes Register - *Auswertung am Beispiel des B-Zell Non-Hodgkin Lymphoms*

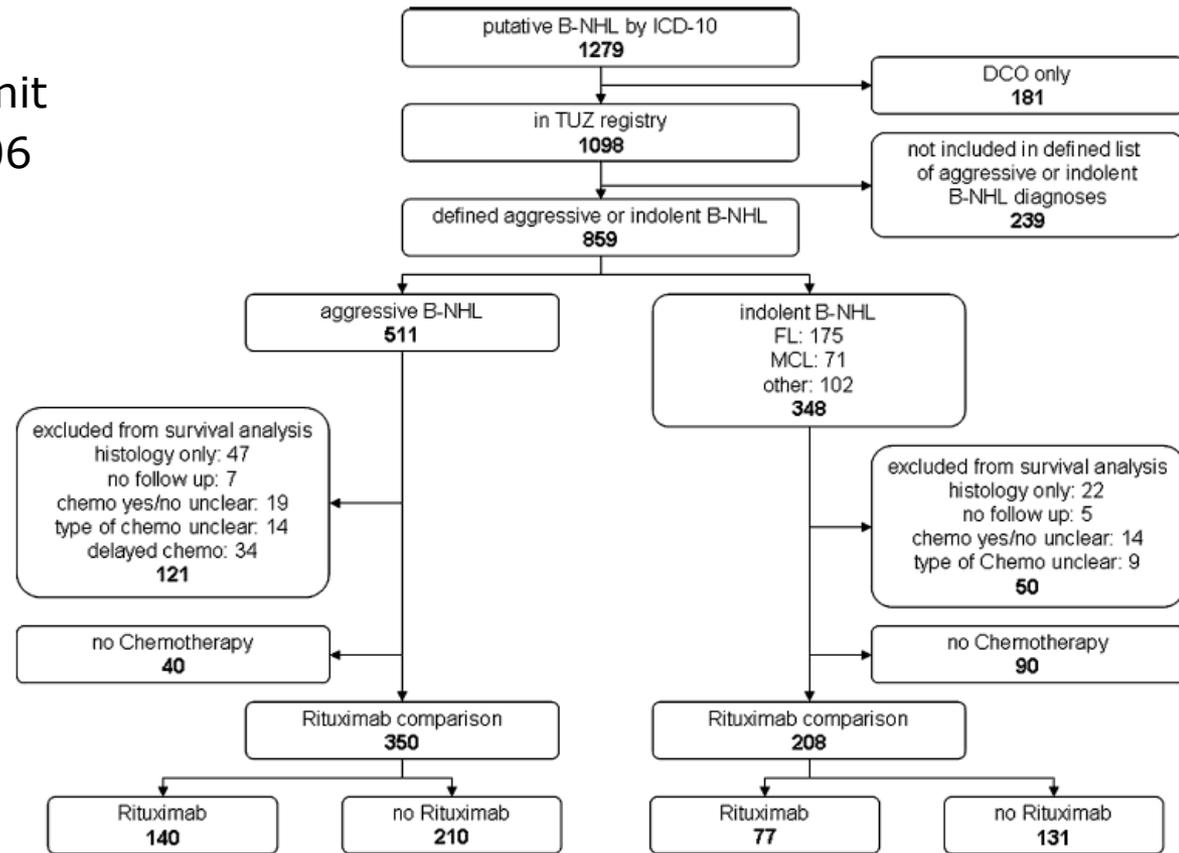
- CD20 Antikörper Rituximab: zusätzliche effektive Therapieoption für B-NHL
- Rituximab plus Chemotherapie ist bei vielen B-NHL der Chemo alleine überlegen
- Ab 2003 zunehmend Standard
- **Frage:** bestätigen sich die Daten in einem bevölkerungsbezogenen Register?



Feugier P, et al. J Clin Oncol. 2005;23:4117-4126.

Register-Projekt B-NHL mit Tumorzentrum Regensburg

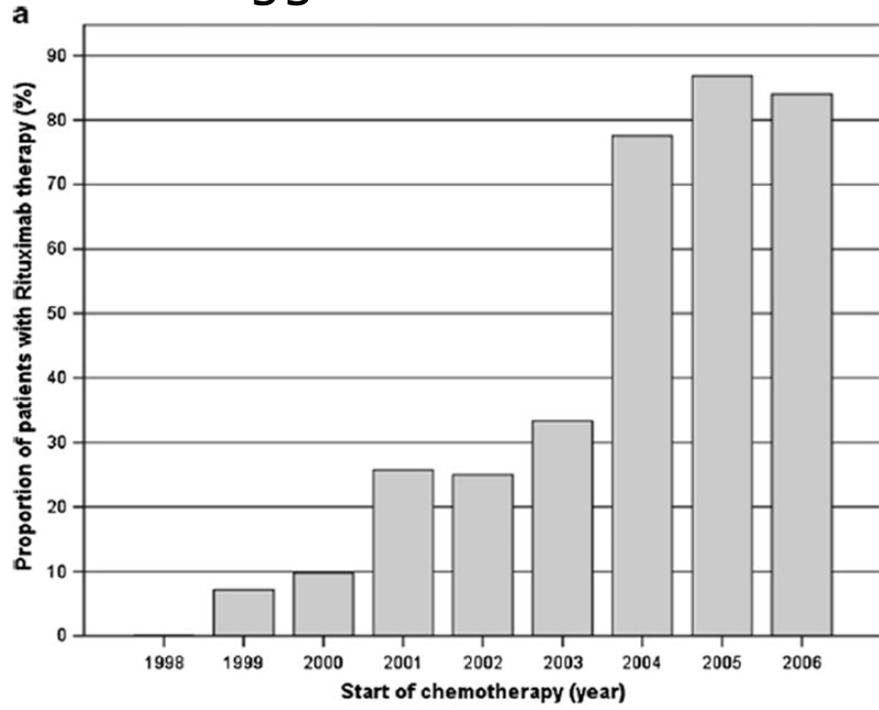
- Patienten in der Oberpfalz mit Diagnose B-NHL 1998 - 2006
- Unterteilung in:
 - aggressive B-NHL
 - indolente B-NHL
- Ausschluss:
 - 14% DCO (death certificate only)
 - 19% seltene o. unklare Entität
 - 16% unzureichende Doku
- Datenqualität nicht optimal



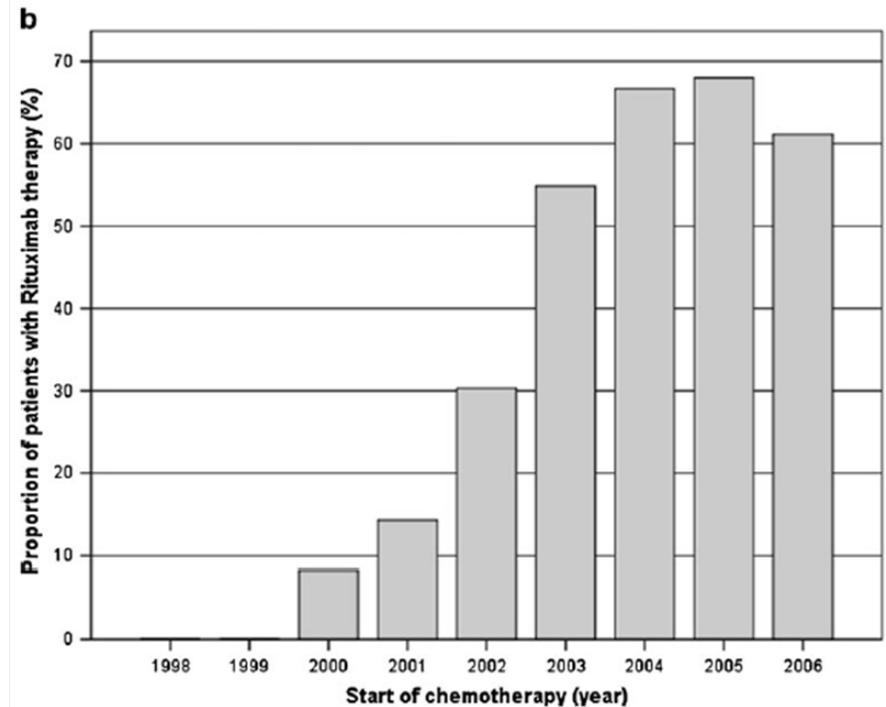
Register-Projekt B-NHL: Rituximab kommt in der Praxis an

Anteil Chemo plus Rituximab nach Diagnosejahr

a aggressive B-NHL

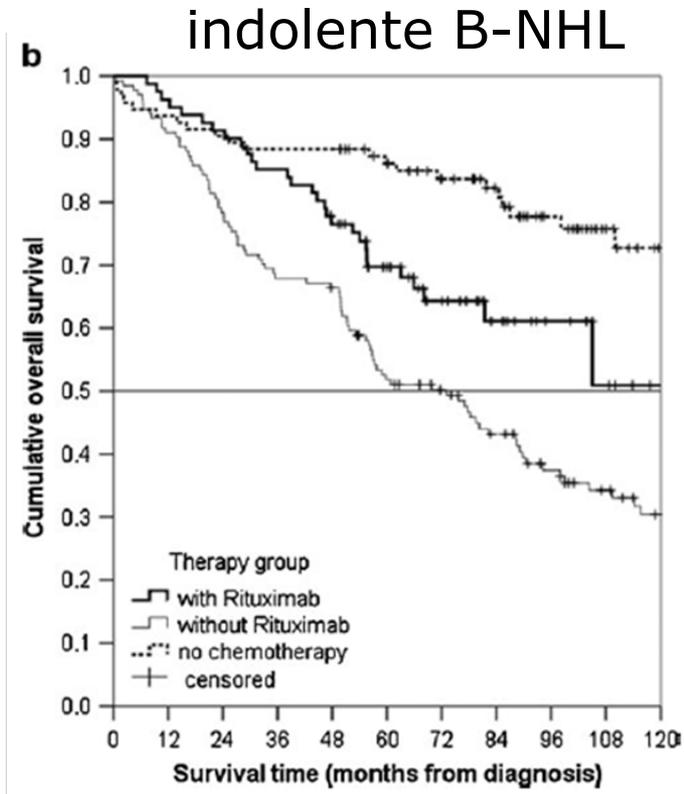
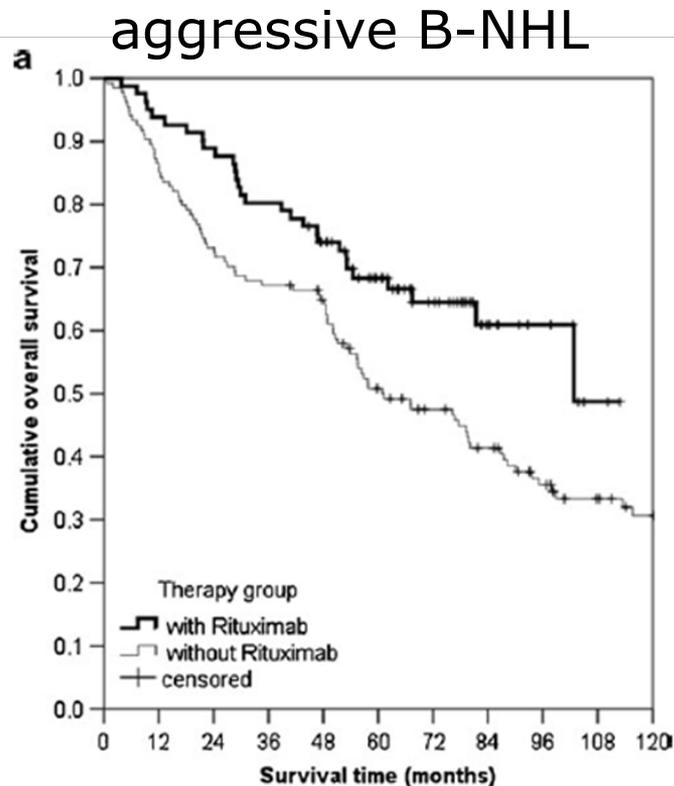


b indolente B-NHL



Register-Projekt B-NHL: Vorteil für Rituximab vergleichbar zu Studiendaten

Überleben mit vs. ohne Rituximab



Zusammenfassung Teil I

- die Ergebnisse aus den klinischen Studien finden sich in den Registerdaten für die Bewertung des klinischen Alltags wieder!

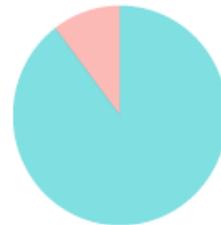
aber

- vergleichsweise einfache Fragestellung
- suboptimale Datenbasis führte zum Ausschluss vieler Fälle
 - DCO Fälle
 - teilweise fehlende oder inkomplette Dokumentation

Spezialisierte Register (Bsp. AML-Register der Studiengruppe Study Alliance Leukemia (SAL))

- Register u. Biomaterialbank
- Ergänzung zu klinischen Studien
- akademische Initiative, kaum Vergütung
- offen für alle Patienten mit der Diagnose AML
- 7.500 Pat. gemeldet, Erlangen 345 Pat.

All registry patients



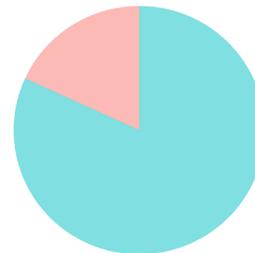
Documentation status
 89.6% documentation started
 10.4% registered only

Erlangen



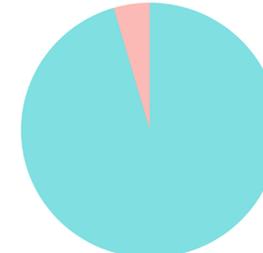
Documentation status
 86.4% documentation started
 13.6% registered only

All registry patients



Plausibility
 18.2% implausible
 81.8% plausible

Erlangen



Plausibility
 4.5% implausible
 95.5% plausible

All registry patients



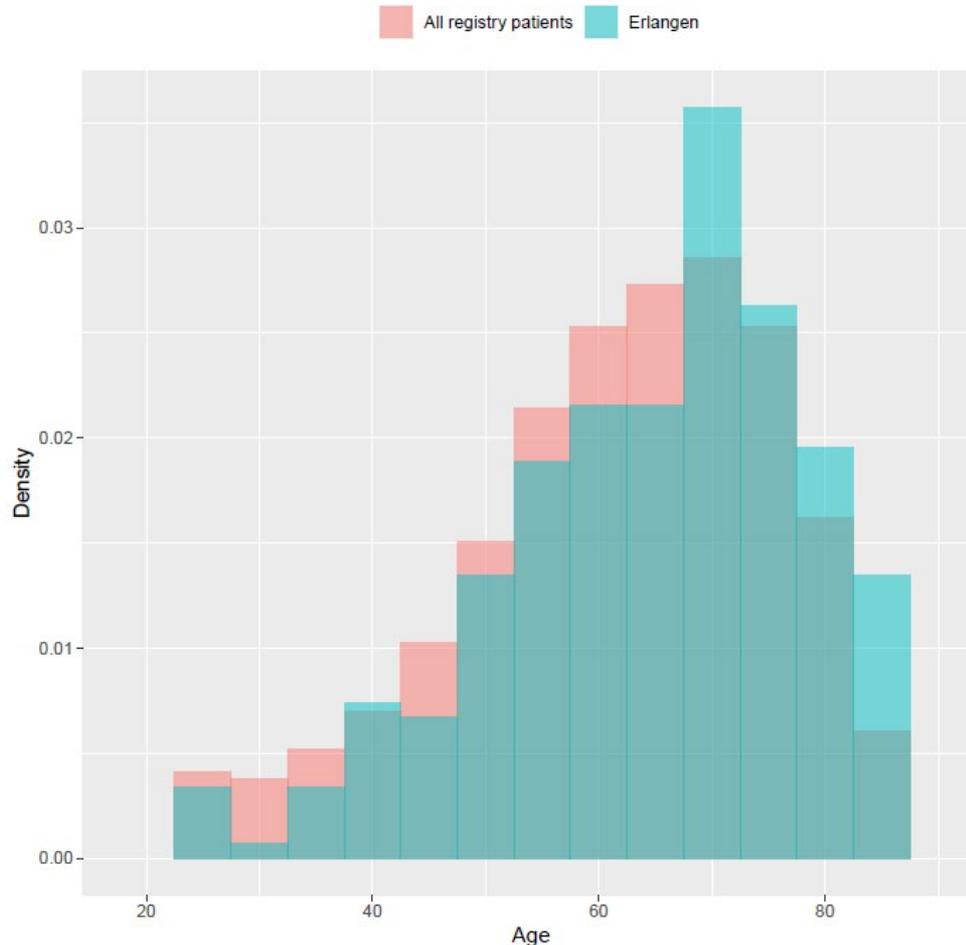
Availability of sample from diagnosis
 16.8% no sample
 83.2% sample available

Erlangen



Availability of sample from diagnosis
 2.4% no sample
 97.6% sample available

SAL Register - Altersverteilung



Bias zu jüngeren Patienten (UKER weniger als im SAL-Register insg.)

AML: Diagnose- vs. Bevölkerungs-bezogene Register

Krebsregister (*UKER, Fr. Einwag*)

Diagnosejahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt
Anzahl	43	32	37	31	35	33	35	35	35	44	40	400

Anzahl: n=400
Alter: median 64 Jahre
Geschlecht:
Weibl.: 44%
Männl.: 56%

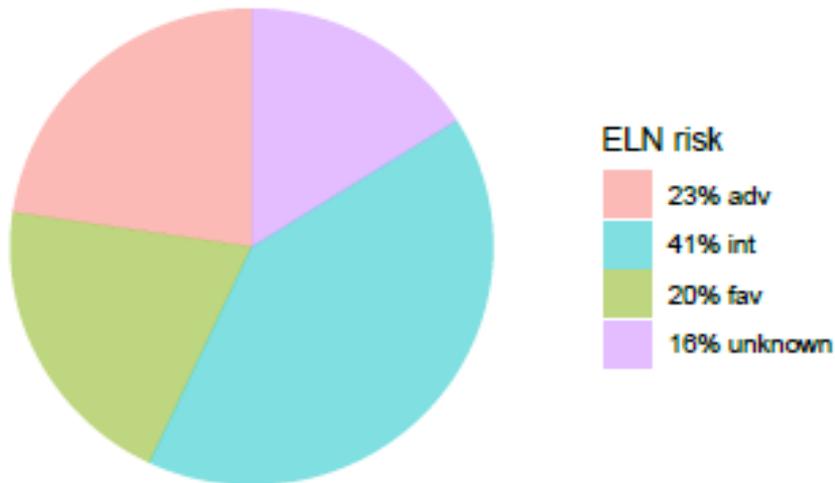
Morphologie	Anzahl
Akute myeloische Leukämie o.n.A	324
Akute myeloische Leukämie mit minimaler Ausreifung	13
Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung FAB M1	17
Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung FAB M2	20
Akute Monozytenleukämie	1
Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-ähnlichen Veränderungen	13
Akute myeloische Leukämie, t(8;21)(q22;q22)	6

SAL Register

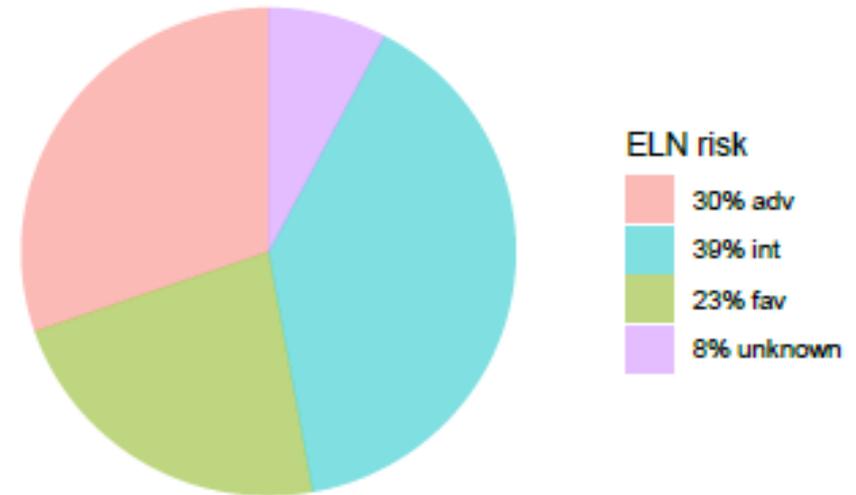
Parameter	Erlangen
Number of patients, n	294
Age, nav (%)	294 (100)
Median (IQR)	66 (54.25-74)
Age > 60, n/nav (%)	187/294 (63.6)
Age > 65, n/nav (%)	153/294 (52)
Sex, nav (%)	294 (100)
female, n/nav (%)	115/294 (39.1)
male, n/nav (%)	179/294 (60.9)
ELN risk group, nav (%)	271 (92.2)
fav, n/nav (%)	66/271 (24.4)
int, n/nav (%)	120/271 (44.3)
adv, n/nav (%)	85/271 (31.4)

SAL Register - genetisches Risiko

All registry patients

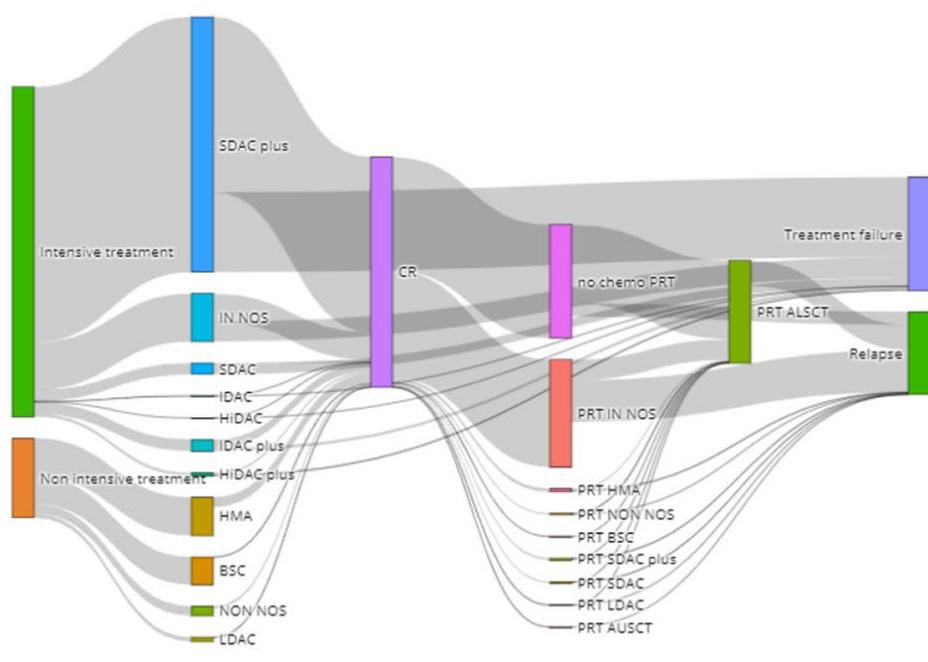


Erlangen

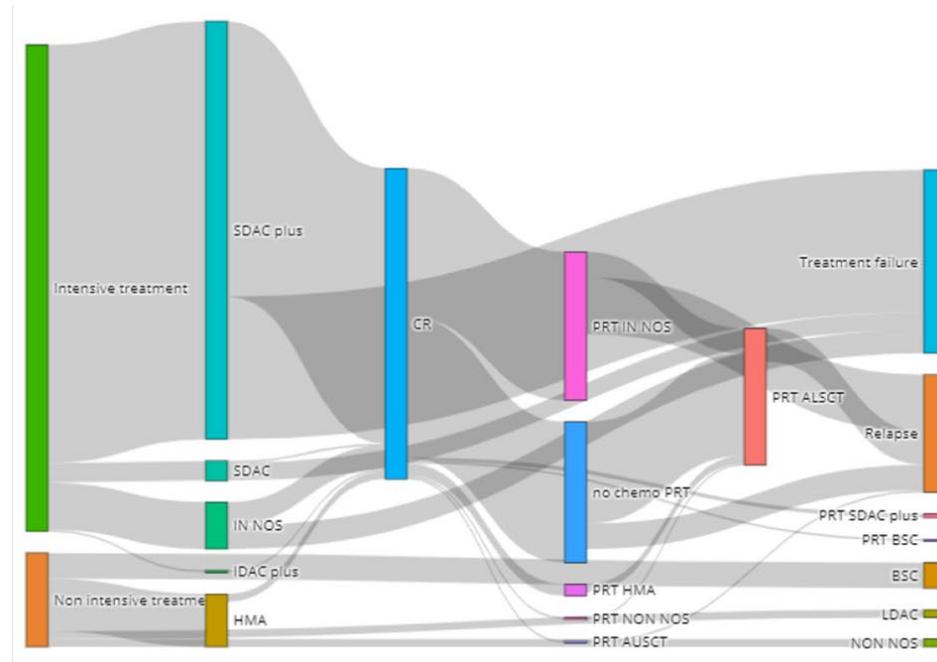


SAL Register - Erstlinientherapie

All Registry Patients

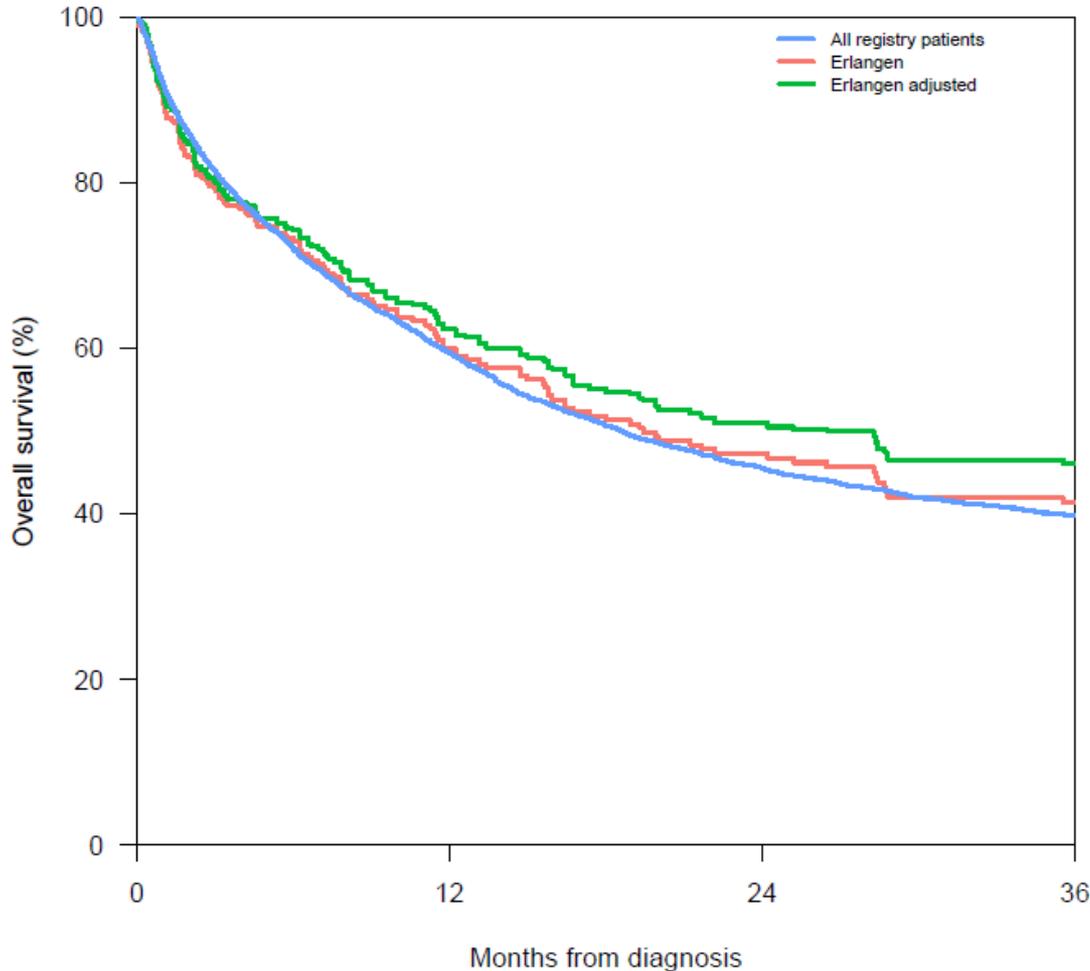


Erlangen



Bias zu intensiver Therapie (geringfügige Unterschiede der Strategie Erlangen vs. Alle)

SAL Register - Benchmark für Gesamtüberleben



- Die Ergebnisse für die Gesamtgruppe der Patienten sind weiterhin noch nicht befriedigend.
- Ergebnisse aus Erlangen knapp über dem Durchschnitt
- Umfangreiche Daten für Subgruppen und spezifische Therapiesituationen verfügbar

SAL Register

Vorteile:

- differenzierte Erhebung bei Erstdiagnose (Risikofaktoren, spezifische Subgruppen)
- ergänzende Bio-Materialbank
- differenzierte Erhebung des Therapieverlaufs

Nachteile:

- Bias beim Patienteneinschluss
 - selektive Zuweisung, selektiver Einschluss wacher und kooperativer Patienten
- Lücken in der Datenerhebung
 - intrinsisch (keine Finanzierung, anspruchsvolle Spezialdokumentation)
 - Abriss des Follow-up bei externer Weiterbehandlung

Diagnose- vs. Bevölkerungs-bezogene Register

	Diagnose-bezogene R.	Bevölkerungs-bezogene R.
Zuweisungs-Bias	ja	nein
Unvollständige Rekrutierung	ja	nein (theoretisch)
Nebendiagnosen	erfasst	nein
Ausgangssituation	i.d.R. differenziert	basal
Therapiedurchführung	+/- differenziert	(sehr) basal
Therapienebenwirkungen	+/- differenziert	(sehr) basal
Neuerungen, Spezialfragen	können integriert werden	nein oder verzögert
Biomaterial-Auswertungen	können integriert werden	nein
Follow up lokal	variabel	vollständig (theoretisch)
Follow up (Behandlerwechsel)	indirekt, unvollständig	vollständig (theoretisch)
Progress, Rezidiv	unvollständig	vollständig (theoretisch)
Tod	unvollständig	vollständig

Diagnose- u. Bevölkerungs-bezogene Register: wo sollte es hingehen?

	Diagnose-bezogene R.	Bevölkerungs-bezogene R.
Zuweisungs-Bias	ja	nein
Unvollständige Rekrutierung	ja	nein (theoretisch)
Nebendiagnosen	erfasst	nein
Ausgangssituation	i.d.R. differenziert	basal
Therapiedurchführung	+/- differenziert	(sehr) basal
Therapie Nebenwirkungen	+/- differenziert	(sehr) basal
Neuerungen, Spezialfragen	können integriert werden	nein oder verzögert
Biomaterial-Auswertungen	können integriert werden	nein
Follow up lokal	variabel	vollständig (theoretisch)
Follow up (Behandlerwechsel)	indirekt, unvollständig	vollständig (theoretisch)
Progress, Rezidiv	unvollständig	vollständig (theoretisch)
Tod	unvollständig	vollständig

Transfer

Transfer

Behandlungsergebnisse

- genauer risiko-stratifiziert
- Evaluation neuer Risikofaktoren
- Evaluation einzelner Therapien (auch neuerer)

FAU Benchmark für einzelne Zentren

Inzidenz, Letalität

- regional
- nach Altersgruppen
- im zeitlichen Verlauf
- nach Therapieprinzipien

(grober) Benchmark im internationalen Vergleich, auch für große Zentren

Fazit: Bevölkerungsbezogene Register

- große Chancen durch potentiell lückenlose Erfassung und vollständiges Follow-up
- muss auch in der Praxis umgesetzt werden!
- Erfassung größerer Veränderungen der Behandlungslandschaft
- Basisdaten müssen zeitnah und unkompliziert an die behandelnden Zentren zurückgespielt werden
 - als Benchmark
 - zur Verwendung für differenziertere Auswertungen in krankheitsbezogenen Registern

Danke !

