

**Untersuchungen zum prognostischen Einfluss der  
Transkripttypen e14a2 und e13a2 auf das  
Gesamtüberleben und die Sterblichkeit von Patienten mit  
chronisch myeloischer Leukämie**

Von

Dobromira Evtimova

**Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,  
Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität  
München**

**Vorstand: Prof. Dr. Ulrich Mansmann**

**Untersuchungen zum prognostischen Einfluss der Transkripttypen  
e14a2 und e13a2 auf das Gesamtüberleben und die Sterblichkeit  
von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu  
München**

**Vorgelegt von Dobromira Evtimova**

**aus Haskovo**

**2018**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
München**

**Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Joerg Hasford**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. Fuat S. Oduncu**

**Prof. Dr. Helga Maria Schmetzer**

**Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:**

**Dr. Markus Pfirrmann**

**Dekan:**

**Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel**

**Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2018**

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis: 5

## Chronische myeloische Leukämie 7

1. *Epidemiologie* ..... 7
2. *Molekulargenetische Grundlagen:*..... 7
3. *Krankheitsbild und Verlauf*..... 8
4. *Therapeutische Angriffspunkte* ..... 10
5. *Prognose und prognostische Faktoren*..... 12

## Ziel der Arbeit 13

## Beschreibung der relevanten Studien 14

## Beschreibung der Patientendaten 16

## Angewandte statistische Methoden 20

1. *Kaplan-Meier-Verfahren* ..... 20
2. *Log-Rank-Test*..... 20
3. *Cox Regression* ..... 21
4. *Sterblichkeit, CML-abhängiger Tod und konkurrierende Ereignisse* .... 22

## Ergebnisse 24

1. *Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten* ..... 24
2. *5JÜ, Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Umgruppierung*..... 31
3. *Überlebenszeitanalysen stratifiziert nach Prognoseklassen* ..... 33
  - 3.1 Sokal Score ..... 33
  - 3.2 Euro Score ..... 35
  - 3.3 EUTOS Score ..... 36
4. *Cox-Regression*..... 38
5. *Analysen zur Sterblichkeit, CML-bedingter Tod und konkurrierende Ereignisse* ..... 40

5.1	Ergebnisse der „Competing risk“ - Analyse, für das Ereignis „Tod wegen CML“ .....	40
5.2	Ergebnisse der „Competing risk“ - Analyse, für das Ereignis „Tod wegen CML“ – Einteilung in den verschiedenen Prognosescore-Gruppen .....	43
5.3	Ergebnisse der „Competing risk“-Analysen, Tod in keinem Zusammenhang mit CML - Einteilung länderspezifischen Transkriptgruppen .....	49
5.4	Ergebnisse der „Competing risk“-Analyse, Tod in keinem Zusammenhang mit CML - Einteilung in den verschiedenen Prognosescore-Gruppen .....	57
6.	<i>Ereignisspezifische Hazardraten, Cox Regression</i> .....	63
<b>Diskussion</b>		<b>66</b>
<b>Zusammenfassung</b>		<b>69</b>
<b>Danksagung</b>		<b>71</b>
<b>Lebenslauf:</b>	Error! Bookmark not defined.	
<b>Quellenverzeichnis:</b>		<b>72</b>
<b>Eidstattliche Versicherung</b>		<b>76</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

5JÜ 5-Jahres-Überlebensrate

5JSW 5-Jahres-Sterbewahrscheinlichkeit

ABL Abelson murine leukemia viral oncogene homolog

BCR Breakpoint-Cluster-Region

BCR-ABL+ BCR-ABL-Fusionsprotein positiv

CCyR complete cytogenetic remission, komplette zytogenetische Remission

CHR complete hematologic remission, komplette hämatologische Remission

CIF cumulative incidence function, kumulative ereignisspezifische Inzidenzfunktion

CML chronische myeloische Leukämie

CMR complete molecular remission, komplette molekulare Remission

ELN European Leukemia Net

EFS event-free-survival, ereignisfreies Überleben

IM Imatinib

INF-alpha Interferon-alpha

HR hazard rate/Hazardrate

KI Konfidenzintervall

LMU Ludwig-Maximilians-Universität

M-BCR major Breakpoint-Cluster-Region

m-BCR minor Breakpoint-Cluster-Region

μ-BCR micro Breakpoint-Cluster-Region

MMR major molecular response, majore molekulare Remission

mRNA messenger ribonucleic acid, Botenribonukleinsäure

OS overall survival

PFS progression free survival, progressionsfreies Überleben

PhCh Philadelphia-Chromosom

Ph+ Philadelphia-Chromosom positiv

p210<sup>BCR-ABL</sup> 210 kilodalton schweres BCR-ABL-Fusionsprotein

RT-PCR Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

TFS transformation-free-survival, transformationsfreies Überleben

TK Tyrosinkinase

TKI Tyrosinkinaseinhibitor

uHR ursachenspezifische Hazardrate

# **Chronische myeloische Leukämie**

## **1. Epidemiologie**

Weltweit haben Leukämien einen Anteil von 2,5 % an allen Krebserkrankungen, dabei handelt es sich in 10-15 % aller Leukämien um eine chronische myeloische Leukämie. Somit stellt die CML die dritthäufigste Leukämieform dar [1]. Die Inzidenz der CML variiert weltweit zwischen 0,6 und 2,0 Fällen pro 100.000 Einwohner. Sie tritt bei Männern 1,3-mal häufiger auf als bei Frauen [2]. Die CML kann sich in jedem Alter manifestieren, sie tritt aber in den entwickelteren Ländern bevorzugt zwischen dem 55.- 60. Lebensjahre auf. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland beträgt rund 1200 pro Jahr, bei einer Inzidenz von rund 1,5 pro 100.000 Einwohner. Seit der Entwicklung und Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren zeigt die jährliche Letalität der CML eine steil abnehmende Tendenz und beträgt zurzeit zwischen 1 % und 2 %, damit ist sie im Vergleich zu vielen anderen Krebsarten sehr niedrig [3-5].

Die chronische myeloische Leukämie gehört zu den myeloproliferativen Erkrankungen des Knochenmarks, der eine Störung der hämatopoetischen Stammzellen zugrunde liegt. Durch die maligne Transformation einer oder mehrerer pluripotenter myeloischer Stammzellen kommt es während der Hämatopoese zu einer Hyperproliferation der betroffenen Zellreihe(n) mit einer Störung der eigenen Zellfunktion und einer Verdrängung anderer Zellklone [4].

Die Erkrankung präsentiert sich durch eine unkontrollierte Überproduktion von unreifen und reifen Leukozyten im Knochenmark mit anschließendem Austritt ins zirkulierende Blut [3, 4].

## **2. Molekulargenetische Grundlagen:**

Bei über 90 % der CML-Patienten liegt eine reziproke chromosomale Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 zugrunde – t(9; 22), die als Philadelphia-Chromosom bezeichnet wird. Während der Zellteilung bricht den Chromosomen 9 und 22 jeweils ein Stück ab und wird getauscht, womit das Gen der Abelson-Tyrosinkinase in das Breakpoint-Cluster-Region-Gen eingefügt wird. Die Transloka-



tion der Chromosomenteile mit den spezifischen Bruchstellen führt zur Ausbildung des pathogenen Fusionsproteins BCR-ABL, das für die Entstehung der CML in diesen Fällen verantwortlich ist [4, 5].

Tyrosinkinase sind wichtige Modulatoren in der Regulationskette des Zellwachstums. Durch die Fusion mit dem BCR-Gen wird die Funktion von ABL stark verändert. Das neue BCR-ABL-Gen ist ein Onkogen, dessen Folge eine verstärkte Tyrosinkinase-Aktivität ist, woraus eine gesteigerte und unkontrollierte Vermehrung der betroffenen Zellen resultiert [4, 5].

Die Länge des BCR-ABL-Fusionsproteins hängt von dem Bruchpunkt in dem BCR-Gen ab. Es wurden drei Breakpoint-Cluster-Regionen beschrieben: major (M-BCR), die 5 Exons enthält (e12, e13, e14, e15 und e16), minor (m-BCR) und micro ( $\mu$ -BCR) [4, 6].

Bei mehr als 95 % der Patienten, die Philadelphia-Chromosompositiv sind, werden Bruchstellen in der M-BCR-Region gefunden, in die das ABL-Exon a2 eingefügt wurde, entweder nach dem Exon 13, was in einer e13a2-Fusion resultiert, oder nach dem Exon 14, einer e14a2-Fusion entsprechend. Die veränderten DNA-Fragmente mit den Fusionen werden dann in mRNA umgeschrieben. Die e13a2 und e14a2 Transkripte tragen den genetischen Code für das 210 kDa schwere BCR-ABL-Fusionsprotein ( $p210^{BCR-ABL}$ ), das mit dem Phänotyp der CML assoziiert ist.  $P210^{BCR-ABL}$  ist eine konstant aktivierte Tyrosinkinase, die Komplexe mit Wachstumsfaktoren bildet, unterschiedliche Signalwege aktiviert, Überexpression des Gens c-Myc induziert, Adäsionsproteine beeinflusst und dadurch zur malignen Transformation der Zellen beiträgt [4, 7].

### **3. Krankheitsbild und Verlauf**

Die initialen Krankheitssymptome der CML sind oft unspezifisch. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Leistungsminderung und unspezifische Abdominalbeschwerden aufgrund einer Splenomegalie, ebenso wie Haut- und Schleimhautblutungen werden bei einem Teil der CML-Patienten berichtet. Bei einem

größeren Teil der CML-Patienten wird die Erkrankung zufällig bei Routineuntersuchungen entdeckt [4].

Der klassische Verlauf einer CML wird in drei Phasen unterteilt: die chronische Phase, die Akzelerationsphase und die Blastenkrise [8].

Die chronische Phase ist wegen der meist sehr langsamen Progredienz oft nicht auffällig. Die meisten CML-Fälle werden jedoch in der chronischen Phase entdeckt. Diese Phase ist oft durch keine oder eine milde Symptomatik gekennzeichnet. Diagnostisch wegweisend sind [4, 8]:

- Splenomegalie
- Leukozytose (meist Granulozytose, über  $30/10^9$  L) im Differentialblutbild
- Hyperplasie des Knochenmarks mit enorm gesteigerter Myelopoese, oft auch Megakaryopoese im Knochenmarksaspirat
- Nachweis des Philadelphia-Chromosoms oder der BCR-ABL-Translokation in der Genanalyse

Die chronische Phase dauerte bis zur Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren als Therapeutika meist nur fünf bis sechs Jahre. Ein Fortschreiten der Erkrankung mit konsekutivem Übergang in die Akzelerationsphase geht mit einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustands einher, so werden oft ausgeprägte Müdigkeit, Anämie, Blutungsneigung, Fieber, Infektanfälligkeit, progrediente Milzvergrößerung, und Lebervergrößerung beobachtet. Folgende Befunde sind als Kriterien zur klinischen Diagnosestellung einer Akzelerationsphase anerkannt (ELN-Kriterien) [4, 8, 9]:

steigende Leukozytenzahl auf 15-29 % im Knochenmark und Blut, oder Blasten plus Promyelozyten  $>30$  % im Knochenmark und Blut, und Blasten  $<30$  %

- basophile Granulozyten im Blut  $> 20$  %
- progrediente Thrombozytose über  $1000 \times 10^9/L$  oder Thrombozytopenie unter  $100 \times 10^9/L$  (aufgrund einer Verdrängung der Megakaryopoese)
- neue Chromosomenaberrationen zusätzlich zu den bekannten chromosomalen Veränderungen wie zum Beispiel Trisomie 8 oder Trisomie 19, ein weiteres Philadelphia-Chromosom, oder Isochromosom.

Der Übergang in die Akzelerationsphase verlangt eine Intensivierung oder einen Wechsel der Therapie.

Die Blastenkrise tritt akut nach der Akzelerationsphase auf, kann aber auch direkt nach der chronischen Phase auftreten. Dieser Blastenschub entspricht einer akuten myeloischen Leukämie und ruft schwerste Symptome wie Infektionen, Anämien und Blutungen hervor. Der unbehandelte Blastenschub endet oft innerhalb von Wochen tödlich [4, 8, 9]. Im Unterschied zur Akzelerationsphase treten bei der Blastenkrise mehrere unterschiedliche blastäre Phänotypen auf, zum Beispiel myeloisch, megakaryoblastär, B-lymphoblastischer Typ, T-lymphoblastischer Typ. Kriterien zur Diagnose einer Blastenkrise sind (ELN Kriterien):

- Blastenproliferation außerhalb des Knochenmarks und der Milz
- Leukozyteninfiltrate außerhalb des Knochenmarks, der Milz und der Lymphknoten
- Anteil der unreifen Vorstufen von über 30 % im Knochenmark oder im peripheren Blut [9].

#### **4. Therapeutische Angriffspunkte**

Das Ziel bei der Behandlung der CML ist das zeitlich gereichte Erreichen einer hämatologischen, einer zytogenetischen und einer molekularen Remission. Unter Remission ist die Rückbildung der Erkrankung zu verstehen, die von einem Ansprechen auf die Therapie abhängig ist [4, 8].

Eine Leukozytenzahl unter  $10 \times 10^9/L$  und Thrombozytenzahl unter  $450 \times 10^9/L$ , sowie das Fehlen von unreifen Vorstufen im Differentialblutbild und eine sichere Rückbildung der klinischen Symptomatik sprechen für eine komplette hämatologische Remission (cHR). [11, 12]

Eine partielle hämatologische Remission wird erreicht, wenn die Zahl der unreifen Vorstufen im peripheren Blut, und/oder die Thrombozytenzahl um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert gesunken ist, und/oder eine Splenomegalie persistiert, die Milzgröße aber auf unter 50 % der vor Therapiebeginn beschriebenen Größe reduziert ist [11, 12].

Die Basis der genetischen Diagnostik ist die konventionelle Genanalyse, die der Detektion von Ph<sup>+</sup> Zellen dient und das Ausmaß des Therapieerfolgs wiedergibt. Eine Reduktion der Ph<sup>+</sup> Zellen auf 0 % definiert die komplette zytogenetische Remission (CCyR) [10-13]. Bei der partiellen zytogenetischen Remission können bis zu 35 % detektiert werden [12].

Die Quantifizierung von BCR-ABL-mRNA durch RT-PCR (Reverse Transkriptase-Polimerase-Kettenreaktion) ist die Methode zur Erkennung der molekularen Remission. Der Nachweis von weniger als 0,1 % BCR-ABL-mRNA ist dann das Kriterium für das Erreichen einer majoren molekularen Remission (major molecular response, MMR). Das Fehlen von BCR-ABL-mRNA wird als komplette molekulare Remission bezeichnet (cMR) [10-12].

Die zurzeit erfolgreichste Therapieoption, die die höchsten Remissionsraten erreicht und gleichzeitig ein sehr breites Spektrum profitierender Patienten aufweist, ist der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren [10, 11, 14]. Die erste Substanz, die in Studien eine hohe Wirksamkeit bewies war Imatinib. Imatinib ist ein Thyrosinkinase-Inhibitor der ersten Generation, dessen Wirkstoff zur selektiven Proliferationshemmung und damit zur Apoptose der entsprechenden Zellreihen führt. Die Wirksamkeit der Therapie mit Imatinib wurde 2000/2001 mit dem seinerzeitigen Standard von Interferon-Alpha und Cytosinarabinosid in der IRIS-Studie verglichen. IRIS steht für International Randomized Trial of Interferon/Ara-C versus STI571, das letztere war der Name von Imatinib in der Entwicklungsphase. Diese Studie zeigte bis dato unbekannt hohe Raten an kompletter hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Remission verbunden mit einem sehr niedrigen Risiko für eine Progression der CML unter Behandlung mit Imatinib. Die vergleichsweise gute Verträglichkeit führte zu einem sehr günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Patienten in der chronischen Phase der CML. Diese Ergebnisse führten sehr schnell zur Marktzulassung von Imatinib in den USA und Europa. Der große Erfolg dieser Substanzklasse erlaubte die Einführung von TKI der zweiten Generation – Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib – und damit die Weiterentwicklung und Verbesserung der TKI-Therapie [9, 15-17].

Die Empfehlungen des ELN basieren auf einem systematischen Review randomisierter Studien zur Behandlung mit TKI [18-20]. Als Mittel der Wahl für Initial- und

Dauertherapie in der chronischen Phase werden aktuell Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib empfohlen. Bosutinib und Ponatinib können bei einer Resistenz gegen First-Line-Therapeutika oder bei Unverträglichkeiten eingesetzt werden [9].

Als weitere Arzneimittel, die früher in der Therapie der CML eingesetzt wurden sind Busulfan, Hydroxyharnstoff, Interferon-Alpha und Cytosinarabinosid zu nennen. Allerdings sind diese Medikamente heute nur noch Drittlinientherapeutika und den TKI deutlich unterlegen [9, 17]. Mit Interferon-Alfa allerdings laufen derzeit randomisierte Studien im Rahmen des Path to Cure-Konzeptes.

Für Patienten, die trotz adäquater Therapie eine Blastenkrise entwickeln, empfiehlt sich eine zytotoxische Chemotherapie zur Vorbehandlung und Vorbereitung im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation mit allerdings eher ungünstiger Prognose [9].

## **5. Prognose und prognostische Faktoren**

### Prognostische Scores

Eine Aussage zur Prognose über den weiteren Verlauf der CML nach Diagnose sollte reliabel und valide sein. In den Jahren vor der TKI-Ära wurden zwei Prognose-Scores entwickelt: der Sokal und der Euro (Hasford) Score [21, 22]. Ersterer wurde 1984 entwickelt und diente der Einordnung von CML-Patienten, die Chemotherapie erhielten, in unterschiedliche Prognosegruppen (gute, mittelmäßige, schlechte). Er bediente sich dabei klinischer Parameter wie Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl oder Myeloblasten im peripheren Blut. Die drei Prognosegruppen wurden beobachtet und im Hinblick auf das mediane Überleben und das Gesamtüberleben nach 10 Jahren verglichen [21]. Der Euro (Hasford) Score wurde 1998 für CML-Patienten unter Therapie mit Interferon-alpha entwickelt. Die Zuordnung von Patienten in Prognosegruppen lässt sich mithilfe der oben beschriebenen klinischen Parameter sowie des Anteils an eosinophilen und basophilen Granulozyten im peripheren Blut berechnen [21, 22].

Die TKI haben mit einer Gesamtüberlebensrate von rund 90% in den ersten 5 Jahren nach Therapiebeginn zu einer Revolution in der CML-Therapie geführt. Der Einsatz dieser neuen Therapieoption verlangte eine Optimierung und Anpassung der

prognostischen Instrumente, um eine aussagekräftige Prognose im Hinblick auf den Therapieerfolg erstellen zu können [23]. Unter Imatinib-Behandlung hat sich ein neues Prognoseinstrument etabliert – der EUTOS Score. Er berechnet die Wahrscheinlichkeit der Patienten, nach 18 Monaten eine CCyR zu erreichen. Der Score wird anhand des Anteils der basophilen Granulozyten im peripheren Blut und der Milzgröße (EUTOS Score = 7 x Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen + 4 x Basophilen in %) berechnet. Patienten mit einem EUTOS Score unter 87 gehören zur Niedrigrisiko-Gruppe und haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine CCyR nach 18 Monaten zu erreichen. Patienten mit einem Score über 87 fallen in die Hochrisiko-Gruppe und haben eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, eine CCyR nach 18 Monaten zu erreichen [5, 23]. Der EUTOS Score wurde im Rahmen eines Registers der „**E**uropean **T**reatment and **O**utcome **S**tudy“ mit 2060 Patienten unter Initial- und Dauertherapie mit Imatinib generiert. Alle Patienten waren Ph+/BCR-ABL+ und befanden sich in der frühen chronischen Phase der CML. Die Patienten wurden aus 5 internationalen Studiengruppen rekrutiert (Deutsche Studiengruppe: n = 699 [2], italienische Gruppe GIMEMA: n = 556 [35], französische Gruppe: n = 546 [24], Nordic: n = 140 [25], und Holland HOVON: n = 119 [26]) [5, 23].

### **Ziel der Arbeit**

Bisher existiert keine eindeutige Evidenz über die prognostische Relevanz der Transkripttypen e14a2 und e13a2 für den Verlauf der CML. Aktuelle Publikationen berichten divergierende Ergebnisse über den prognostischen Stellenwert der beiden Transkripttypen.

Hanfstein et al. analysierten das molekulare, zytogenetische und klinische Ansprechen auf IM-Therapie sowie das Gesamtüberleben von n = 1105 Patienten. Die Patienten befanden sich in der chronischen Phase der CML, 45 % (n = 496) wiesen den e14a2 Transkripttyp auf, 41 % (n = 451) hatten den e13a2 Transkripttyp und 14 % (n = 158) waren Träger beider Transkripttypen. Träger des e14a2-Transkripttyps erreichten die molekulare Remission schneller als die anderen zwei Gruppen, allerdings ergab sich zwischen den Transkriptgruppen kein signifikanter Unterschied in den zytogenetischen Remissionsraten oder im Gesamtüberleben. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde angenommen, dass der Transkripttyp sich nicht als prognostischer

Faktor eignet [27]. Castagnetti et al. konnten aber, basierend auf einer retrospektiven Analyse italienischer Studiendaten, dem e13a2 Transkript eine prognostische Relevanz zuschreiben. Insgesamt n = 493 Patienten waren evaluierbar, davon waren 59 % (n = 290) Träger des e14a2 Transkripts und 41 % (n = 203) hatten das e13a2 Transkript. Die e13a2-Träger erreichten unter IM-Therapie eine majore molekulare Remission langsamer und hatten ein niedrigeres Gesamtüberleben, ebenso wie ein niedrigeres ereignisfreies und progressionsfreies Überleben. Diese Ergebnisse führten zur Schlussfolgerung der Autoren, dass der e13a2 Transkripttyp einen negativen prognostischen Faktor darstellt [28].

Angesichts dieser unklaren Erkenntnislage war es das Ziel meiner Arbeit an einem sehr großen Datensatz die Hypothese zu prüfen, ob eine prognostische Relevanz der Transkripttypen e14a2 und e13a2 im Hinblick auf die Überlebenszeit und die Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, besteht.

## **Beschreibung der relevanten Studien**

### *Randomisierte CML-Studie IV*

Hehlmann et al. schlossen 1551 Patienten in eine randomisierten Studie ein. Hauptziel war es zu untersuchen welcher Anteil an Patienten eine CMR nach 12 Monaten unter verschiedenen IM-basierten Therapiemodalitäten erreicht. Die Patienten wurden in fünf Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen: IM 400 mg/Tag versus IM 400 mg/Tag in Kombination mit INF-alpha, versus IM 400 mg/Tag in Kombination mit Cytarabin, versus IM 400 mg/Tag nach erfolgloser Therapie mit INF-alpha, versus IM 800 mg/Tag. 1524 Patienten, waren für meine Fragestellung evaluierbar.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 67,5 Monate, die 5JÜ war 90 % unabhängig von der Therapiemodalität und die 8-Jahres-Überlebensrate war 86 %. Das progressionsfreie Überleben lag bei 87,5 %. Zielgrößen waren die MMR- bzw. CMR und die CCyR-Raten, das Gesamtüberleben und die Toxizität unter den verschiedenen Therapiemodalitäten.

Eine CMR wurde schneller unter Behandlung mit IM 800 mg/Tag erreicht als unter IM 400 mg/Tag. Bei keinem der Patienten, die eine MR erreichten, wurde eine Progression der CML beobachtet. Eine CMR nach vier Jahren sagte signifikant höhere

Überlebenswahrscheinlichkeiten voraus. Die MR stellte einen prognostischen Faktor für das Langzeitsüberleben dar [29].

#### Studie der italienischen Arbeitsgruppe „GIMEMA“

559 Patienten aus drei klinischen Studien wurden evaluiert:

- n = 82 Patienten, die durch den Sokal Score in einer Mittelrisikogruppe eingestuft wurden, bekamen eine Therapie mit Imatinib 800 mg/Tag, die Wirkungen dieser Therapie wurden beobachtet.
- In einer separaten Studie wurden die Therapien IM 400 mg/Tag und IM 800 mg/Tag verglichen (n = 112 Patienten mit hohem Risiko nach Sokal).
- In einer dritten Studie wurden n = 365 Patienten eingeschlossen, die unter Therapie mit IM 400 mg/Tag beobachtet wurden.

Alle Patienten befanden sich in der frühen chronischen Phase der CML und waren Ph+ und BCR-ABL+ [30].

#### Studie der spanischen Arbeitsgruppe „PETHEMA“

Die spanische CML-Studiengruppe publizierte die Ergebnisse einer Studie zur Wirkung einer frühen Änderung der Imatinibtherapie. Die PETHEMA-Gruppe schloss n = 210 Patienten in diese randomisierte Studie ein, n = 171 davon waren für meine statistische Analyse evaluierbar. Alle Patienten befanden sich in der frühen chronischen Phase der CML, weiterhin wurden nur Patienten zwischen 18 und 72 Jahren eingeschlossen und eine Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff war für maximal drei Monate vor dem Studienbeginn erlaubt. Alle Patienten wurden initial mit Imatinib 400 mg/Tag über drei Monate therapiert [19].

#### „HOVON“-Studie der niederländischen Arbeitsgruppe

Die niederländische Studiengruppe überprüfte den möglichen Dosisbereich einer Kombination von Imatinib mit Cytarabin. In einer Machbarkeitsstudie (HOVON-Studie) wurde der aus therapeutischer Sicht günstigste Dosisbereich durch kontinuierliche Eskalation der Einzeldosis festgestellt [31].

An dieser Studie nahmen n = 165 Patienten teil, davon waren n = 162 evaluierbar. Alle Patienten befanden sich in der frühen chronischen Phase der CML. Es wurde ein großer Therapiezyklus aus 7 ansteigenden Dosisstufen gebildet, in die die



Patienten initial in unterschiedliche Stufen eingeschlossen wurden. Imatinib wurde entweder in einer Dosierung von 200 mg/Tag, 400mg/Tag, 600 mg/Tag oder 800 mg/Tag oral verabreicht [31].

## **Beschreibung der Patientendaten**

Insgesamt wurden Daten von 1494 Patienten in meine Analyse eingeschlossen, alle Daten stammen aus dem EUTOS CML Register. Das EUTOS CML Register ist in drei Abteilungen gegliedert. Die erste Abteilung (In-Study Section) beinhaltet die Daten von Patienten aus prospektiven klinischen Studien mit IM. In einer weiteren Abteilung wurden die Daten von Patienten, die nicht Teil einer klinischen Studie, aber in Registern gemeldet waren (Out-Study Section) gesammelt. In der dritten Abteilung wurden Daten von neudiagnostizierten Patienten prospektiv und bevölkerungsbezogen in 20 Ländern Europas erfasst (Prospective Population-based Section) [32].

Die Patientendaten für diese Arbeit stammen aus der In-Study Abteilung, die die Daten aus den vorgenannten europäischen Ländern beinhaltet.

Für die nachfolgenden Analysen wurden 710 Patienten der deutschen CML IV-Studie, Daten von 544 Patienten von der italienischen Arbeitsgruppe GIMEMA, Daten von 171 Patienten aus der spanischen PETHEMA-Arbeitsgruppe, und 69 Datensätze von der niederländischen HOVON-Studiengruppe einbezogen, wobei folgende Einschlusskriterien zugrunde gelegt wurden.

- Alter > 18 Jahre
- Erstdiagnose zwischen 2002 und 2006
- Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms und der BCR-ABL-Fusion
- Die Patienten befanden sich in der chronischen Phase der CML.
- Im peripheren Blut wurden nicht mehr als 15 % Blasten, nicht mehr als 30 % Blasten plus Promyelozyten, und nicht mehr als 20 % basophile Granulozyten gefunden.

Die wichtigsten klinischen Parameter und Charakteristika der Patienten zur Zeit der Erstdiagnose, und die Einteilung gemäß der unterschiedlichen Prognosescores, werden in den Tabellen 1 und 2 beschrieben.

**Tabelle 1: Klinische Parameter und initiale Charakteristika der Patienten**

Variable	Gesamt anzahl, (n) Patienten	An- zahl fehl. Werte, (n)	Mittel- wert	Std. Abweich- ung	Minimum	Maximum	Median
Alter*	1494	0	50,5	14.3	18.0	84.0	51,0
Hämoglobin g/dl	1476	18	12.1	2.1	4.9	17.7	12.3
Leukozyten*10 <sup>9</sup> /l	1479	15	102.9	100,4	1,0	630,0	66.0
Thrombozyten*10 <sup>9</sup> / l	1479	15	483.1	391,3	34.0	4920,0	376.0
Blasten im p. B.**, %	1479	15	1,7	2.4	0,0	14.0	1,0
Basophile im p. B., %	1479	15	3.8	3.5	0,0	19.0	3.0
Eosinophile im p. B., %	1480	14	2.6	2.5	0,0	23.0	2.0
Milz unterhalb des RB***,cm	1470	24	3.8	5.4	0,0	38.0	1,0

\* Alter zum Zeitpunkt der Diagnose;

\*\* p.B. – peripheres Blut;

\*\*\* Milzgröße unterhalb des Rippenbogens in Zentimetern;

**Tabelle 2: Initiale Charakteristika der Patienten**

Variable	Patientenanzahl, (n)	Anzahl fehl. Werte, (n)	Prozentualer Anteil (%)
Alter in vollen Jahren	1494	0	100
älter als 49 Jahre	806	-	54
<b>Geschlecht:</b>	<b>1494</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
Männer	884	-	59
Frauen	610	-	41
<b>Euro Score:</b>	<b>1462</b>	<b>32</b>	<b>98</b>
low risk	599	-	41
intermediate risk	717	-	49
high risk	146	-	10
<b>Sokal Score:</b>	<b>1463</b>	<b>31</b>	<b>98</b>
low risk	599	-	41
intermediate risk	517	-	35
high risk	347	-	24
<b>EUTOS Score:</b>	<b>1464</b>	<b>30</b>	<b>98</b>
low risk	1309	-	89
high risk	155	-	11

Tabelle 3 veranschaulicht die genaue Anzahl und Verteilung der Patienten in den unterschiedlichen Gruppen.

**Tabelle 3: Patientenverteilung nach Land und Transkripttyp**

Gruppen	Gesamtanzahl	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2	Erreignisse = Tod
Alle Gruppen	n = 1494	n = 738, 49 %	n = 565, 38 %	n = 191, 13 %	n = 152, 11 %
D <sup>1</sup>	n = 710	n = 323, 45 %	n = 276, 39 %	n = 111, 16 %	n = 78, 11 %
I <sup>2</sup>	n = 544	n = 283, 52 %	n = 201, 37 %	n = 60, 11 %	n = 64, 12 %
E <sup>3</sup>	n = 171	n = 85, 50 %	n = 66, 38 %	n = 20, 12 %	n = 6, 4 %
NL <sup>4</sup>	n = 69	n = 47, 68 %	n = 22, 32 %	n = 0, -	n = 4, 6 %
D, E, NL	n = 950	n = 455, 48 %	n = 364, 38 %	n = 131, 14 %	n = 88, 9 %
E, NL	n = 240	n = 132, 55 %	n = 88, 37 %	n = 20, 8 %	n = 10, 4 %

1. D = Deutschland;
2. I = Italien;
3. E = Spanien;
4. NL = Holland;

## **Angewandte statistische Methoden**

### **1. Kaplan-Meier-Verfahren**

Die Kaplan-Meier-Methode wird in der statistischen Analyse zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten genutzt. In dieser Arbeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet, um die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Patienten innerhalb der drei Transkriptgruppen zu schätzen.

Die Kaplan-Meier-Methode berücksichtigt zensierte Beobachtungen. Eine Zensierung findet bei der Datenanalyse statt, wenn das Ereignis von Interesse im Beobachtungszeitraum nicht eingetreten ist. Die Beobachtungszeiträume sind nicht für alle Patienten identisch, weil sie nicht zum selben Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen und auch nicht gleichlang beobachtet wurden [26, 33].

Für jede Gruppe wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten durch eine Überlebenskurve (Kaplan-Meier-Kurve) graphisch dargestellt. Dabei wurden, wie üblich in Kaplan-Meier-Kurven, die Zeitpunkte der Zensierung durch kurze senkrechte Striche gekennzeichnet. Wenn ein Ereignis, in diesem Fall der Tod, eintritt, wird dies als Stufe in der Kurve verdeutlicht [34]. In dieser Arbeit wurde insbesondere der 5-Jahres-Überlebensrate Beachtung geschenkt.

Die Güte der Schätzung wird durch Konfidenzintervalle angegeben. Es wurden 95 %-KI angegeben.

### **2. Log-Rank-Test**

Der Log-Rank-Test ist ein statistisches Standardverfahren der univariaten Datenanalyse, das dem Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen im Hinblick auf ihre Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. Sterberisiko dient [33].

Für die Anwendung des Log-Rank-Tests wird vorausgesetzt, dass sich die Überlebenskurven nicht überschneiden. Der Test kann klinisch relevante Unterschiede zwischen Überlebenskurven die sich überschneiden, nicht immer als statistisch signifikant erkennen.

### 3. Cox Regression

Die Cox Regression (engl: proportional hazard model) eignet sich in der Überlebenszeitanalyse zur Untersuchung des zeitgleichen Einflusses mehrerer unterschiedlicher Faktoren auf die Überlebenszeit. Damit gehört sie zu den multivariaten Analyseverfahren [35].

Das Regressionsmodell erlaubt das Risiko zu schätzen, dass ein Ereignis (z. B. Tod) zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, und somit Aussagen über die Überlebenszeit einer Gruppe zu formulieren. Dieses Risiko wird im Modell als Hazard-Funktion angegeben. Bei der Berechnung der Hazard-Funktion werden die unterschiedlichen Variablen mit ihren Ausprägungen eingeschlossen, so dass eine gleichzeitige Schätzung ihres Einflusses auf die Überlebenszeit möglich ist. Durch den Quotient zweier Hazard-Funktionen kann die Ereigniswahrscheinlichkeit zweier Gruppen verglichen werden. Dieser Quotient wird auch Hazard Rate bezeichnet. Die HR gibt an, um wie viel das Ereignisrisiko der einen Gruppe höher ist als das der anderen Gruppe [35].

Oft wird im Cox Modell der Einfluss von kategorialen Variablen untersucht, die mehr als zwei Ausprägungen besitzen. Hier wird eine Umkodierung der Variablen (Dummy Kodierung) benötigt. Unter Umkodierung ist hier gemeint, dass aus einer Variable, die z. B. drei unterschiedliche Kategorien besitzt, zwei neue Variablen generiert werden. Die eine neue Variable weist das Merkmal auf und die andere weist das gleiche Merkmal nicht auf. In dieser Arbeit wurden zwei der drei Variablen, die für die Regression ausgewählt wurden („Score“ und „Transkripttyp“) umkodiert. Die Variable „Score“ besitzt die Ausprägungen „low risk“, „intermediate risk“, und „high risk“, wovon zwei nun durch dummy Variable ersetzt werden. Diese können den Wert 1 annehmen, wenn das entsprechende Merkmal vorhanden ist und den Wert 0, wenn das nicht der Fall ist. Die dritte Kategorie dient dabei als Referenzkategorie zu den dummy Variablen in der Regression. Es ist für die Interpretation der Regressionsergebnisse nicht von Bedeutung, welche Kategorie als Referenzkategorie ausgewählt wird. Sie nimmt immer den Wert 0 an. In Tabelle 4 wird die Umkodierung der Variable „Score“ veranschaulicht [35].

**Tabelle 4: Dummy Kodierung**

Euro Score	Inter. risk (1, dummy Variable)	High risk (2. dummy Variable)
„Low risk“-Gruppe (Referenzkategorie)	0	0
„Intermediate risk“-Gruppe	1	0
„High risk“-Gruppe	0	1

In dieser Arbeit wird mit Hilfe der Cox Regression analysiert, wie und ob sich in Abhängigkeit von den Ausprägungen der drei Variablen Transkripttyp, Score und Geschlecht, das Ereignisrisiko verändert.

#### **4. Sterblichkeit, CML-abhängiger Tod und konkurrierende Ereignisse**

Ein weiterer hier untersuchter Aspekt ist die Sterblichkeit der Patienten mit CML und die Auswirkung des Transkripttyps, des Geschlechts und der Prognosegruppe auf die Sterblichkeit. Es wurden sowohl die Patienten, die an CML verstarben als auch die Patienten die an anderen Ursachen verstarben, betrachtet. An CML verstorben hieß, dass der Patient in oder nach akzelerierten oder Blastenphase verstorben war.

Der Tod durch CML wurde hier mit Hilfe der kumulativen ereignisspezifischen Inzidenzfunktion erfasst (Cumulative Incidence function, CIF). Die CIF wird als die Ausfallwahrscheinlichkeit bzw. in dieser Arbeit als Sterbewahrscheinlichkeit definiert, die mit einem vorgegebenen Ereignis zusammenhängt [36]. In diesem Fall ist der Tod durch die CML das vorgegebene Ereignis, dadurch wurden die Patienten ausgewählt, die an Leukämie verstarben, und in die Analyse eingeschlossen.

Danach wurden die Patienten, die an CML-unabhängigen Ursachen verstarben untersucht. Die Todesursachen, die nur indirekt oder gar nicht mit der CML verbunden waren, wurden als konkurrierende Ereignisse (competing risks) definiert. Die konkurrierenden Ereignisse wurden auch durch die CIF quantifiziert, dafür wurde in der angewandten Software das vorgegebene Ereignis „Tod durch CML“ gegen „Tod ohne Zusammenhang mit CML“ ausgetauscht. Somit wurde sowohl die Wahrscheinlichkeit an CML zu versterben, als auch die Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen zu versterben im Zusammenhang mit dem Transkripttyp und der Prognosescore-Einteilung berechnet. Außerdem wurde noch die Sterbewahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (5-Jahres-Sterbewahrscheinlichkeit, 5JSW) berechnet und angegeben [21, 36].

Durch die Cox Regression wurde das ursachenspezifische Ereignisrisiko (ursachenspezifische Hazardrate) unter simultaner Berücksichtigung der Einflussvariablen „Transkripttyp“, „Geschlecht“ und „Prognosescore“ geschätzt und verglichen.

Die kumulative Inzidenzfunktion wurde graphisch dargestellt, die 5JSW wurden dabei jeweils angegeben. Die unterschiedlichen CIFs wurden mit dem Gray Test miteinander verglichen.

Bei allen statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % zweiseitig verwendet. Konfirmatorisch sind nur die statistischen Tests für die Hauptfragestellung, die übrigen p-Werte sind deskriptiv zu interpretieren.

Alle Analysen wurden mit der SAS 9.3 Software durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven und die CIF-Kurven wurden mit bereits programmierten Macros angefertigt. Die Macros wurden vom Institut für Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München zur Verfügung gestellt.



## Ergebnisse

### 1. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten

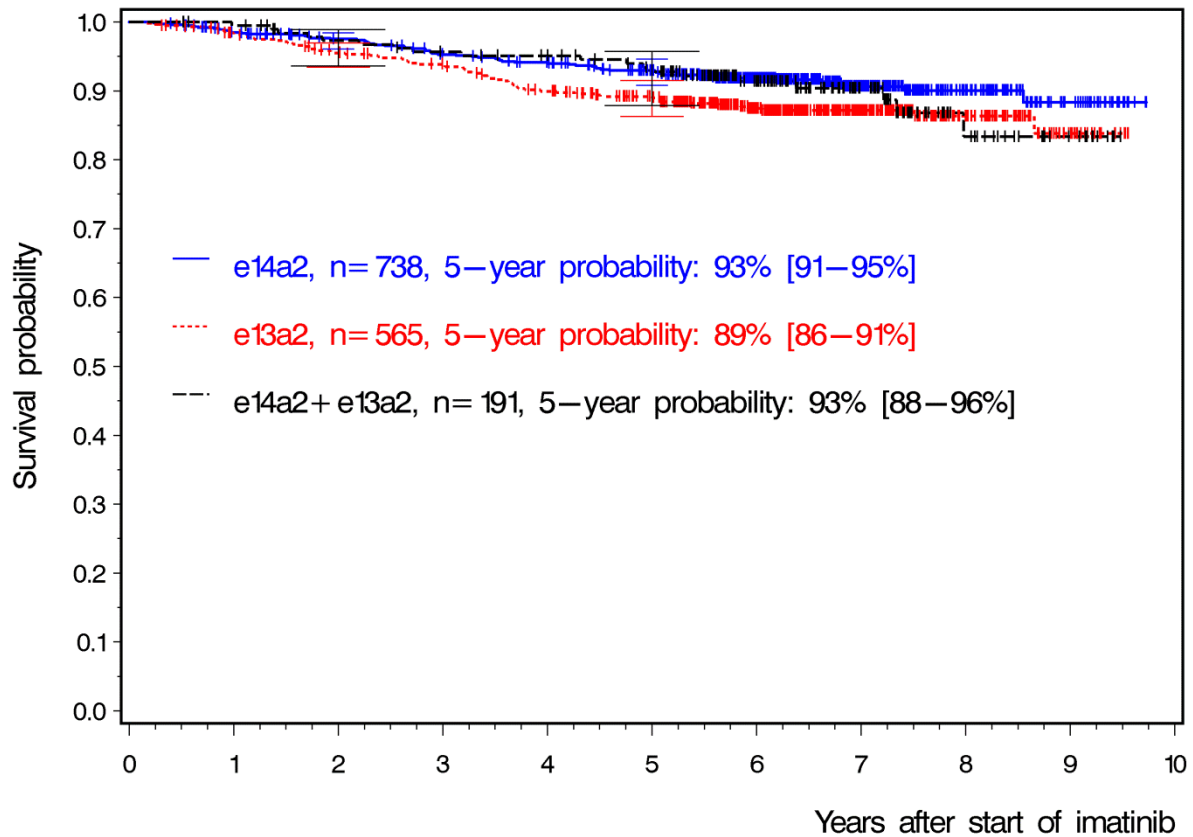
#### Analyse aller Patientendaten

Zur Überprüfung des Einflusses des Transkripttyps auf das Überleben wurden zuerst alle Patienten der vier Patientenkollektive zusammen untersucht. Die mediane Beobachtungszeit betrug 6,5 Jahre. In die Überlebensanalyse wurden alle  $n = 1494$  Patienten eingeschlossen. Insgesamt 152 der Patienten waren innerhalb der Beobachtungsperiode verstorben. 738 Patienten (49 %) waren Träger des e14a2 Transkripts, 38 % ( $n = 565$ ) der Patienten wiesen das e13a2 Transkripttyp und 13 % ( $n = 191$ ) die Kombination beider Transkripte auf.

Die Überlebenskurven der Transkriptgruppen werden in Graphik 1 dargestellt. Die Patienten der e14a2-Transkriptgruppe zeigten die höchste 5JÜ mit 93 % (95 %-KI: 91-95 %). Die Träger der Kombination beider Transkripte (e14a2 + e13a2) hatten eine mit 93% gleich hohe Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (95 %-KI: 88–96 %). Im Vergleich dazu errechnete sich für die Patienten der e13a2-Transkriptgruppe eine niedrigere 5JÜ von 89 % (95 %-KI: 86–91 %).

Die Teststatistik lieferte einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven der beiden Transkriptgruppen e14a2 und e13a2 mit  $p = 0,0224$ , dieser Unterschied ist auch an dem Kurvenverlauf beider Transkriptgruppen erkennbar. Die Patienten der e14a2 Gruppe hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten, die Träger des e13a2 Transkripts waren.

**Graphik 1: Darstellung der Überlebenszeit für alle Patienten (gruppiert nach den drei Transkripttypen e14a2, e13a2 und Kombinationsgruppe)**



5JÜ in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,0224;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,5619;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,3484;

### Kurze Zusammenfassung

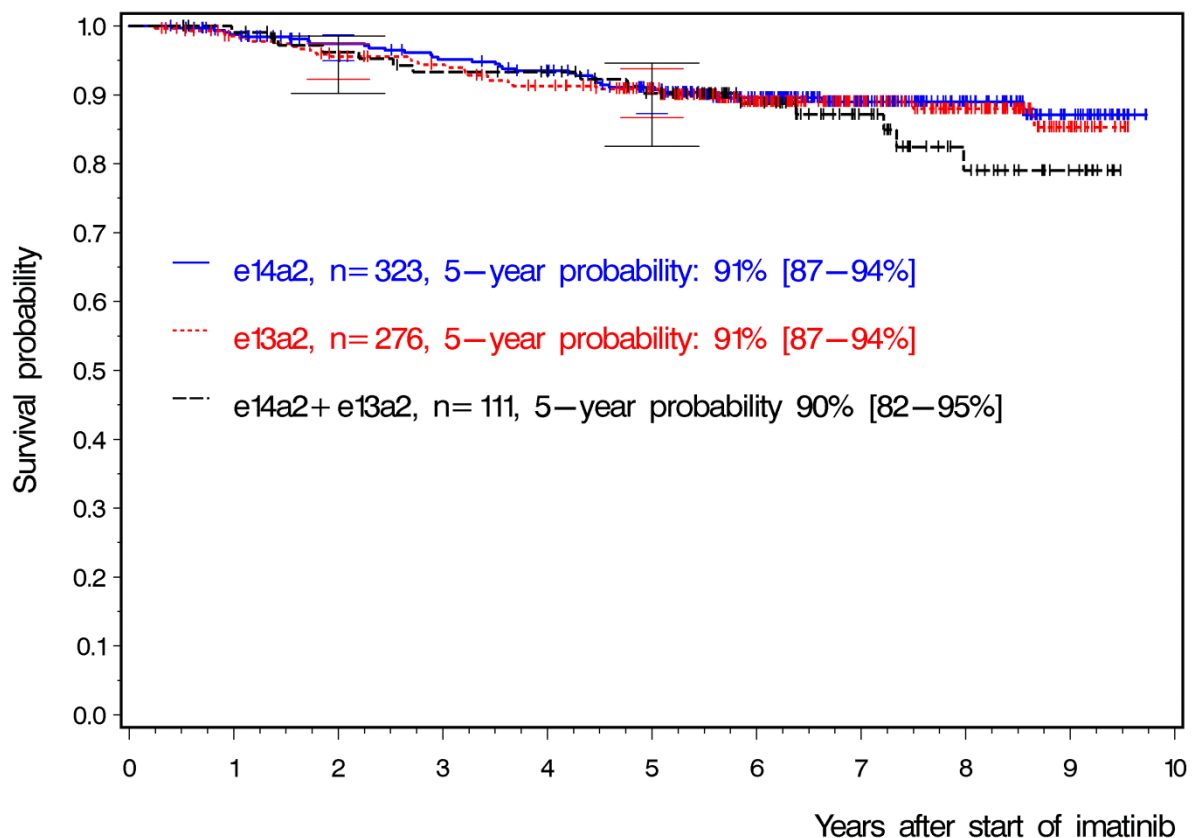
In diesem ersten Ergebnisteil wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten aller Patienten gemeinsam analysiert und verglichen. Nach der Bestätigung des Unterschieds zwischen den beiden Transkripten e14a2 und e13a2 wurde das Patientenkollektiv mit n = 1494 Patienten in vier Untergruppen aufgeteilt. Dabei wurden die Patientendaten je nach Herkunftsland unterteilt und für jeden Transkripttyp wurde separat innerhalb jede der Ländergruppen eine Kaplan-Meier-

Kurve gezeichnet. Diese Gruppierung der Patientendaten nach Ländern erlaubte eine genauere Suche nach dem Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Transkripttyps und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren. Durch Aufteilung des Kollektivs nach einem Merkmal konnte die Auswirkung dieser als möglicher Einflussfaktor untersucht werden, bzw. es ließ sich genau verfolgen ob und welche Gruppe tatsächlich einen Unterschied im 5JÜ aufwies.

### Analyse der Gruppe aus Deutschland

Die mediane Beobachtungszeit für das Patientenkollektiv betrug 6,7 Jahre. Von n = 710 Patienten aus Deutschland waren n = 78 (11 %) innerhalb der Beobachtungsperiode verstorben. In der Graphik 2 werden die Überlebenskurven für die drei Transkriptgruppen aus Deutschland dargestellt. Zwischen den drei Transkriptgruppen wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt, denn die errechneten p-Werte lagen weit oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus. Die 5JÜ der Gruppen e14a2 und e13a2 betrug in beiden Fällen 91 % (95 %-KI: 87-94 %). Die 5JÜ der Kombinationsgruppe betrug 90 % (95 %-KI: 82–95 %) und war damit den anderen zwei Gruppen Transkriptgruppen aus Deutschland sehr ähnlich. Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss der verschiedenen Transkripttypen auf das Überleben der Patienten

## Graphik 2: Darstellung der Überlebenszeit für die Patienten aus Deutschland



5JÜ in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,7681;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,3211;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,4563

### Analyse der Gruppe aus Italien

Die mediane Beobachtungszeit der 544 Patienten aus Italien lag bei 6,3 Jahren. 64 Patienten waren verstorben.

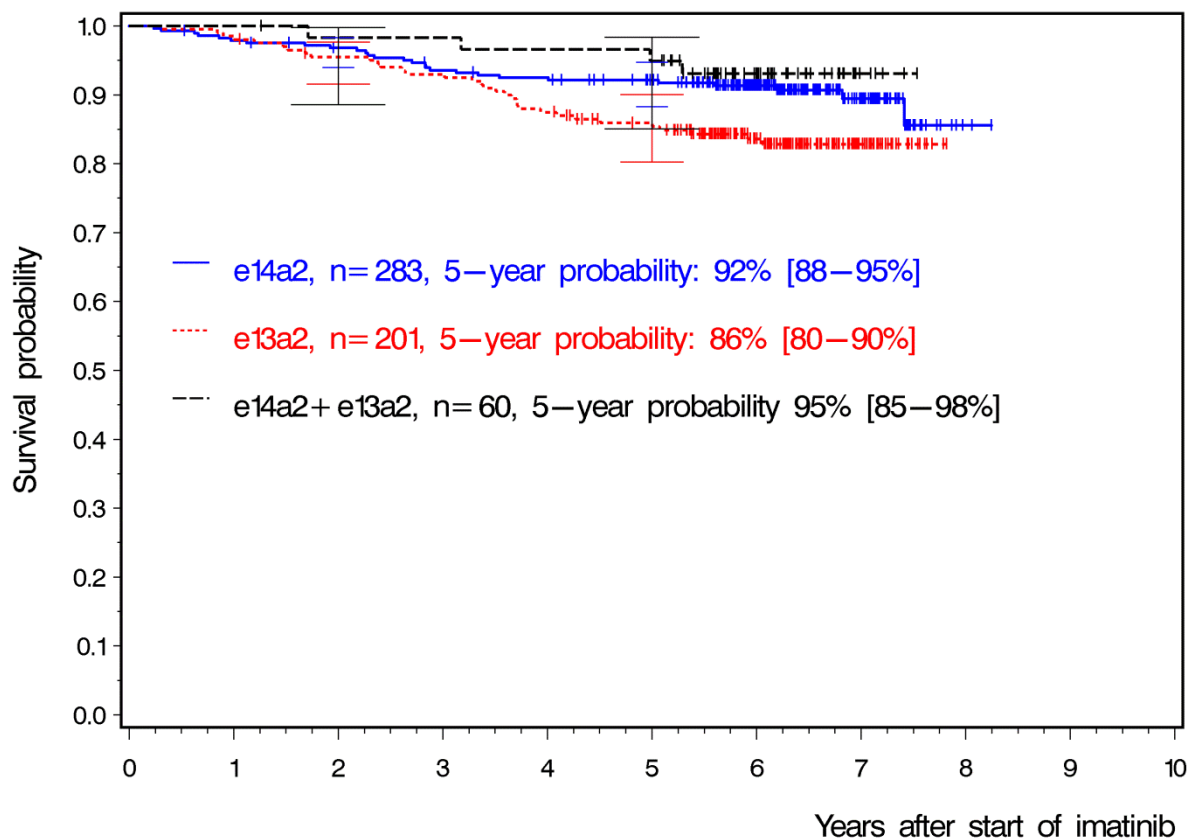
Bei den Patienten aus Italien zeigte sich in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ein Unterschied im Kurvenverlauf der drei Transkripttypen (Graphik 3).

Für die e14a2-Gruppe wurde eine 5JÜ von 92 % (95 %-KI: 88-95 %) berechnet. Die 5JÜ der e13a2-Gruppe war um 6 % niedriger und betrug 86 % (95 %-KI: 80-90 %). Die höchste 5JÜ zeigte sich für die Kombinationsgruppe (95 %-KI: 85-98 %). Die

Teststatistik ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der 5JÜ der Kombinationsgruppe mit den anderen zwei Transkriptgruppen.

Mit dem Logrank-Test wurde jedoch eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Kombinationsgruppe und der e13a2-Gruppe ermittelt, der p-Wert betrug 0,0267.

**Graphik 3: Darstellung der Überlebenszeit für die Patienten aus Italien**



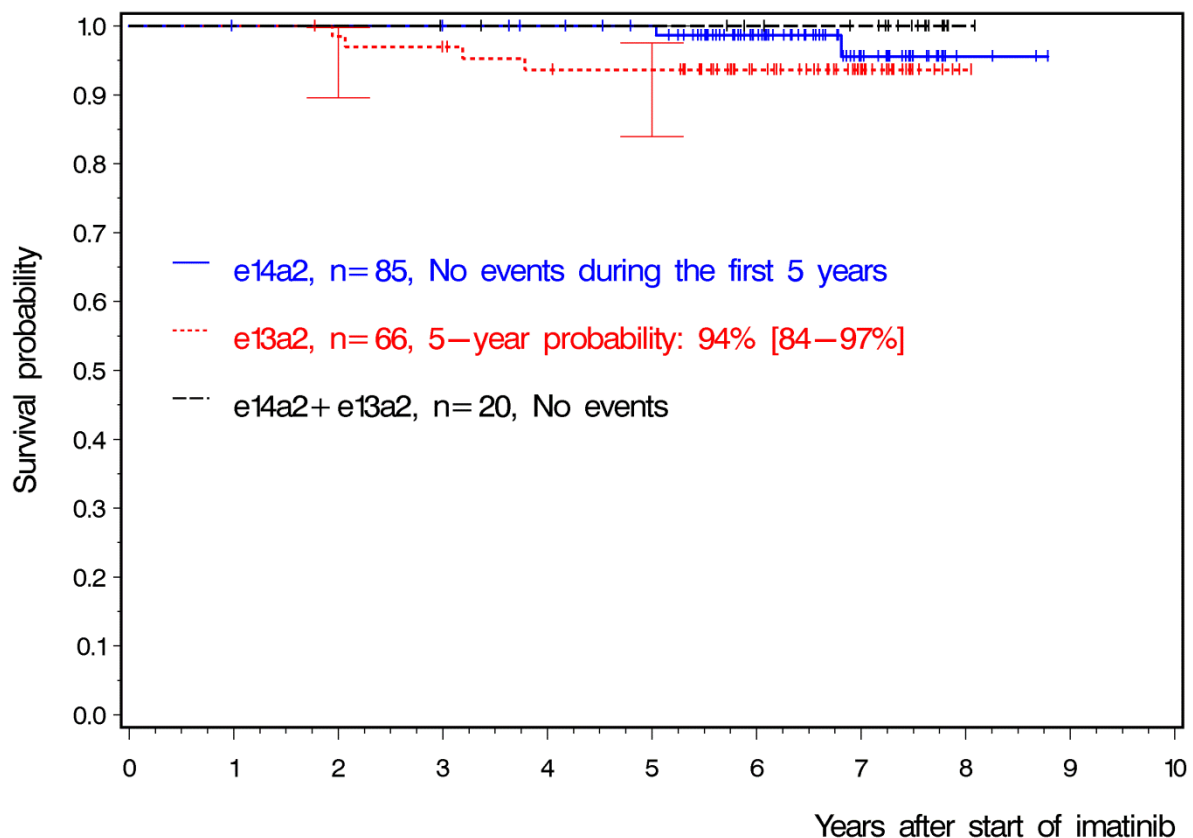
5JÜ in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,0267;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,5098;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,0612;

## Analyse der Patienten aus Spanien

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 6,6 Jahren. Aus dieser Patientengruppe gingen alle 171 Patienten in die Analyse ein. Sechs Patienten waren verstorben. Für die e13a2 Transkriptgruppe errechnete sich eine 5JÜ von 94 % (95 %-KI 84 – 97 %). Graphik 4 stellt die Ergebnisse aus der Überlebenszeitanalyse vor. Die durchgeführte statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei Gruppen aus Spanien. Die dazu gehörigen p-Werte wurden unter der Graphik 4 aufgeführt.

**Graphik 4: Darstellung der Überlebenszeit für die Patienten aus Spanien**



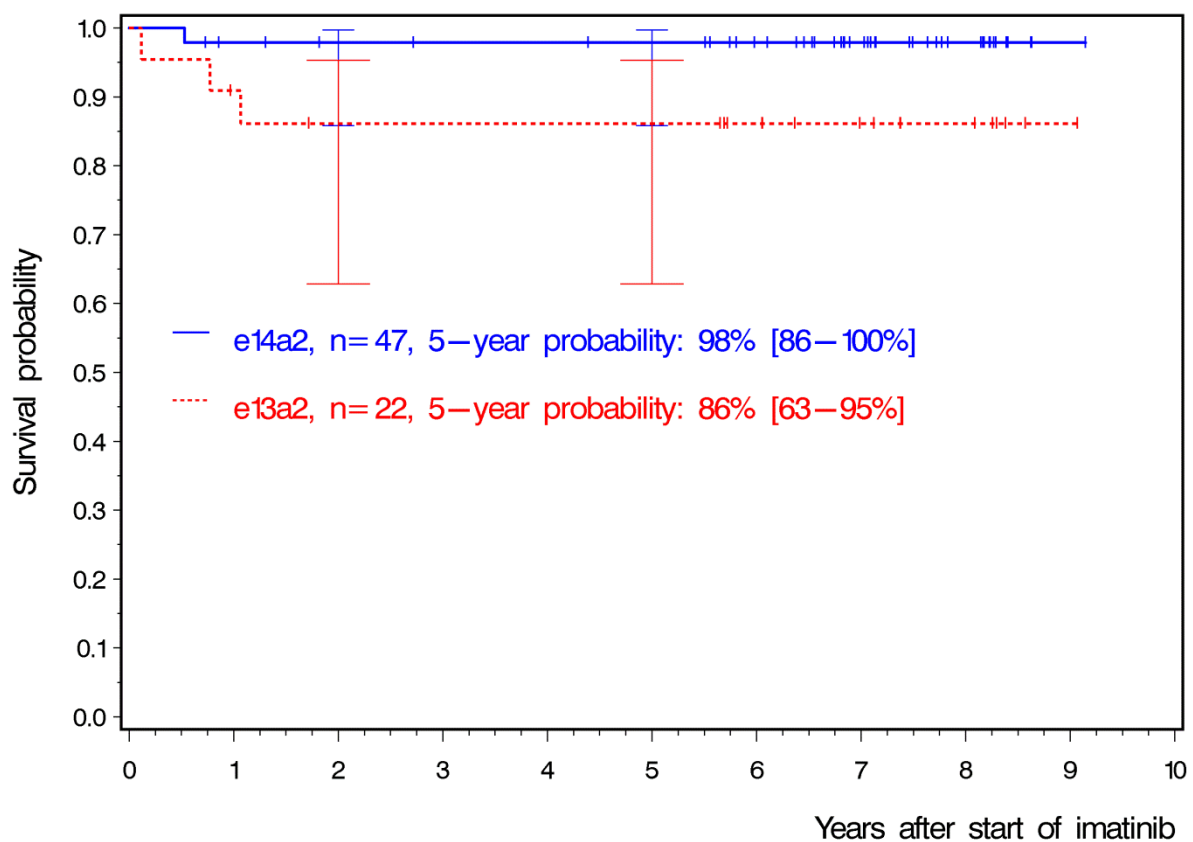
5JÜ in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,2505;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,4003;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,2631;

### Analyse der Gruppe aus Holland

Die mediane Beobachtungszeit für diese Gruppe betrug 7,0 Jahre. Die Gruppe aus Holland ist mit n = 69 Patienten ein vergleichsweise kleines Kollektiv. Vier Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungsperiode. Es gab keine Patienten, die Träger der Transkript-Kombination waren. Eine zuverlässige Schätzung der 5JÜ ist wegen zu geringer Fallzahl nicht möglich. In der e13a2 Transkriptgruppe fand der letzte dokumentierte Todesfall nach 1,1 Jahren statt. Die Schätzung der 5JÜ der Gruppe (5JÜ = 86 %, 95 %-KI 63-95 %) ist wegen der kleinen Fallzahl nicht zuverlässig. Der errechnete p-Wert und die dazugehörigen Überlebenskurven sind in Graphik 5 zu sehen.

**Graphik 5: Darstellung der Überlebenszeit für die Patienten aus Holland**



5JÜ in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,0585;

### Kurze Zusammenfassung

Für die e13a2 Transkriptgruppe ergaben sich niedrigere Werte für die 5JÜ. Die niedrigste 5JÜ (86 %) wurde für die e13a2 Transkriptgruppe aus Italien berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe war signifikant niedriger als die Überlebenswahrscheinlichkeit der e14a2 Gruppe und der Kombinationsgruppe aus Italien. Nur in dieser Gruppe konnte ein signifikantes Ergebnis gefunden werden.

Für die e14a2 Gruppen und die Kombinationsgruppen (e13a2+e14a2) errechneten sich überall sehr ähnliche 5JÜ, der länderspezifische Vergleich ergab keine signifikante Differenzen zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Gruppen.

## **2. 5JÜ, Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Umgruppierung**

Wie im letzten Ergebniskapitel bereits ausführlich dokumentiert, ergaben sich für die e14a2-Transkriptgruppen und die Kombinationsgruppen (e13a2+e14a2) kaum signifikante Unterschiede und insgesamt sehr ähnliche Werte für die 5JÜ. Aus diesem Grund wurden die e14a2-Gruppen und die Gruppen mit Träger beider Transkripten (e13a2+e14a2) zusammengelegt und dann neu als eine Gruppe in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen. Diese Entscheidung wurde auch dadurch legitimiert, dass, wenn hochsensitive Nachweisverfahren eingesetzt werden, fast alle Träger des e14a2-Transkripts auch einen kleinen Anteil an e13a2-Transkripten aufweisen. Dadurch wird der Stichprobenumfang größer, was eine präzisere Schätzung der 5JÜ erlaubte. Die Ergebnisse dieser Datenanalyse werden im nächsten Teil beschrieben.

### Analyse aller Patientendaten

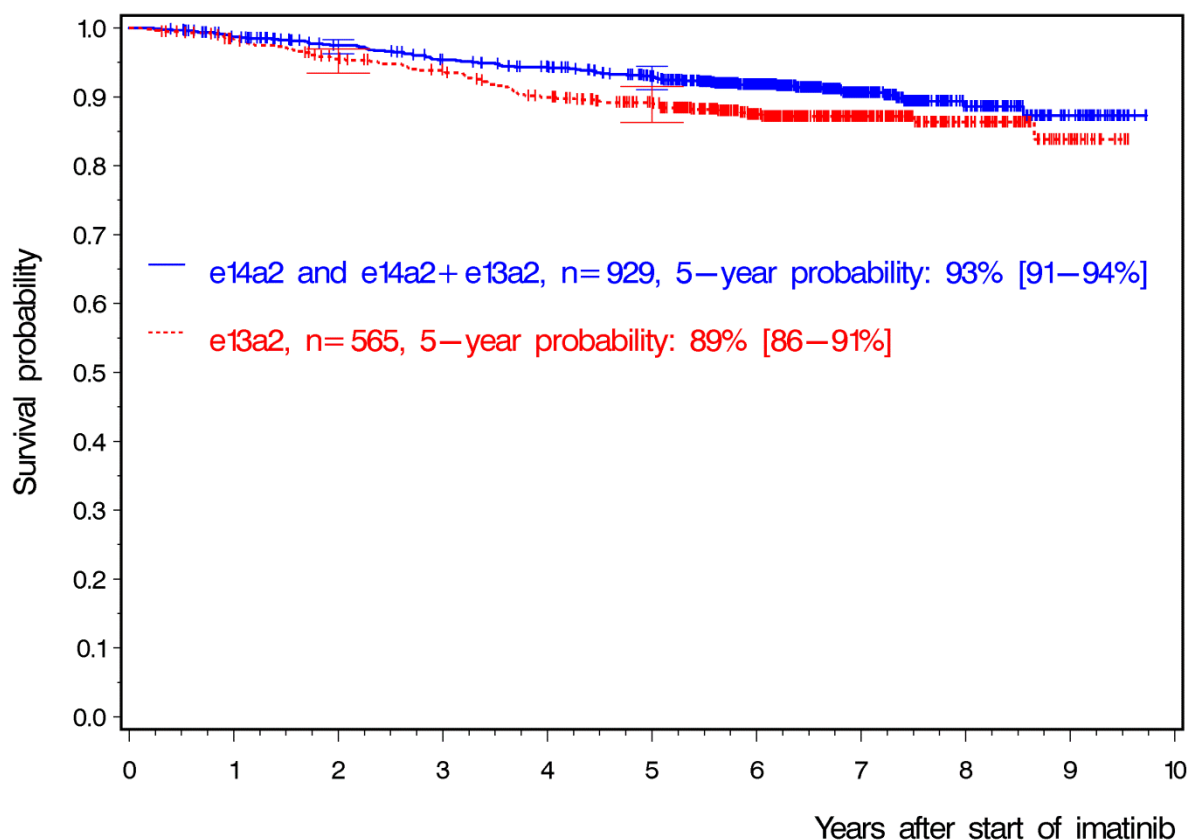
Nach der Umgruppierung der drei Transkriptgruppen in zwei Gruppen, die e14a2 + Kombinationsgruppe und die e13a2 Gruppe wurden die 5JÜ für die neuen Kollektive berechnet.



Die e14a2+Kombinationsgruppe hatte in diesem Fall n = 929 Patienten. Es traten n = 82 Todesfälle auf. In der e13a2-Transkriptgruppe mit n = 565 Patienten waren 70 verstorben.

Die 5JÜ für die e14a2 + Kombinationsgruppe betrug 93 % (95 %-KI 91-94 %) und war um 4 % besser als die 5JÜ der e13a2-Transkriptgruppe alleine, die 89 % betrug (95 %-KI 86 - 91 %). Das Gesamtüberleben beider Gruppen unterschied sich signifikant, p = 0,0254. In Graphik 6 sind die Kaplan-Meier-Kurven zu sehen.

**Graphik 6: Darstellung der Überlebenszeit für die Patienten nach Umgruppierung**



5JÜ in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2+Kombinationsgruppe vs. e13a2): 0,0254;

### 3. Überlebenszeitanalysen stratifiziert nach Prognoseklassen

Als nächstes wurde der Einfluss der Variable „Scoreklasse“ auf das Überleben untersucht. Innerhalb der drei bekannten Prognosescores („EUTOS“, „Euro“ und „Sokal Score“) wurden die Patienten den jeweiligen Prognosegruppen zugeordnet (Tabelle 2). Für jede Prognosegruppe wird die Überlebenskurve gezeigt und die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden zwischen den Gruppen verglichen.

#### 3.1 Sokal Score

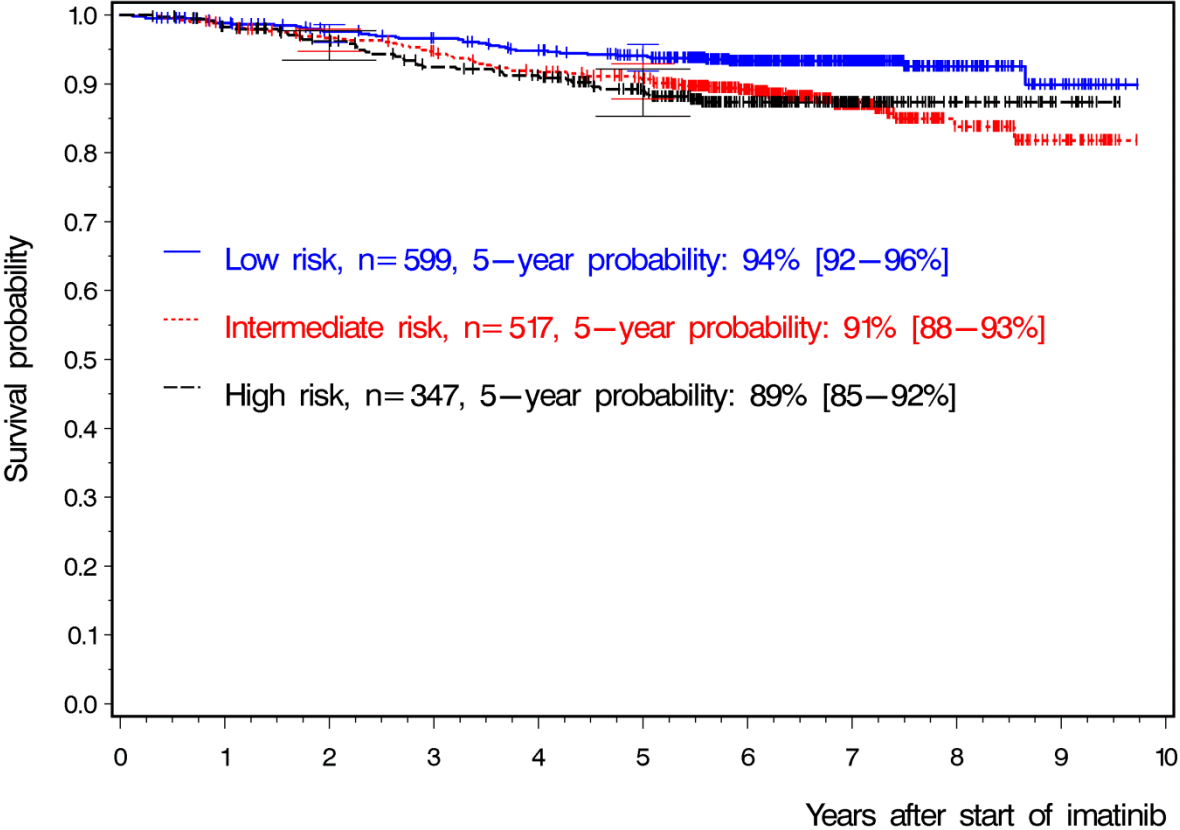
Insgesamt konnte für 1463 Patienten der Sokal Score berechnet werden. Die genaue Anzahl und die Verteilung der Patienten werden in Tabelle 2 und in der Graphik 7 gezeigt. Innerhalb der Beobachtungsperiode verstarben 40 Patienten (7 %) in der „Low risk“-Gruppe, in der „Intermediate risk“-Gruppe 65 Patienten (12 %) und in der „High risk“-Gruppe 40 (11 %).

Die höchste 5JÜ von 94 % (95 %-KI: 92-96 %) ergab sich für die „Low risk“-Gruppe. Die „Intermediate risk“-Gruppe wies eine 5JÜ von 91 % (95 %-KI: 88-93 %) auf und die 5JÜ der „High risk“-Gruppe 89 % (95 %-KI: 85-92 %).

Die Teststatistik detektierte einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der „Low risk“- und der „Intermediate risk“-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0015, ebenso wie zwischen der „Low risk“- und „High risk“-Gruppe (p-Wert = 0,0051). Zwischen den „High risk“- und der „Intermediate risk“-Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden (p-Wert = 0,9838).

Die Ergebnisse aus der Überlebenszeitanalyse der Patienten nach dem Sokal Score werden in Graphik 7 dargestellt.

**Graphik 7: Darstellung der Überlebenszeit für alle Patienten nach Prognosescoreeinteilung, Sokal Score**



5JÜ in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,0051;

**p-Wert** (low vs. inter.): 0,0015;

**p-Wert** (inter. vs. high): 0,9838;

### 3.2 Euro Score

Von 1462 Patienten konnte der Euro Score berechnet werden. Die Verteilung der Patienten zu den drei Prognosegruppen des Euro Scores wird in Tabelle 2 und Graphik 8 gezeigt.

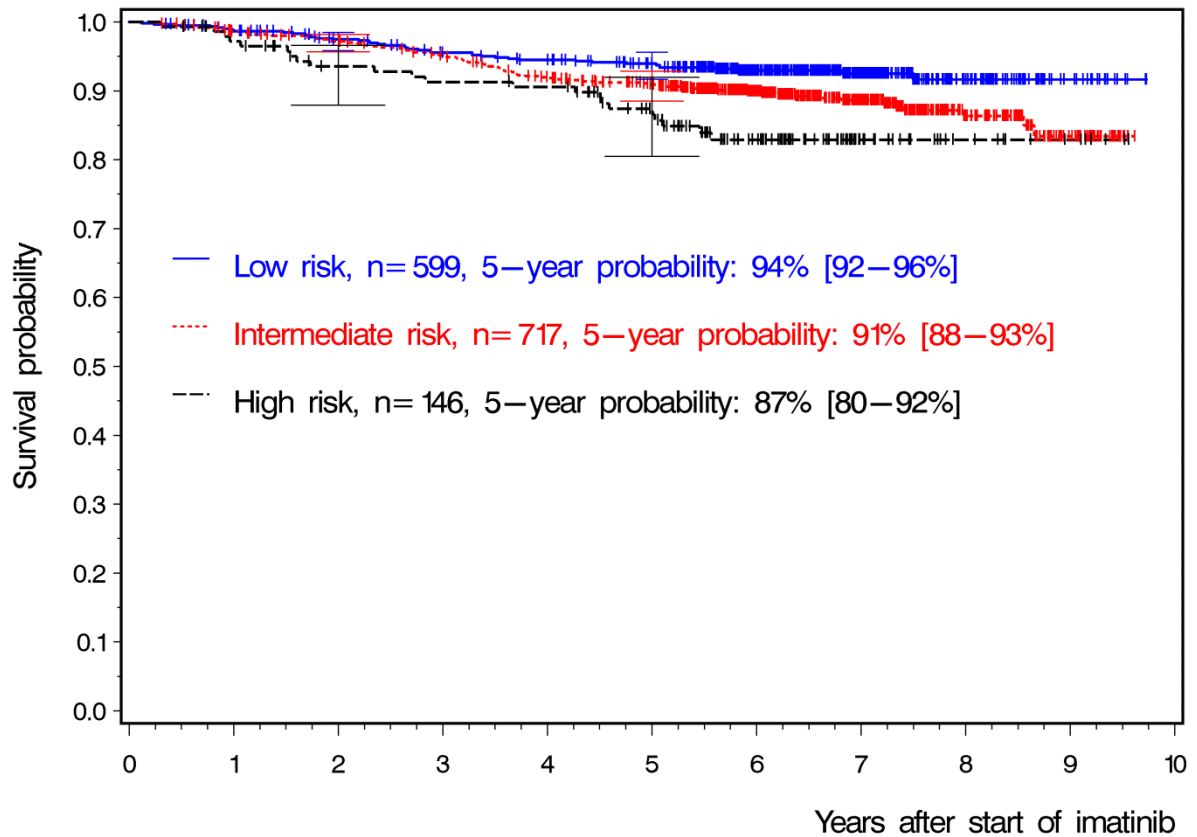
Von den Patienten der „Low risk“-Gruppe verstarben 42 (7 %) während der Beobachtungsperiode. In der „Intermediate risk“-Gruppe wurden 80 Todesfälle beobachtet (11 %) und in der „High risk“-Gruppe 22 (15 %).

Die Analyse der Daten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der „Low risk“- und der „Intermediate risk“-Gruppe (p-Wert = 0,0174) und zwischen der „Low risk“- und der „High risk“-Gruppe (p-Wert = 0,0007).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen „Intermediate risk“ und „High risk“, konnte nicht nachgewiesen werden (p-Wert = 0,0826).

Die Patienten, die zur „Low risk“-Gruppe gehörten, hatten eine 5JÜ von 94 % (95 %-KI: 92-96 %) und damit eine um 3 % höhere Überlebensrate nach Therapiebeginn als die „Intermediate risk“-Gruppe (91 %, 95 %-KI: 88 - 93 %) und eine um 7 % höhere 5JÜ im Vergleich zur „High risk“-Gruppe (87 %, 95 %-KI: 80-92 %).

**Graphik 8: Darstellung der Überlebenszeit für alle Patienten nach Prognosescoreeinteilung, Euro Score**



5JÜ in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,0007;

**p-Wert** (low vs. inter.): 0,0174;

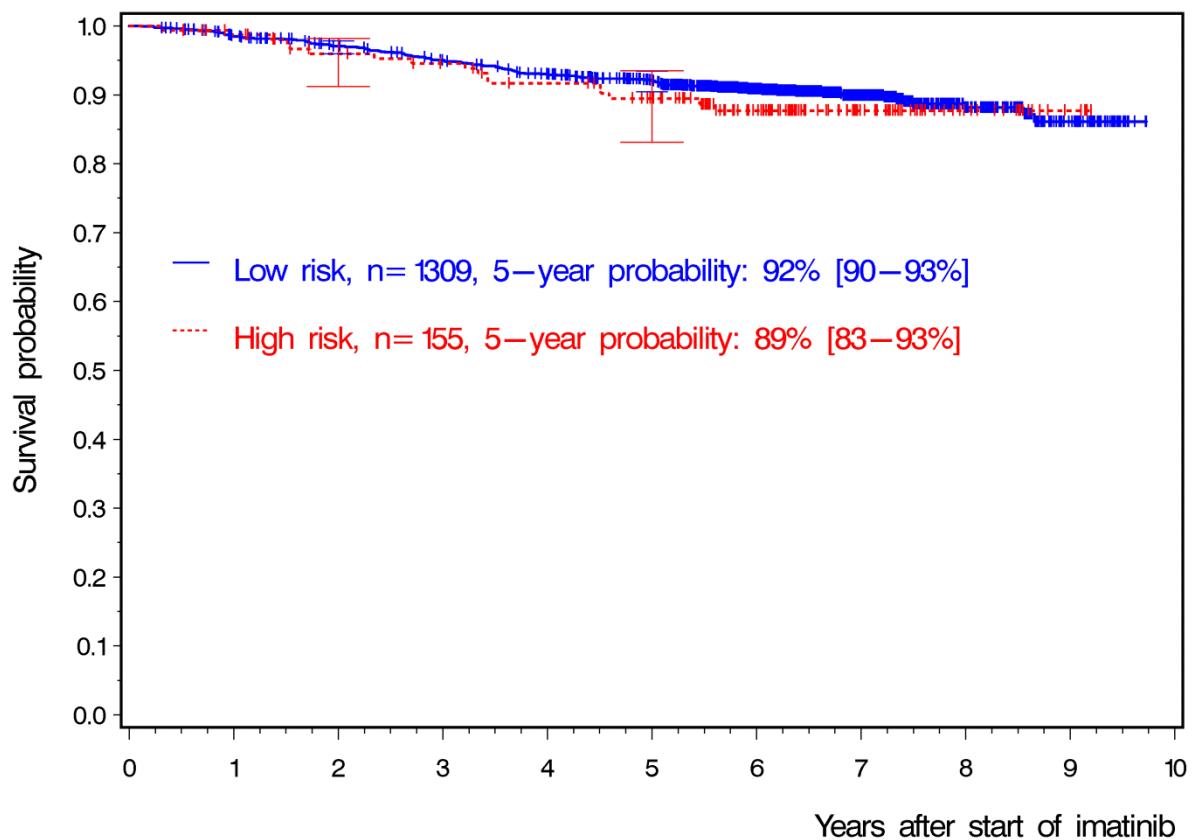
**p-Wert** (inter. vs. high): 0,0826;

### 3.3 EUTOS Score

Der EUTOS Score klassifizierte die 1464 Patienten in zwei Gruppen: „Low Risk“ (niedriges Risiko, 89 % der Patienten) und „High Risk“ (hohes Risiko, 11 % der Patienten). Daten zu 30 Patienten fehlten oder waren unvollständig und mussten daher aus der Kaplan-Meier-Analyse ausgeschlossen werden. Die Überlebenskurven der zwei Patientengruppen werden in Graphik 9 dargestellt. Innerhalb der „Low risk“-

Gruppe starben n = 127 Patienten (10 % der Patienten). In der „High risk“-Gruppe wurden n = 17 Todesfälle beobachtet (11 % aller „High risk“-Patienten). Eine 5JÜ von 92 % (95 %-KI: 90-93 %) errechnete sich für die „Low risk“- Gruppe, während die „High risk“-Gruppe eine 5JÜ von 89 % (95 %-KI: 83-93 %) zeigte. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten beider Gruppen entdeckt.

**Graphik 9: Darstellung der Überlebenszeit für alle Patienten nach Prognosescoreeinteilung, EUTOS Score**



5JÜ in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert: 0,4717;**

#### 4. Cox-Regression

In der multivariaten Analyse wurden, wie im Methodenteil beschrieben, die Auswirkungen der drei Faktoren Transkripttyp, Score und Geschlecht auf das Ereignisrisiko gemeinsam untersucht.

Alle Patienten sind Träger eines bestimmten Transkripttyps. Aus der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergaben sich keine signifikanten Differenzen im Überleben von der Transkriptgruppe e14a2 im Vergleich zu der Kombinationsgruppe, weswegen die zwei Gruppen zusammengefasst wurden und als Referenzkategorie für die Variable „Transkripttyp“ dienen. Zu ihr wird in der Cox-Regressionsanalyse die e13a2 Transkriptgruppe ins Verhältnis gesetzt.

Die univariate Überlebensanalyse zeigte unter den Scores für den Euro Score die beste Trennung der Patientendaten. Aus diesem Grund wurde dieser Score in der Regressionsanalyse eingeschlossen. Der Euro Score unterteilt die Patienten in drei Prognosegruppen „Low risk“- , „Intermediate risk“ und „High risk“- Gruppe. Als Referenzkategorie in der Regression wurde die „Low risk“-Gruppe gewählt, die anderen zwei Kategorien wurden durch Dummy-Variablen kodiert.

Weiterhin wurde die Auswirkung des Geschlechts auf das Überleben untersucht und auch in die Regression eingeschlossen. Das weibliche Geschlecht wurde als Referenzkategorie für die Variable „Geschlecht“ ausgewählt.

Tabelle 5 stellt die Ergebnisse der Cox Regression dar.

**Tabelle 5: Cox Regression, HR**

Variable	Hazardrate	95 %- Konfidenzintervall e für die Hazardrate	p-Wert
Euro Score („High risk“- vs. „Low risk“-Gruppe)	2,4	1,4 – 4,0	0,0007
Euro Score (Intermediate risk- vs. „Low risk“-Gruppe)	1,6	1,1 – 2,3	0,0157
Transkripttyp (e13a2 vs. e14a2 + Kombinationsgruppe)	1,4	1,0 – 1,9	0,0539
Geschlecht männlich vs. weiblich)	1,2	0,9 – 1,7	0,2650

Für die Variable Euro Score ergab sich eine HR von 2,4 als Quotient aus den Hazard-Funktionen der „High risk“- und „Low risk“-Gruppen. Die Ereignisrate in der „High risk“- Gruppe war damit 2,4 Mal höher als in der „Low risk“-Gruppe. Die Patienten, die zu der „High risk“-Gruppe gehörten hatten ein 2,4 Mal höheres Sterberisiko als die Patienten der „Low risk“-Gruppe. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant.

Für die Patienten, die in die „Intermediate risk“-Gruppe nach Euro Score eingeteilt wurden, errechnete sich auch ein höheres Ereignisrisiko als für die Patienten der „Low risk“-Gruppe, die HR betrug 1,6. Dieses Ergebnis war auch statistisch signifikant. Somit hatten die Patienten der „Low risk“-Gruppe insgesamt ein besseres Überleben. Die HR für die Variable „Transkripttyp“ war 1,4, der e13a2-Transkriptgruppe wurde dadurch ein 1,4 Mal höheres Ereignisrisiko zugeschrieben. Das bedeutete für die Träger des e14a2 Transkripts eine niedrigere Ereigniswahrscheinlichkeit. In diesem Fall ergab sich allerdings aus dem p-Wert keine



statistische Signifikanz. Somit konnte die Regressionsanalyse eine Differenz zwischen den beiden Transkripttypen in Hinsicht auf das Überleben nicht bestätigen.

Das männliche Geschlecht zeigte eine 1,2 Mal höhere Ereignisrate als das weibliche Geschlecht, der Einfluss des Geschlechts auf die Ereigniswahrscheinlichkeit stellte sich aber als nicht signifikant heraus.

## **5. Analysen zur Sterblichkeit, CML-bedingter Tod und konkurrierende Ereignisse**

Die Fortschritte in der Therapie der CML sind dank des Einsatzes von TKI so erheblich, dass immer weniger Patienten direkt an der CML versterben. Gegenwärtig geht man von einer CML-bedingten Sterblichkeit von ungefähr 1 % pro Jahr aus. Da die CML typischerweise erst in der zweiten Lebenshälfte auftritt macht es Sinn bei der Analyse der Wirksamkeit von Therapien und des Einflusses von prognostischen Faktoren auf die CML-bedingte Sterblichkeit abzustellen. Die nachfolgenden Auswertungen fokussieren auf dieses Ziel. Bei 1494 Patienten konnte die Todesursache bezüglich der CML-Bedingtheit bewertet werden und gingen in diese Auswertung ein. Es wurde die 5JSW für die Patienten, je nach Verteilung auf Transkripttyp- und Risikogruppen, berechnet und graphisch dargestellt. Zunächst wurde die Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, berechnet und dann die Wahrscheinlichkeit der Patienten an anderen Ursachen zu versterben.

### **5.1 Ergebnisse der „Competing risk“ - Analyse, für das Ereignis „Tod wegen CML“**

#### Alle Patienten

Für die Träger der unterschiedlichen Transkripttypen wurden die CIFs erstellt und miteinander verglichen.

Zuerst wurden alle Patientendaten gemeinsam untersucht. Danach wurden länderspezifische CIFs erstellt. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 6, sowie in Graphik 10 dargestellt.

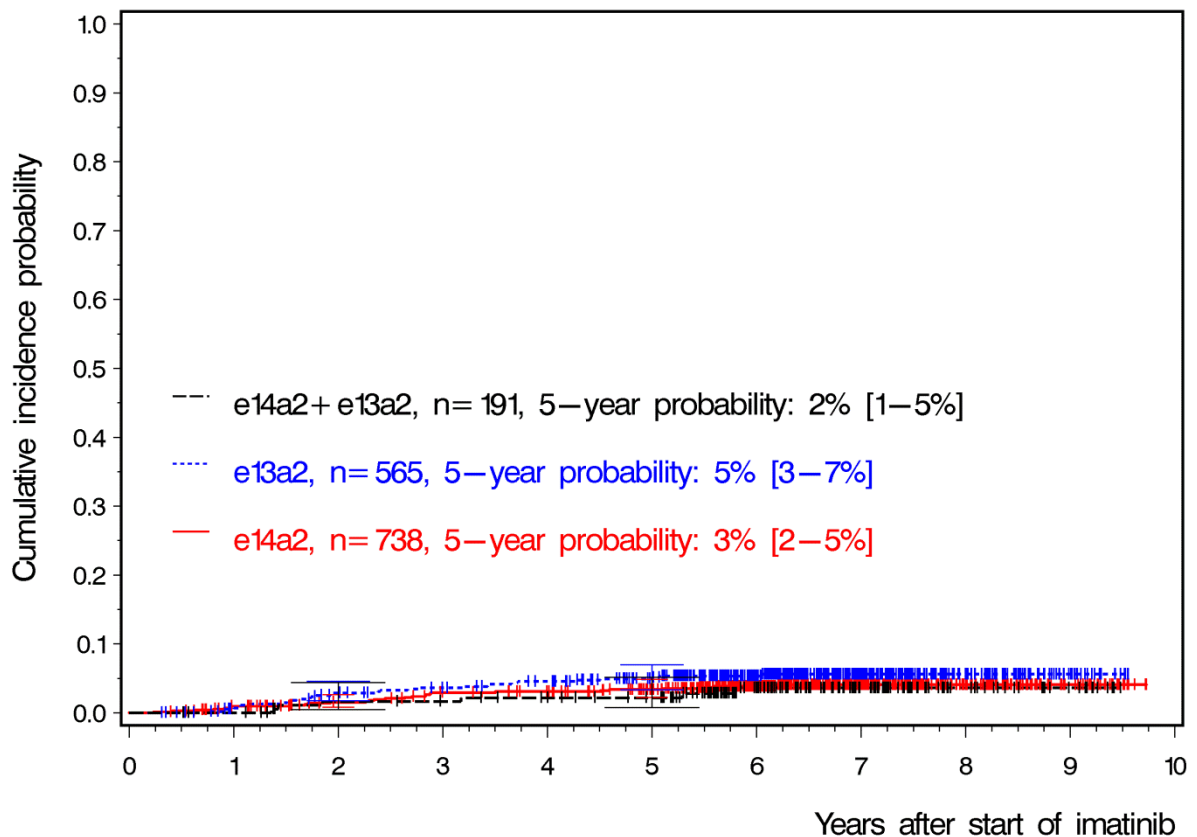
**Tabelle 6: 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, alle 1494 Patienten**

	Transkripttyp		
	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2
Anzahl aller Patienten	n = 738	n = 565	n = 191
An CML verstorbene Patienten	n = 28	n = 30	n = 6
5JCML-SW	3 %	5 %	2 %
95 %-KI für die 5JCML-SW	(2-5 %)	(3-7 %)	(1-5 %)

Bei dieser Analyse wurde Tod aus anderer Ursache als konkurrierendes Ereignis gewertet. Die Überlebensanalyse unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse ergab für die e13a2 Transkriptgruppe die größte Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren an CML verstorben zu sein, 5JCML-SW = 5 % (95 %-KI: 3-7 %). Dieser Wert war um 2 % höher als die 5JCML-SW der e14a2 Transkriptgruppe und um 3 % höher als die Sterbewahrscheinlichkeit der Kombinationsgruppe.

Die Teststatistik ergab p-Werte, die über dem gewählten Signifikanzniveau lagen, so dass keine der Gruppen einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den anderen Gruppen aufwies. Die entsprechenden p-Werte werden bei der Graphik 10 vermerkt.

**Graphik 10: Darstellung der 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, alle Patientendaten**



5JSW % in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,0729;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,2681;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,8747;

### Kurze Zusammenfassung

Alle Transkriptgruppen zeigten ähnliche Werte hinsichtlich der Sterblichkeit an CML. Das bedeutete für die Patienten, dass das Risiko an CML zu versterben, unabhängig vom Transkripttyp recht ähnlich bleibt. In den Analysegruppen wurden die höchsten 5JSW für die e13a2 Gruppe berechnet. Es wurde für keine Patientengruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an CML zu versterben gefunden. Aus diesem Grund werden die 5JSW der einzelnen Gruppen aus Deutschland, Italien, Spanien und Holland nicht dargestellt.

## 5.2 Ergebnisse der „Competing risk“ - Analyse, für das Ereignis „Tod wegen CML“ – Einteilung in den verschiedenen Prognosescore-Gruppen

### Sokal Score

Die Wahrscheinlichkeit an CML zu versterben, wurde für jede Risikogruppe der drei Scores berechnet. In Tabelle 7 wurden die Ergebnisse der Datenanalysen des Sokal Scores eingetragen. Die Graphik 11 illustriert die unterschiedlichen 5JSW der untersuchten Gruppen.

**Tabelle 7: 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, Sokal Score**

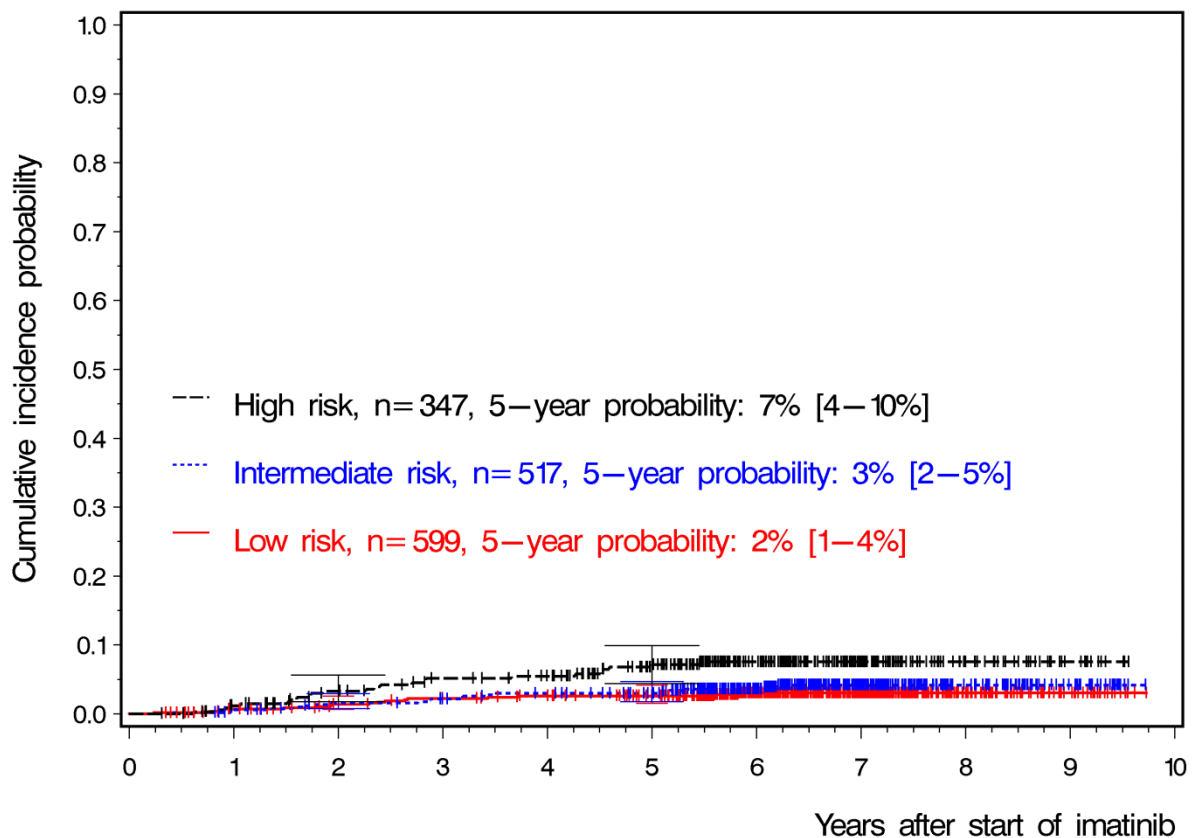
Gruppen	Low Risk	Intermediate risk	High risk
Sokal Score:	n = 599	n = 517	n = 347
5JSW	2 %,	3 %,	7 %,
95 %-KI der 5JSW	(1-4 %)	(2-5 %)	(4-10 %)

Aus der Ereignisanalyse ergab sich für die „High risk“-Gruppe eine 5JSW von 7 % (95 %-KI: 4-10 %). Die „Low risk“- und die „intermediate risk“-Gruppen zeigten ähnliche 5JSW (2 %, 95 %-KI: 1-4 % und 3 %, 95 %-KI: 2-5 %) und einen sich gleichenden Kurvenverlauf. Es wurde keine signifikante Differenz zwischen den errechneten Gesamtsterbewahrscheinlichkeiten für die letztgenannten beiden Gruppen gefunden.

Die Patienten der „High risk“-Gruppe hatten die höchste Wahrscheinlichkeit, an CML zu sterben, auch sichtbar an dem Kurvenverlauf dieser Gruppe, der am besten von den zwei anderen Kurven getrennt ist. Die Teststatistik ergab einen signifikanten

Unterschied zwischen den errechneten Sterbewahrscheinlichkeiten der „Low risk“- und „High risk“-Gruppen (p-Wert = 0,0019), und der „intermediate risk“- und „High risk“-Gruppe p-Wert = 0,0256).

**Graphik 11: Darstellung der 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, Sokal Score**



*5JSW in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;*

**p-Wert** (low vs. high): 0,0019;  
**p-Wert** (low vs. inter.): 0,3717;  
**p-Wert** (inter. vs. high): 0,0256;

## Euro Score

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse für die Ereignisanalyse der Patienten nach der Klassifikation des Euro Scores vorgestellt. Die graphische Darstellung der 5JSW ist in Graphik 12 zu finden.

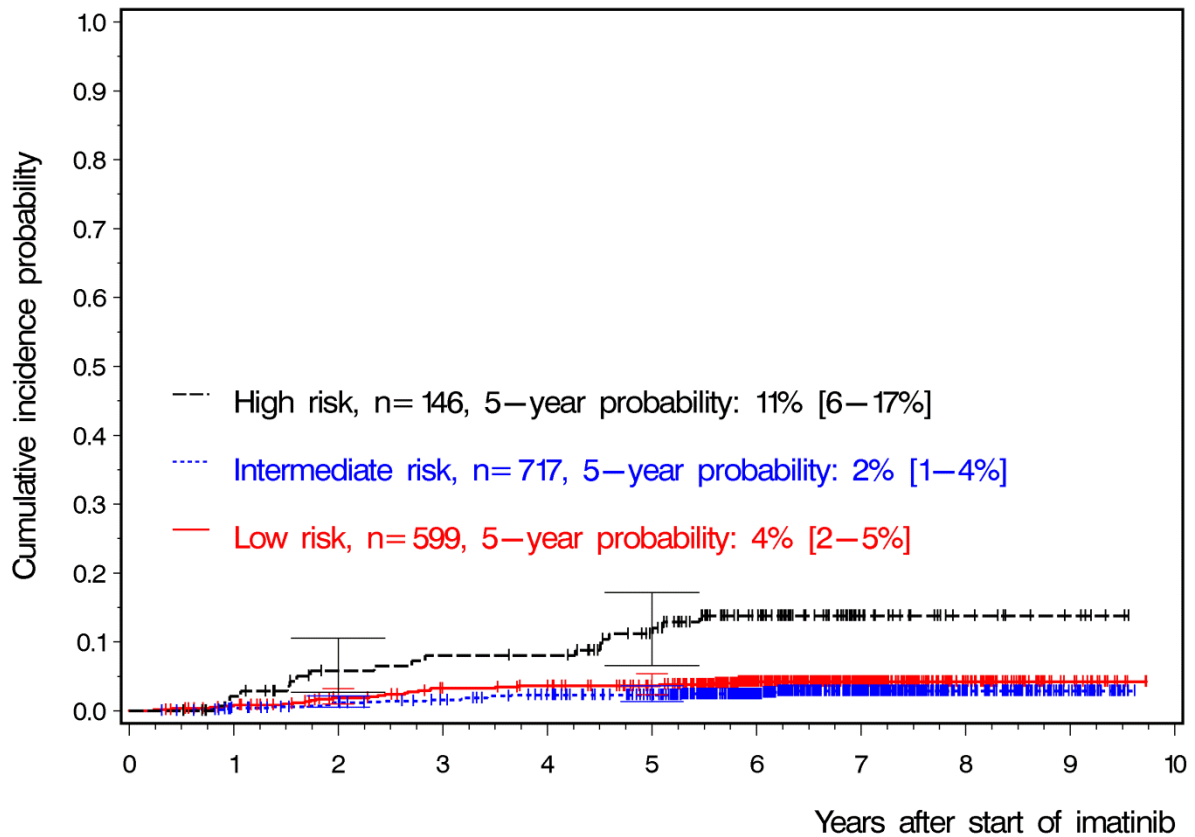
**Tabelle 8: 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, Euro Score**

Gruppen	Low Risk	Intermediate risk	High risk
Sokal Score:	n = 599	n = 717	n = 146
5JSW	4 %,	2 %,	11 %,
95 %-KI der 5JSW	(2-5 %)	(1-4 %)	(6-17 %)

Genauso wie beim Sokal Score zeigte die „High risk“-Gruppe des Euro Scores die höchste 5JSW (11 %, 95 %-KI: 6-17 %). Die berechneten CIFs über die Beobachtungsperiode waren nicht signifikant unterschiedlich. Die entsprechenden p-Werte wurden in Graphik 12 veranschaulicht.

Für die anderen zwei Gruppen (low und intermediate risk) ergaben sich niedrigere, ähnliche 5JSW (4 % und 2 %). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Sterbewahrscheinlichkeiten dieser Gruppen gefunden.

**Graphik 12: Darstellung der 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, Euro Score**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): <0,0001;

**p-Wert** (low vs. inter.): 0,1580;

**p-Wert** (inter. vs. high): <0,0001;

### EUTOS Score

Der EUTOS Score unterteilte das Patientenkollektiv in zwei Gruppen – „Low risk“- und „High risk“-Gruppe. Die Ergebnisse der Ereignisanalyse beider Gruppen sind in Tabelle 9 zu sehen. Graphik 13 stellt die 5JSW-Kurven beider Gruppen dar.

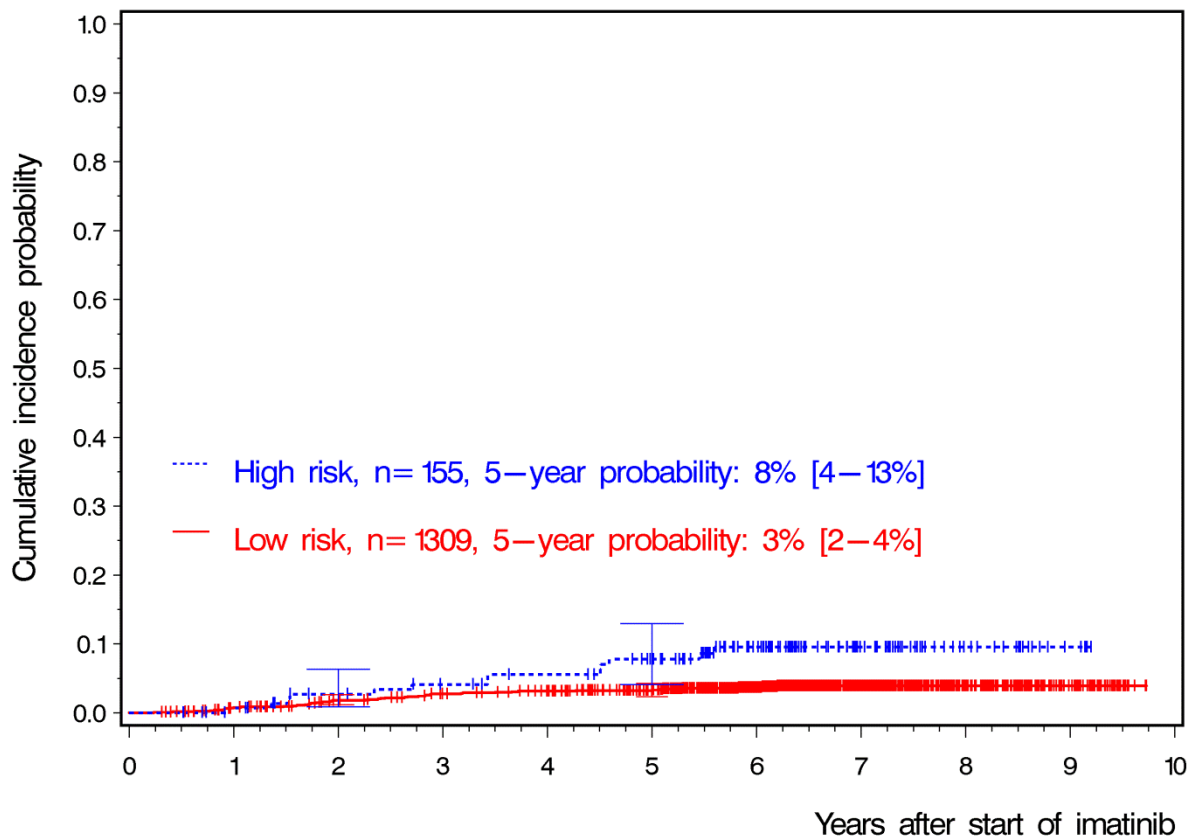
**Tabelle 9: 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, EUTOS Score**

Gruppen	Low Risk	High risk
Eutos Score	n = 1309	n = 155
5JSW	3 %,	8 %,
95 %-KI der 5JSW	(2-4 %)	(4-13 %)

Die „Low risk“-Gruppe zeigte eine 5JSW von 3 % (95 %-KI: 2-4 %) und eine insgesamt niedrigere Wahrscheinlichkeit, an CML zu versterben als die „High risk“-Gruppe. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,0033.



**Graphik 13: Darstellung der 5JSW, Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, EUTOS Score**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,0033;

### Kurze Zusammenfassung

Innerhalb der unterschiedlichen Prognosescores wurden signifikante Differenzen hinsichtlich der Sterblichkeit an CML gefunden. Die „High risk“-Gruppen der drei Prognosescores unterschieden sich signifikant von den anderen Risikogruppen. Die höchste 5JSW ergab sich mit 11 % für die „High risk“-Gruppe des Euro Scores. Für die Patienten, die zu einer „High risk“-Gruppe gehörten, bedeutete das unabhängig vom Prognosescore eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an die CML zu versterben.

### 5.3 Ergebnisse der „Competing risk“-Analysen, Tod in keinem Zusammenhang mit CML - Einteilung länderspezifischen Transkriptgruppen

#### Alle Patienten

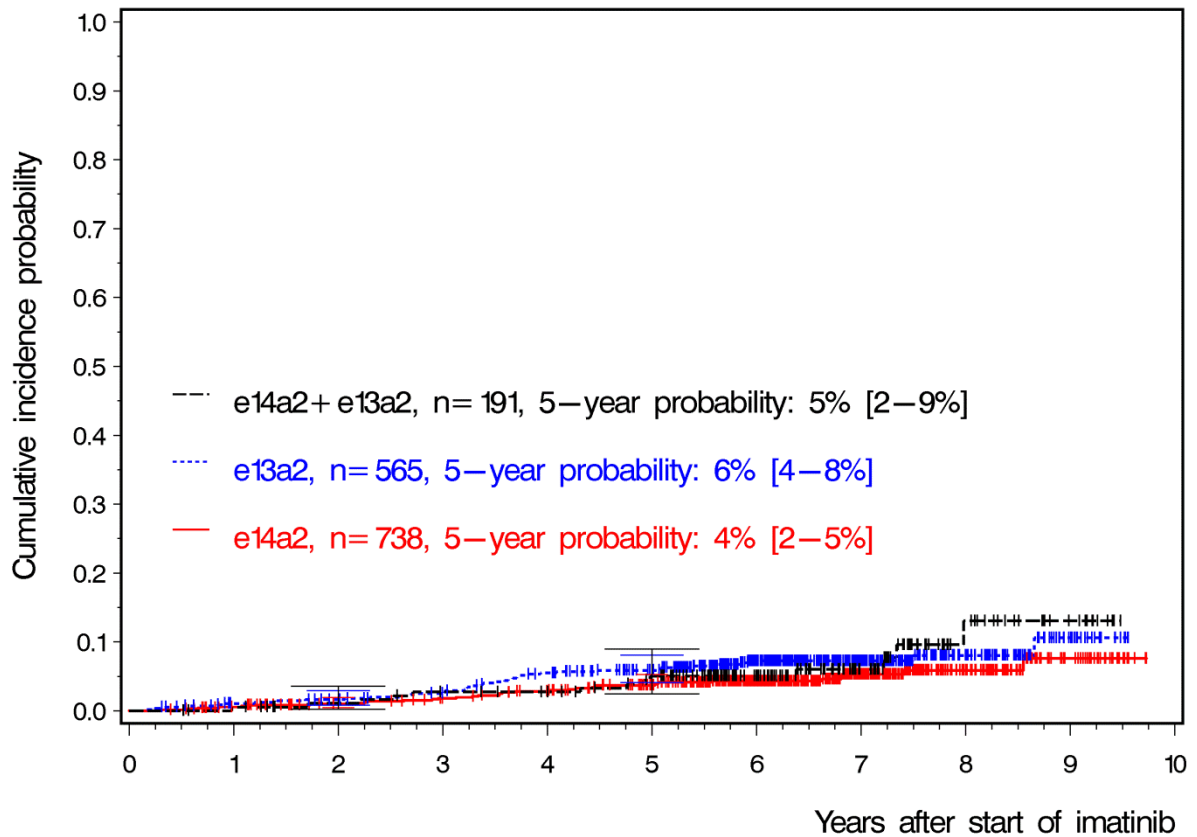
Tabelle 10 und Graphik 14 stellen die Ergebnisse der Analyse der Todesfälle, die nicht mit der CML zusammenhängen dar.

**Tabelle 10: 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, alle Patienten**

	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2
Anzahl aller Patienten	n = 738	n = 565	n = 191
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 35	n = 40	n = 13
5JSW	4 %	6 %	5 %
95 %-KI für die 5JSW	(2-5 %)	(4-8 %)	(2-9 %)

Für die Träger des Transkripttyps e14a2 ergab sich eine 5JSW von 4 % (95 %-KI: 2-5 %), e13a2 Träger hatten eine 5JSW von 6 % (95 %-KI 4-8 %) und die Gruppe mit beiden Transkripttypen zeigte eine 5JSW von 5 % (95 %-KI: 2-9 %). Die Teststatistik erkannte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sterbewahrscheinlichkeiten dieser Gruppen.

**Graphik 14: Darstellung der 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Transkripttypen, alle Patienten**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,1897;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,6817;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,2323;

Patienten aus Deutschland

Weiterhin wurden auch für die deutschen Transkriptgruppen die Wahrscheinlichkeiten an Ursachen zu sterben, die nicht mit der CML zusammenhängen, berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 und Graphik 15 angeführt.

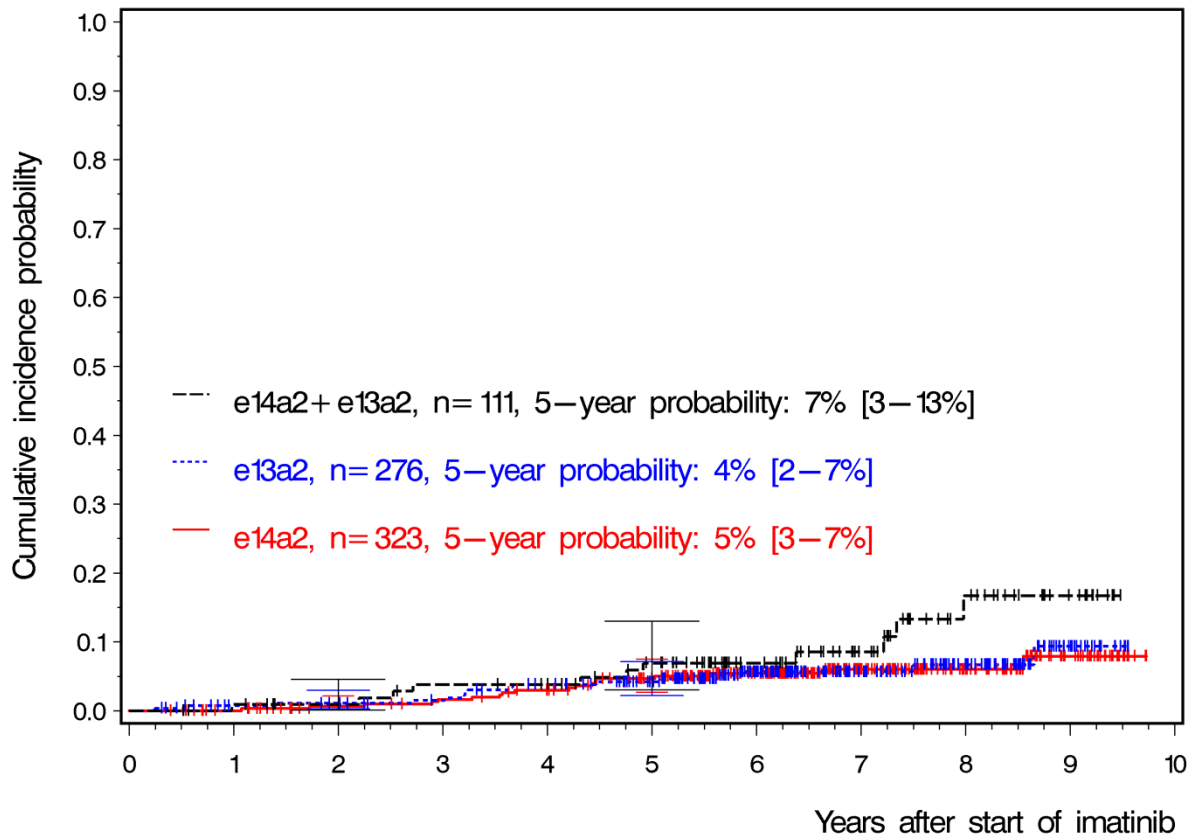
**Tabelle 11: Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Gruppe aus Deutschland**

	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2
Anzahl der Patienten	n = 323	n = 276	n = 111
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 18	n = 16	n = 11
5JSW 95 %-KI für die 5JSW	5 % (3-8 %)	5 % (2-8 %)	7 % (3-13 %)

Die Ereignisanalyse ergab vergleichbare 5JSW für die e14a2 und e13a2 Transkriptgruppen; die Patienten dieser Gruppen hatten dieselbe 5JSW an Ursachen zu versterben, die nicht im Zusammenhang mit der CML standen (5JSW = 5 %).

Die Kombinationsgruppe zeigte eine um 2 % geringgradig höhere 5JSW.

**Graphik 15: Darstellung vom Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Gruppen aus Deutschland**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,8916;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,1066;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,1441;

Patienten aus Italien

Die Analyse der Sterblichkeit ergab für die e13a2 Transkriptgruppe die höchste Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren an CML-unabhängiger Todesursache zu versterben (5JSW = 9 % ,95 %-KI: 5-13 %). Dieser Wert war höher als der korrespondierende Wert für die e14a2 Transkriptgruppe (5JSW = 4 %, 95 %-KI: 2-7 %), p-Wert = 0,0219.

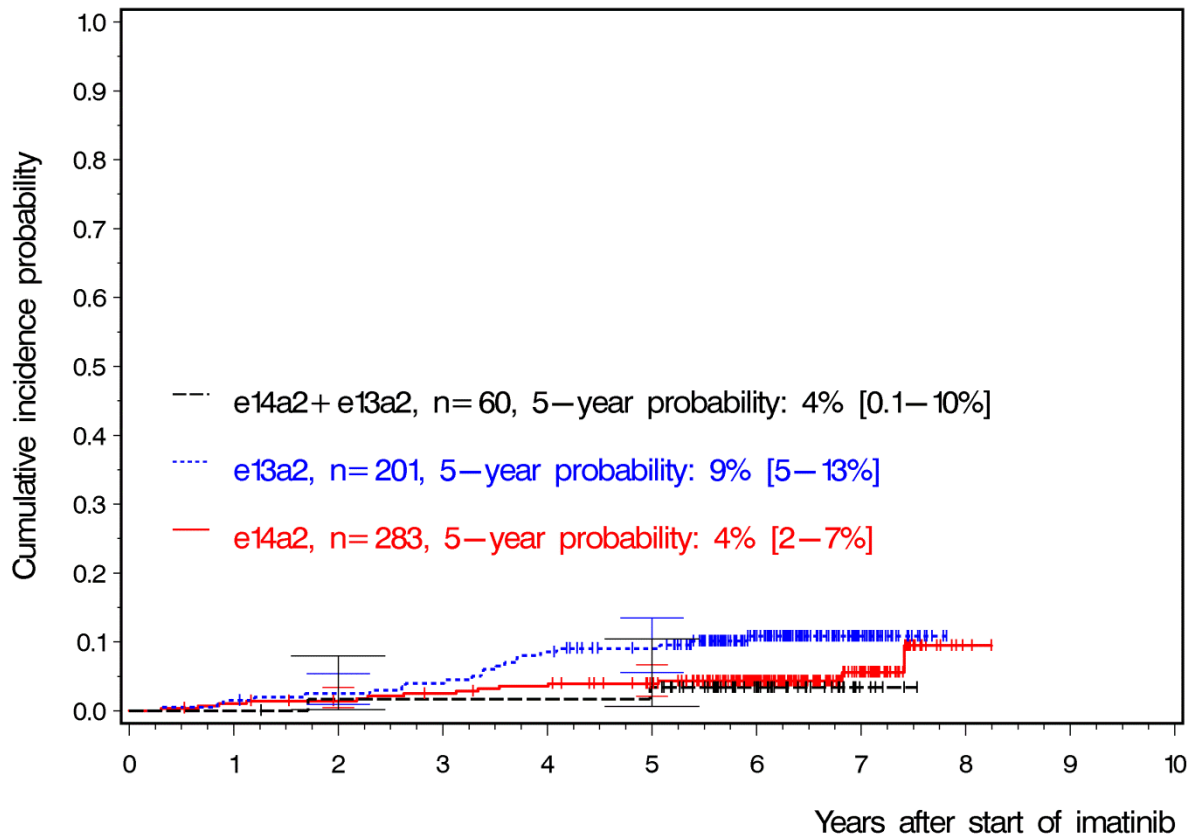
Die Tabelle 12 stellt die Anzahl der Patienten und die Todesfälle, die in keinem kausalen Zusammenhang mit der CML standen, dar. Die errechneten 5JSW sind in jener Tabelle zu finden und die p-Werte aus der Teststatistik wurden unter Graphik 16 eingetragen.

**Tabelle12: Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Gruppen aus Italien**

	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2
Anzahl der Patienten	n = 283	n = 201	n = 60
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 14	n = 21	n = 2
5JSW	4 %	9 %	4 %
95 % KI für die 5JSW	(2-7 %)	(5-13 %)	(0,1-10 %)

Für die e14a2- und die Kombinationsgruppe ergaben sich die gleichen 5JSW. Graphik 16 illustriert die Ergebnisse dieser Ereignisanalyse.

**Graphik 16: Darstellung vom Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Gruppen aus Italien**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,0219;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,6337;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,0898;

Patienten aus Deutschland, Spanien und Holland

In der spanischen Gruppe wurde kein CML-unabhängiger Todesfall beobachtet und das niederländische Kollektiv hatte keine Kombinationsgruppe, so dass für diese beiden Länder keine separate Analyse der Sterblichkeit stattfand. Die zwei Gruppen wurden daher wie zuvor in der zu der deutschen Gruppe hinzugefügt.

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der Ereignisanalyse dar.

**Tabelle 13: Tod in keinem Zusammenhang mit CML (Patienten aus Deutschland, Spanien und Holland)**

	e14a2	e13a2	e14a2+e13a2
Anzahl der Patienten	n = 455	n = 364	n = 131
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 21	n = 19	n = 11
5JSW 95 %-KI für die 5JSW	3 % (2-6 %)	4 % (2-6 %)	6 % (2-11 %)

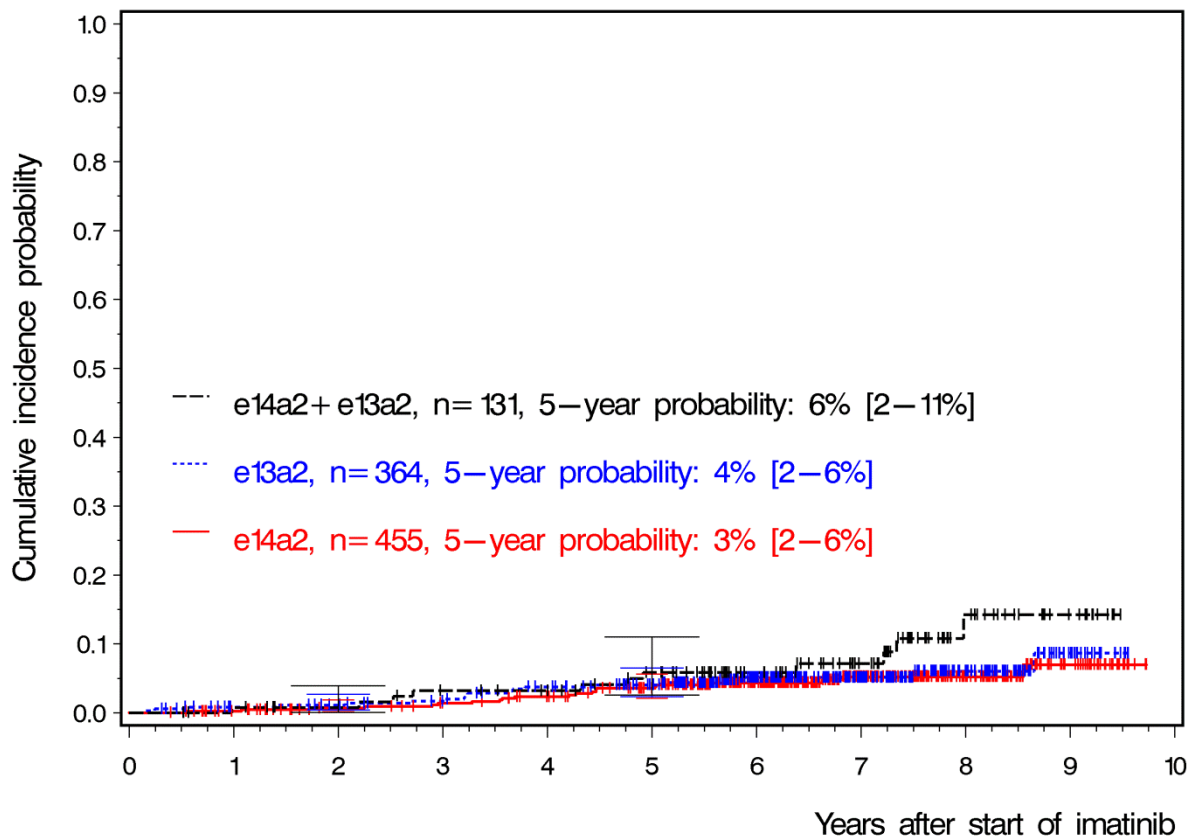
Für die e14a2 und die e13a2 Transkriptgruppen ergaben sich ähnliche 5JSW, es wurde zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Sterblichkeit gefunden.

Die Kombinationsgruppe zeigte im Vergleich zwar die höchste 5JSW, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die entsprechenden p-Werte sind in Tabelle 13 zu sehen.

Die graphische Darstellung der „Competing risk“-Analyse sowie auch die entsprechenden p-Werte sind in Graphik 17 zu finden.



**Graphik 17: Darstellung vom Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Deutschland, Spanien und Holland**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (e14a2 vs. e13a2): 0,6818;  
**p-Wert** (e14a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,1009;  
**p-Wert** (e13a2 vs. Kombinationsgruppe): 0,2130;

Kurze Zusammenfassung

Die Analyse des CML-unabhängigen Todes zeigte nur für die e13a2 Transkriptgruppe aus Italien ein signifikantes Ergebnis. Für die Patienten dieser Gruppe errechnete sich eine im Vergleich zu der e14a2 und der Kombinationsgruppe aus Italien höhere Wahrscheinlichkeit an Ursachen zu versterben, die nicht mit der CML zusammenhängen. Für diese Gruppe ergab sich auch die höchste berechnete 5JSW = 9 %. Die Transkriptgruppen aus den anderen Ländern unterschieden sich in der Hinsicht des CML-unabhängigen Todes nicht signifikant.

#### 5.4 Ergebnisse der „Competing risk“-Analyse, Tod in keinem Zusammenhang mit CML - Einteilung in den verschiedenen Prognosescore-Gruppen

##### Sokal Score

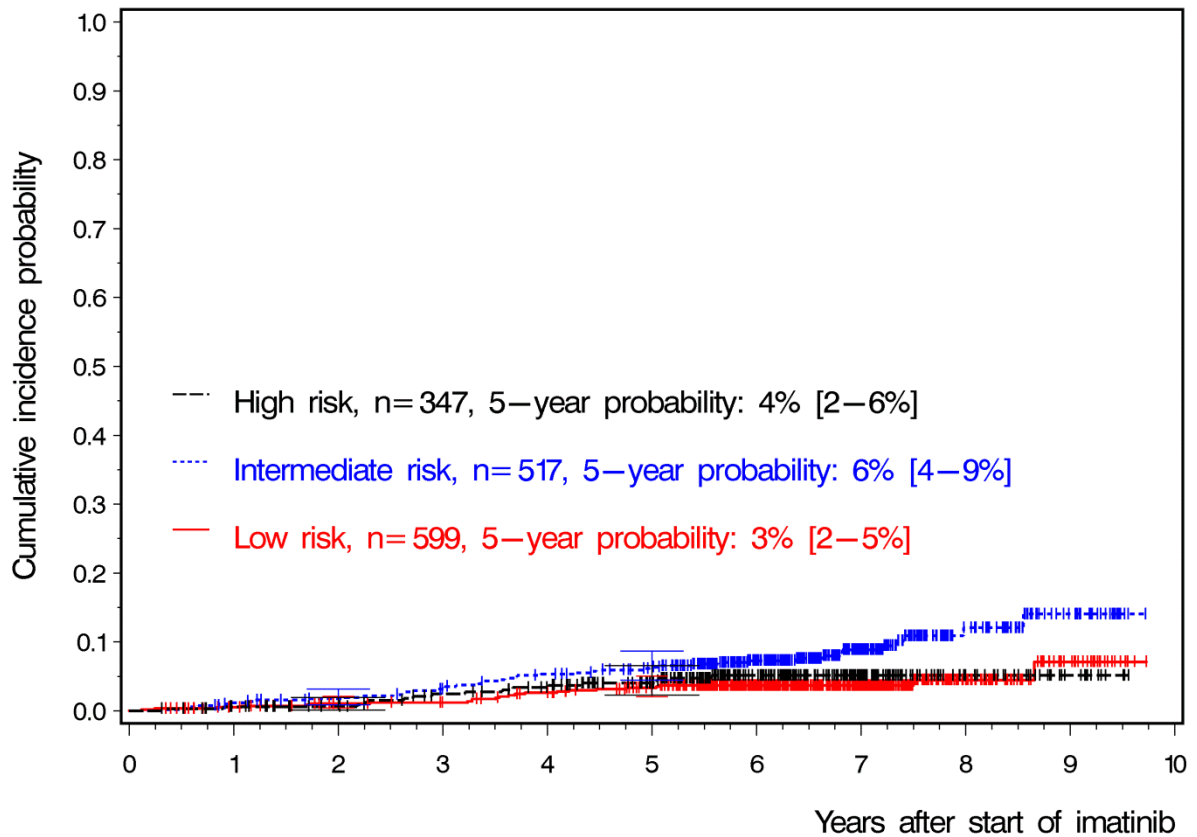
Tabelle 14 und Graphik 18 veranschaulichen die Ergebnisse der Datenanalyse für Todesursachen, die nicht mit der CML zusammenhängen.

**Tabelle 14: 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Sokal Score**

	Low Risk	Intermediate risk	High risk
Anzahl der Patienten	n = 599	n = 517	n = 347
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 23	n = 45	n = 16
5JSW 95 %-KI für die 5JSW	3 %, (2-5 %)	6 %, (4-9 %)	4 %, (2-6 %)

Ein signifikanter Unterschied wurde lediglich zwischen der „Low risk“- und der „Intermediate risk“-Gruppe nachgewiesen; die entsprechenden p-Werte wurden unter Graphik 18 eingetragen. Die zwei Gruppen „Low risk“ und „High risk“ zeigten keine statistisch signifikante Differenz.

**Graphik 18: Darstellung der 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Sokal Score**



5JSW in % und 95 %- Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,4735;

**p-Wert** (low vs. inter.): 0,0013;

**p-Wert** (inter. vs. high): 0,0519;

Bei der Berechnung der 5JSW für die einzelnen Risikogruppen ergab sich mit 6 % (95 %-KI: 4-9 %) für die „intermediate risk“-Gruppe die höchste 5JSW von. Im Vergleich dazu hatten die „Low risk“- und die „High risk“-Gruppe eine niedrigere 5JSW (3 % ,95 %-KI: 2-5 % und 4 %, 95 %-KI: 2-6 %) und niedrigeres Risiko als die „intermediate risk“-Gruppe, den Tod aufgrund anderer Ursachen als der CML, zu erfahren.

### Euro Score

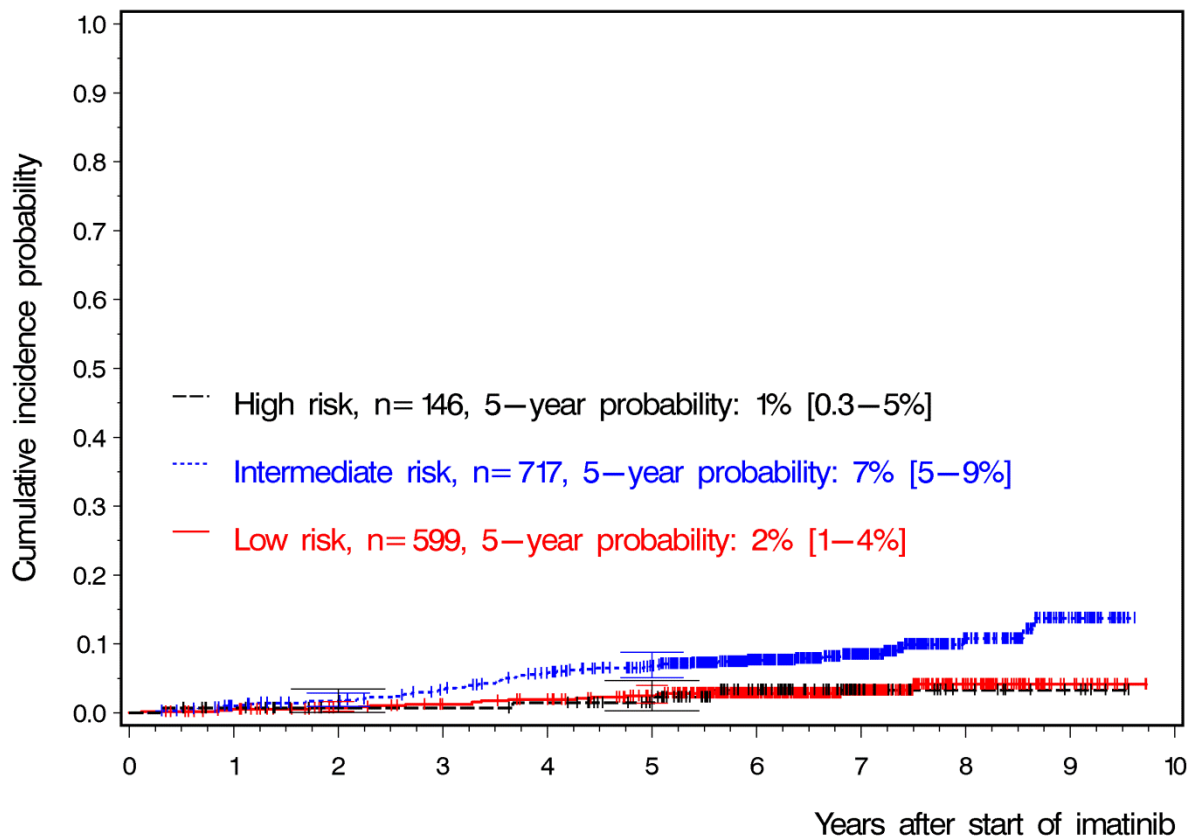
Weiterhin wurden die 5JSW für die drei Risikogruppen im Euro Score erstellt. In Tabelle 15 sind diese Ergebnisse dargestellt. Es ergab sich für die „Intermediate risk“-Gruppe eine 5JSW von 7 % (95 %-KI: 5-9 %). Damit hatte die „Intermediate risk“-Gruppe die höchste Wahrscheinlichkeit, ein konkurrierendes Ereignis zu erfahren.

**Tabelle 15: 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Euro Score**

	Low Risk	Intermediate risk	High risk
Anzahl der Patienten	n = 599	n = 717	n = 146
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 24	n = 19	n = 4
5JSW 95 %-KI für die 5JSW	2 %, (1-4 %)	7 %, (5-9 %)	4 %, (0,3-5 %)

In Graphik 19 sind die 5JSW-Kurven dieser Gruppe zu sehen. Die „Low risk“-Gruppe hatte eine 5JSW von 2 % (95 %-KI: 1-4 %) und die „High risk“-Gruppe –von 1 % (95 %-KI: 0,3-5 %). Für die Patienten, die der „High risk“-Gruppe angehörten bedeutete dies, dass sie die niedrigste Wahrscheinlichkeit haben, ein konkurrierendes Ereignis zu erfahren. Beide Gruppen hatten signifikant niedrigere Sterbewahrscheinlichkeiten im Verhältnis zur „Intermediate risk“-Gruppe. Die entsprechenden p-Werte sind der Graphik 19 zu entnehmen.

**Graphik 19: Darstellung der 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, Euro Score**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,9552;  
**p-Wert** (low vs. inter.): < 0,0001;  
**p-Wert** (inter. vs. high): 0,0277;

### EUTOS Score

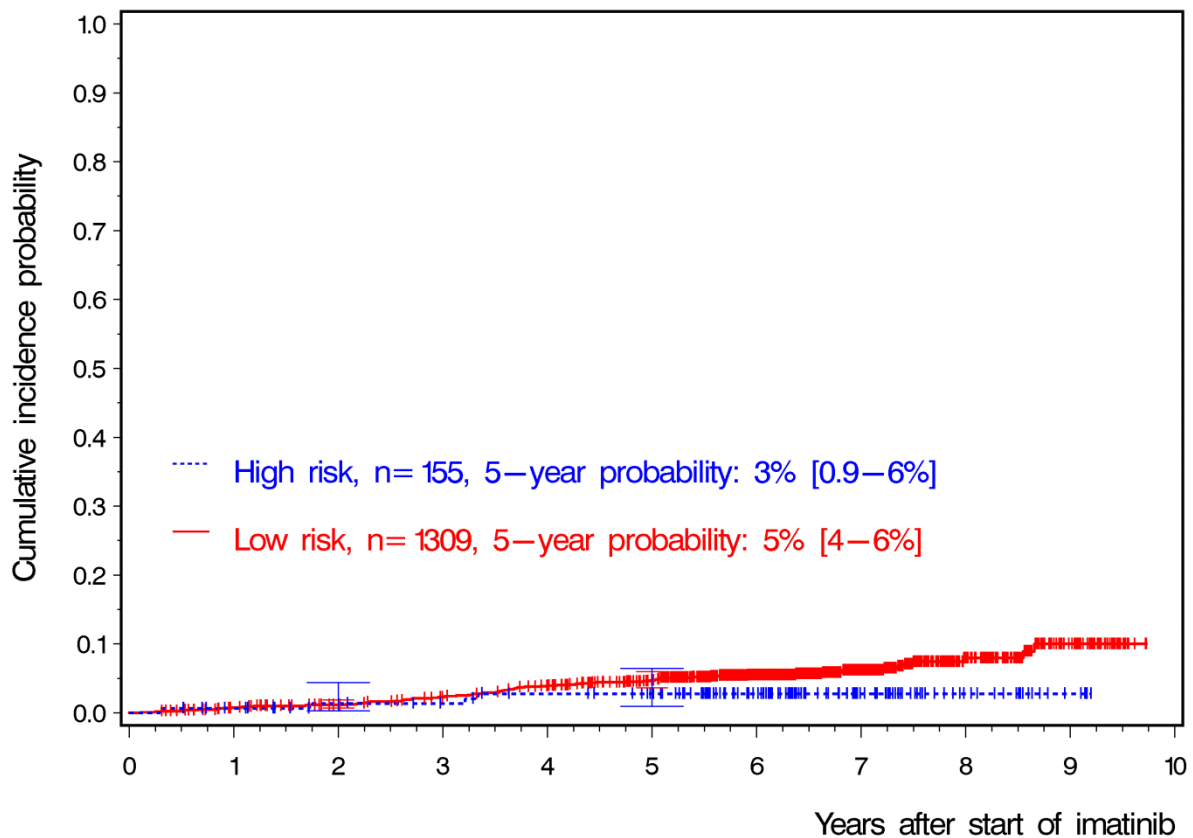
Der EUTOS Score trennt die Patienten, im Gegensatz zu den anderen zwei Scores, in zwei statt drei Risikogruppen (low und high risk). Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der „Competing risk“ – Analyse dar, die genaue Anzahl und Verteilung der Patienten ist in dieser Tabelle abzulesen. In Graphik 20 ist der Kurvenverlauf der 5JSW für die beiden Gruppen zu sehen.

**Tabelle 16: 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, EUTOS Score**

	Low Risk	High risk
Anzahl der Patienten	n = 1309	n = 155
Anzahl CML-unabhängiger Todesfälle	n = 79	n = 4
5JSW 95 %-KI für die 5JSW	5 %, (4-6 %)	3 %, (0,9-6 %)

Die „Low risk“-Gruppe zeigte im Vergleich zur „High risk“-Gruppe eine höhere 5JSW (5 %, 95 %-KI: 4-6 % vs. 3 %, 95 %-KI: 0,9-6 %). Die Teststatistik ergab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Sterbewahrscheinlichkeiten der beiden Gruppen, p-Wert = 0,1026.

**Graphik 20: 5JSW, Tod in keinem Zusammenhang mit CML, EUTOS Score**



5JSW in % und 95 % - Konfidenzintervalle in eckigen Klammern;

**p-Wert** (low vs. high): 0,1026;

### Kurze Zusammenfassung

Die Untersuchung der CML-unabhängigen Sterblichkeit ergab signifikante Ergebnisse einerseits innerhalb des Sokal Scores und andererseits innerhalb des Euro Scores. Eine signifikant höhere Sterbewahrscheinlichkeit hatten die Patienten die in einer „Intermediate risk“-Gruppe einer der beiden Scores eingeteilt wurden. Zwischen den zwei Risikogruppen des EUTOS Scores wurde keine signifikante Differenz gefunden. Diese Ergebnisse sind insgesamt nicht überraschend, da keiner der Scores zur Prognose CML-unabhängiger Sterblichkeit entwickelt worden war.

## 6. Ereignisspezifische Hazardraten, Cox Regression

Mit der Cox Regression wurden die ursachenspezifischen Hazardraten für die Variablen „Transkripttyp“, „Prognosescore“ und „Geschlecht“ berechnet (siehe Methodenteil). In der Regression wurde die Variable „Transkript“ in zwei Kategorien unterteilt; eine Kategorie beinhaltete die Patientendaten der e14a2 Transkriptgruppe und der Kombinationsgruppe und wurde als Referenzkategorie in der Regression gesetzt. Diese zwei Gruppen wurden vereint weil sie keinen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die kumulative Inzidenz aufwiesen. Die andere Kategorie beinhaltete die Patientendaten der e13a2 Transkriptgruppe.

Von den drei in der Arbeit untersuchten Prognosescores wurde für die Regressionsanalyse des CML-abhängigen Todes der EUTOS Score ausgewählt. Dieser Score zeigte die deutlichste Trennung der Prognosegruppen bei der Analyse der Sterblichkeit.

Zur Untersuchung der CML-unabhängigen Sterblichkeit wurde der Euro Score in die Regression eingeschlossen, da er eine deutliche Trennung der Ereignisdaten erreichte. Als Referenzkategorie für die Variable „Prognosescore“ wurden jeweils die „Low risk“-Gruppen eingesetzt. Zusätzlich wurde die Auswirkung des Geschlechts auf das ursachenspezifische Ereignisrisiko untersucht. Als Referenzkategorie wurde in dem Fall das weibliche Geschlecht ausgewählt. Die Ergebnisse der Regression wurden in Tabellen 17 und 18 aufgeführt.



**Tabelle 17: Cox Regression, uHR, Tod an CML**

Variable	Hazard Rate	95 %- Konfidenzinter- vall für die Hazardrate	p-Wert
Transkripttyp ( e13a2 vs. e14a2+Kombinationsgruppe )	1,5	0,9 – 2.4	0,1273
EUTOS (High vs. Low risk)	2,5	0,6 - 1,5	0,0095
Geschlecht ( männlich vs. weiblich )	1,0	0,6 – 1,5	0,7321

Es stellte sich heraus, dass die Träger des e13a2 Transkripts ein 1,5 Mal höheres Risiko haben, an CML zu versterben, als die e14a2- und Kombinationsgruppe zusammen. Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,1273).

Die „High risk“-Gruppe des EUTOS Scores zeigte im Vergleich zur „Low risk“-Gruppe ein 2,5 Mal höheres Risiko an CML zu sterben; dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht ergab sich kein Unterschied in Hinsicht auf das Sterberisiko

**Tabelle 18: Cox Regression, Tod in keinem Zusammenhang mit CML**

Variable	Hazard Rate	95 %-Konfidenzintervall für die Hazardrate	p-Wert
Transkripttyp ( e13a2 vs. e14a2+Kombinationsgruppe )	1,0	0,9 – 1,2	0,4077
Euro Score (high vs. low risk)	1,1	0,9 – 1,3	0,2846
Euro Score (intermediate vs. low risk)	1,0	0,8 – 1,0	0,2202
Geschlecht ( männlich vs. weiblich )	0,9	0,9 – 1,1	0,4278

Die Analyse des Todes, der nicht mit CML zusammenhängt ergab für die „High risk“-Gruppe nach Euro Score kein signifikant höheres Ereignisrisiko. Das Risiko der „Intermediate risk“-Gruppe war nicht signifikant höher als das der „Low risk“-Gruppe.

Weder der Transkripttyp noch das Geschlecht zeigten unterschiedliche Auswirkungen auf die Sterbewahrscheinlichkeit. Keiner der errechneten Werte dieser beiden Gruppen war statistisch signifikant.

Die Patienten hatten ein ähnliches Ereignisrisiko, unabhängig vom Transkripttyp oder Geschlecht.

## Diskussion

Die wichtigsten Ziele bei der Therapie der CML sind, orientiert am aktuellen Stand der Wissenschaft, die Überlebenszeit zu verlängern bei Erhalt einer guten Lebensqualität und die Optimierung und bestmögliche Anpassung der bestehenden Therapiemöglichkeiten an den individuellen Patienten. Das führte in den letzten Jahren dazu, dass im Bereich der Therapie und der Forschung häufig gefragt wurde, welche prognostische Rolle die Transkripttypen e14a2 und e13a2 einnehmen. Bislang konnte diese Frage zur prognostischen Relevanz der beiden Transkripttypen nur unbefriedigend beantwortet werden.

In dieser Arbeit untersuchte ich anhand einer sehr großen Patientenstichprobe die prognostische Bedeutung der bei Patienten mit CML am häufigsten vorkommenden Transkripttypen e14a2 und e13a2. Die univariaten Kaplan-Maier-Analysen der 1494 Patienten zeigten signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für die e14a2-Gruppe im Vergleich zur e13a2-Gruppe (p-Wert = 0,0224). Diese wurde aber in der multivariaten Cox Regressionsanalyse, d. h. unter Berücksichtigung von weiteren Faktoren wie die Zugehörigkeit zu Prognosescore-Gruppen und Geschlecht, nicht bestätigt. Somit konnte selbst in einer sehr großen Stichprobe kein klinisch relevanter Einfluss des Transkripttyps auf die Überlebenszeit und die 5-Jahresüberlebensrate gezeigt werden.

In der Literatur fanden sich nur sehr wenige aber kontroverse Ergebnisse hinsichtlich der prognostischen Rolle der beiden Transkripte. So führten beispielsweise Hanfstein et al. eine Studie zur Analyse der Bedeutung beider Transkripte mit 1105 Patienten durch (davon 496 Träger von e14a2, 451 Träger von e13a2 und 158 Träger der Kombination). Es zeigte sich, dass Träger des e14a2 Transkripts schneller eine molekulare Remission unter Therapie mit Imatinib erreichten als Träger des e13a2 Transkriptes (14 vs. 18 Monaten). Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens unterschieden sich die Transkriptgruppen nicht signifikant. Dem Transkripttyp konnte deswegen hier keine sichere prognostische Relevanz zugeschrieben werden [27]. Andererseits betrachteten Castagnetti et al. das e13a2 Transkript als potentiellen prognostischen Faktor. Von den insgesamt 559 Patienten der italienischen GIMEMA Studiengruppe wurden 493 in die Analyse eingeschlossen (203 Träger des e13a2

Transkripts, 290 Träger des e14a2 Transkripts, Träger der Kombination beider Transkripte wurden ausgeschlossen). Es stellte sich heraus, dass Patienten mit dem e13a2 Transkripttyp unter Imatinib Therapie langsamer eine majore molekulare Remission erreichten als die Träger des e14a2 Transkripttyps (12 vs. 6 Monate). Außerdem zeigte sich für e13a2 Träger ein niedrigeres Gesamtüberleben (83 % and 86 %, p-Wert = 0,023), genauso wie auch niedrigeres progressionsfreies Überleben (81 % and 86 %, p-Wert = 0,007) [28].

In meiner Arbeit zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens und des CML-unabhängigen Todes nur in der Gruppe aus Italien, die auch die Patientendaten der italienischen GIMEMA Studiengruppe einschloss. Als die italienische Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen wurde ergaben sich keine signifikanten Differenzen mehr bei den übrigen Ländern. Auf Basis unserer Ergebnisse können wir den e13a2 Transkripttyp nicht als prognostischer Faktor ansehen. Die von Castagnetti et al. gezeigte prognostische Bedeutung des e13a2 Transkriptes war auf ein größeres Patientenkollektiv nicht übertragbar. Warum die Befunde aus Italien sich in drei anderen europäischen Ländern nicht reproduzieren ließen, darüber kann nur spekuliert werden, da die Ergebnisse von Castagnetti et al. bislang nur als Abstract vorliegen.

Im März 2016 publizierten Jain et al. ihre Analyse zur prognostischen Bedeutung der beiden Transkripttypen bei 481 Patienten (davon 200 Träger des e13a2 Transkripts, 196 Träger von e14a2 und 85 Träger der Kombination beider Transkripte). Dabei konnten die Träger des e14a2 Transkriptes und der Kombination beider Transkripte signifikant schneller eine molekulare Remission erreichen als die Träger von e13a2 (MMR e13a2 (79 %) vs. e14a2 (91 %), p-Wert = 0,0001). Aber beim OS zeigten sich auch keine statistisch signifikanten Unterschiede [37].

Im Vergleich zu der Studiengruppe von Jain et al. wurden die Parameter „zytologische Remission“, „molekulare Remission“ sowie EFS und TFS in den statistischen Auswertungen dieser Arbeit nicht näher betrachtet. Ausschlaggebend dafür war, dass hier auf Grund der langen Beobachtungszeit die patientenrelevanten Endpunkte Überlebenszeit und Sterblichkeit analysiert werden konnten, und nicht auf Ersatzzielgrößen wie Remissionsraten und kombinierte Zielgrößen wie EFS und TFS zurückgegriffen werden musste. Auf Basis der Analyse von Jain et al. kann vermutet

werden, dass die Rolle des Transkripttyps als Prognosefaktor für eine Remission nicht direkt mit der prognostischen Rolle hinsichtlich des Überlebens oder der Sterblichkeit der Patienten mit CML zusammenhängt. Der Transkripttyp könnte das Erreichen einer Remission positiv bzw. negativ beeinflussen, aktuell lässt sich aber dadurch keine valide Prognose für das Überleben oder Sterblichkeit der Patienten anhand des Transkripttyps erstellen.

Dank der mit 1494 Patienten vergleichsweise sehr großen Stichprobe, die in den statistischen Auswertungen dieser Arbeit eingeschlossen wurden, konnte eine große Aussagekraft über die prognostische Bedeutung der Transkripttypen erreicht werden. Eine weitere wesentliche Stärke dieser Auswertung ist die mit im Median 6,5 Jahren ausreichend lange Beobachtungszeit zu nennen, die differenzierte und solide prognostische Aussagen zum Überleben erlaubte.

Die Daten wurden in vier Ländern erhoben. Wegen dieser unterschiedlichen Herkunft der Daten kann nicht zuverlässig eine einheitliche Erhebungsqualität angenommen werden. Da die Daten jedoch durchwegs aus prospektiv geplanten Studien des EUTOS-Registers stammen kann dennoch von einer länderspezifisch hohen Erhebungsqualität ausgegangen werden. In der Gruppe aus Holland waren erhebliche Unterschiede in der Verteilung der Transkripttypen im Vergleich zu den anderen Ländern auffällig (Anzahl der e14a2 Träger = 47, Anzahl der e13a2 Träger = 22, Anzahl der e13a2+e14a2 Träger = 0). Dies lässt auf die Anwendung vergleichsweise wenig sensitiven Laborverfahren schließen, denn mit hoch sensitiven Verfahren lässt sich fast regelhaft ein kleiner Anteil an e13a2+e14a2 Transkripten bei CML-Patienten mit e14a2-Transkript erkennen [38]. Die Inhomogenität der Daten erlaubte in diesem Fall keinen Vergleich zwischen den Ländern, was aber für die Auswertung aller Gruppen gemeinsam kein Hindernis darstellte. Die unterschiedliche Herkunft der Daten könnte hinsichtlich der Mitbetrachtung der regionalen Unterschiede insgesamt als vorteilhaft verstanden werden, weil eine höhere Übertragbarkeit der Ergebnisse dadurch gewährleistet wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass selbst bei der Analyse eines sehr großen Kollektivs sich keine überzeugenden Hinweise ergaben, dass der Transkripttyp einen relevanten Einfluss auf Überlebenszeit und Sterblichkeit hat.

## Zusammenfassung

Diese wissenschaftliche Arbeit wurde im Rahmen eines vom European Leukemia Net geförderten Forschungsprojektes in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Joerg Hasford des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der prognostischen Relevanz der Transkripttypen e14a2 und e13a2 und ihrer Kombination für das Überleben beziehungsweise die Sterblichkeit von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie in chronischer Phase. Insgesamt wurden 1494 Patienten mit CML aus vier großen europäischen Studien (aus Deutschland, Italien, Spanien und Holland) analysiert mit dem primären Ziel den Einfluss der genannten Transkripttypen, auf das 5-Jahres-Überleben und die Sterblichkeit zu bestimmen.

Der Ergebnisteil präsentiert die Analysen zum Einfluss der Transkripttypen und der Prognosescores auf das Überleben. In der univariaten Kaplan-Meier-Analyse aller Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zu Gunsten des Transkripttyps e14a2. Die Auswertung der einzelnen Länder zeigte jedoch nur im italienischen Patientenkollektiv einen signifikanten Einfluss der Transkripttypen e14a2 vs. e13a2 beim Überleben (92 % vs. 86 %, p-Wert = 0,0267). Die Kombinationsgruppe unterschied sich von den anderen Gruppen bezüglich der Baseline-Variablen nicht statistisch signifikant, außerdem stimmten ihre 5JÜ weitgehend mit der des Transkripttyps e14a2 überein. Diese wurde daher zur e14a2 Gruppe hinzugefügt. Die erneute Analyse konnte keine weiteren signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den Transkripttypen nachweisen.

Es wurde dann simultan in der multivariaten Cox-Regression der Einfluss des Transkripttyps, der Prognosegruppen des Euro Scores und des Geschlechts auf das Überleben untersucht. Der Euro Score trennte die Überlebenschancen am besten und wurde deswegen angewendet. Hier zeigte sich für den Transkripttyp e13a2 zwar eine Hazardrate von 1,4, eine statistische Signifikanz wurde jedoch mit einem p-Wert von 0,0539 knapp verfehlt.

Es stellten sich für die Transkripttypgruppen aus allen Ländern gemeinsam keine signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten an CML zu versterben heraus.

Weiterhin ergab sich nur für die Transkripttypgruppe e13a2 aus Italien eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an CML unabhängigen Ursachen zu versterben.

Bei Einteilung in Prognosescoregruppen zeigte sich für die „High risk“-Gruppen im Vergleich zu den „Low risk“-Gruppen der drei Scores ein signifikant höheres Risiko an CML zu sterben. Beim Euro Score war zudem die Sterblichkeit an CML in der „High risk“- Gruppe im Vergleich zu der „Intermediate risk“-Gruppe signifikant höher. Zur Beantwortung der primären Fragestellungen meiner Arbeit wurde die Cox Regression eingesetzt um die Auswirkungen der bisher untersuchten Variablen auf die Sterblichkeit an CML und auf den CML unabhängigen Tod zu analysieren. Bei der Analyse der Sterblichkeit an CML wurde der EUTOS Score ausgewählt. Es ergab sich für die „High risk“-Gruppe im Vergleich zur „Low risk“-Gruppe eine 2,5 Mal höhere Wahrscheinlichkeit an CML zu sterben, p-Wert = 0,0095. Der Transkripttyp erreichte mit einer HR von 1,5 jedoch keine statistische Signifikanz (p-Wert = 0,1300). Die restlichen Ergebnisse waren ebenfalls nicht statistisch signifikant. Bei der Analyse des CML unabhängigen Todes wurde der Euro Score ausgewählt, und ebenso wie im ersten Teil zusammen mit den Variablen „Transkripttyp“ und „Geschlecht“ in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Hier wurde ebenfalls kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen.

Unsere Analysen im Gesamtkollektiv konnten keinen prognostischen Einfluss der Transkripttypen e14a2 und e13a2 erkennen. Einen Einfluss des Transkripttyps auf das Überleben konnte nur in der e13a2 Gruppe aus Italien beobachtet werden und bestätigte sich nicht für die weiteren Transkriptgruppen aus Deutschland, Spanien und Holland. Die Untersuchung der Sterblichkeit konnte auch nur für die e13a2 Gruppe aus Italien signifikante Ergebnisse zeigen, nicht aber in den weiteren Patientengruppen. Die Ergebnisse der italienischen e13a2 Gruppe sind daher definitiv nicht für CML-Patienten in Europa verallgemeinerbar.

## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Joerg Hasford, vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie an der LMU-München, für die Möglichkeit an diesem Thema zu arbeiten, bedanken. Besonders dankbar bin ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die Freiheit, die mir während des Arbeitsprozesses gewährt wurde. Sehr hilfreich waren seine angenehme Unterstützung, wertvollen Anregungen und stete Hilfsbereitschaft.

Für die Betreuung bin ich Herrn Dr. Markus Pfirrmann zu Dank verpflichtet. Er brachte mir viel Geduld und Verständnis entgegen. Er führte mich in jede Phase meiner Arbeit ein, und unterstützte mich jederzeit auf hilfreiche Art und Weise. Er stand für jede meiner Fragen, Anregungen und Unklarheiten gerne zur Verfügung. Ich bin für seine wegweisenden und wertvollen, inhaltlichen Anmerkungen bei der Planung, der Durchführung und der Auswertung dieser Arbeit sehr dankbar. Ohne ihn wäre diese Dissertationsarbeit nie zustande gekommen.

Eine in jeglicher Hinsicht wichtige Rolle nimmt meine Familie ein. Ich möchte mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ein Studium oder eine Doktorarbeit nie möglich geworden wären. Auch meinem Bruder möchte ich an dieser Stelle für seine liebevolle Fürsorge und Unterstützung danken.



## Quellenverzeichnis:

1. Jacques Ferlay, Rajesh Dikshit, Sultan Eser et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer, 10/2014. **136**(5): S359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Rohrbacher M., Hasford J., *Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML)*. Best Pract Res Clin Haematol, 09/2009. **22**(3): S295-302. doi:10.1016/j.beha.2009.07.007
3. Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland, Leukämie*. Zentrum für Krebsregisterdaten 2015, Online Publikation: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaem-ien/leukaemien\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaem-ien/leukaemien_node.html), Stand: 12/2015
4. Melo J.V, Barnes D.J.: *Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer*. Nature reviews Cancer, 2007; **7**: S441-453. doi:10.1038/nrc2147
5. Hochhaus, A., et al., *Chronische myeloische Leukämie*. Der Onkologe, 2012. **18**(12): S1105-1114., doi: 10.1007/s00761-012-2352-5
6. Darío A. Sastre, Carlos E. Argaraña, Viviana B. Heller et al., *An analysis of multiplex-PCR in the detection of BCR-ABL transcripts*. Genetics and molekular Biology, 2007, **30**(3), S520-523, <https://www.sbg.org.bg/>
7. Voncken W.J. et al., *BCR/ABL P210 and P190 cause distinct leukemia in transgenic mice*. Blood, 1995. **86**(12): S4603-11.
8. Herold G. et al., *Innere Medizin*, Ort, Verlag, Jahr: Köln, Gerd Herold, 2016: S101-104.
9. Bacarani M., et al., *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. Blood, 2013. **122**(6): S872-84., doi: 10.1182/blood-2013-05-501569
10. Hochhaus A. et al. *Chronische myeloische Leukämie (CML)*, Online Publikation: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand 01/2013, [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)
11. Hehlmann R., Hochhaus A., Bacarani M. et al. Chronic myeloid leukaemia, The Lancet, 2007, **370**(9584), S342–350, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9

12. Baccarani M., Dreyling M. et al. , *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21**(5): S165-7., doi: 10.1093/annonc/mds228
13. Lothar F., *Medizinische Spitzenforschung in Deutschland.*, Ort, Verlag, Jahr: Stuttgart, Schattauer, 2010
14. Druker B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2006. **355**(23): S2408-17., doi: 10.1056/NEJMoa062867
15. Baccarani M., et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2006. **108**(6): S1809-20., doi:10.1182/blood-2006-02-005686
16. Goldman J.M., *Chronic Myeloid Leukemia: Reversing the Chronic Phase*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): S361-3.
17. Karow T. et al., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Ort, Verlag, Jahr: Pulheim, Karow, 2015
18. Massimo Breccia, Antonella Gozzini, Elisabetta Abruzzese et. al., *Hammersmith score application identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis before treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors.*, American Journal of Hematology, 07/2011, **86**(6): S523-5., doi: 10.1002/ajh.22020.
19. Cervantes, F., et al., *Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group*. Haematologica, 2010. **95**(8): S1317-24., doi: 10.1016/j.jnci.2015.03.004
20. Preudhomme C., et al., *Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2010. **363**(26): S2511-21., doi: 10.1056/NEJMoa1004095
21. Pfirrmann M., et al., *Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death*. Ann Hematol, 2015. **94**(2): S209-18.
22. Sokal J.E., et al., *Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia*. Blood, 1984. **63**(4): S789-99.

23. Hoffmann V.S., et al., *The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib*. *Leukemia*, 2013. **27**(10): S2016-22., doi: 10.1038/leu.2013.171
24. Hellenbrecht A., *The CML-Registry collects baseline – treatment - and outcome data across Europe. Stand 2014*, Online Publikation: [https://www.eutos.org/content/registry/index\\_eng.html](https://www.eutos.org/content/registry/index_eng.html),
25. Meier P. et al. , *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. *Journal of the American Statistical Association.*, **53**(282): S457-481.
26. J Martin Bland et al. *Survival probabilities (the Kaplan-Meier method)*. *BMJ*, 12/1998. **317**(7172): S1572.
- 27 Hanfstein B., et al., *Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib*. *Haematologica*, 2014. **99**(9): S1441-7.
28. Fausto Castagnetti, Massimo Breccia, Alessandra Lurlo et al. *The e13a2 BCR-ABL1 Fusion Transcript Is a Candidate Adverse Prognostic Factor In Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated Frontline With Imatinib Mesylate* *Blood* 2013. **122**(21): S1486 (Abstract)
29. Hehlmann R., et al., *Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(5): S415-23., doi: 10.1200/JCO.2013.49.9020
30. Gugliotta G., et al., *Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party*. *Blood*, 2011. **117**(21): S5591-9., doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-324228>
31. Deenik W., et al., *Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia*. *Blood*, 2008. **111**(5): S2581-8., doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-107482>
32. Susanne Saußebe, Verena Hoffmann, Gabriele Bartsch et al., *EUTOS for CML, Registry*, Online Publikation: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/news/cml/eutos>, Stand: 10/2015
33. Ziegler A., Lange S., and Bender R., *Survival analysis: log rank test*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. **132**(1): S39-41.

34. Ziegler A., Lange S., and Bender R., *Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(1): S36-8.
35. Ziegler, A., Lange S., and Bender R., *Survival analysis: Cox regression*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(1): S42-4.
36. Guixian Lin, Gordon Johnston, Cary NC, *Analyzing Survival Data with Competing Risks Using SAS® Software.*, 2012, Online Publikation: Paper 344-2012, <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/344-2012.pdf>
37. Preetesh Jain, Keyur P. Patel, Graciela Noguerras Gonzalez et al., *Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors*. **127**(10): S1269-1275, doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-674242>
38. Pfirrmann M, Evtimova D, Hasford J et al., No influence of BCR-ABL1 transcript types e13a2 and e14a2 on long-term survival: results in 1494 patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jan 12. doi: 10.1007/s00432-016-2321-2.

## Eidstattliche Versicherung

Evtimova, Dobromira

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Untersuchungen zum prognostischen Einfluss der Transkripttypen e14a2 und e13a2 auf das Gesamtüberleben und die Sterblichkeit von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie“ selbstständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

08.05.2017, München

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin