

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. U. Mansmann

**Prognosefaktoren für Patienten, die in fortgeschrittener Phase der
chronisch myeloischen Leukämie diagnostiziert wurden**

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

vorgelegt von
Katharina Bachl

aus Linz

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. biol. hum. Markus Pfirrmann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Christian Wichmann
PD Dr. med. Oliver J. Stötzer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Michael Lauseker

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2020

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die Wesentliches zur Schaffung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. rer. biol. hum. Michael Lauseker und Herrn PD Dr. rer. biol. hum. Markus Pfirrmann, die mich vom Beginn bis zur Fertigstellung meiner Dissertation stets mit großem Engagement, Geduld und Expertise unterstützt haben.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie, die mich nicht nur im Zuge dieser Dissertation, sondern schon bei der Realisation von ganz vielen Projekten und Plänen in meinem bisherigen Leben auf eine grandiose Art und Weise bestärkt und ermutigt hat.

DANKE!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Zielsetzung der Arbeit.....	6
1.2	Chronisch myeloische Leukämie	7
1.2.1	Definition	7
1.2.2	Pathogenese	7
1.2.3	Krankheitsphasen der CML	8
1.2.4	Epidemiologie.....	9
1.2.5	Therapie	10
1.2.6	Besonderheiten der fortgeschrittenen Krankheitsphasen.....	11
1.2.7	Prognose und Prognosefaktoren der CML.....	13
2	Prognoseforschung in der Medizin.....	15
2.1	Prognoseforschung allgemein	15
2.2	Bedeutung der Prognoseforschung in der Medizin.....	15
2.3	Definition Prognosefaktor.....	15
2.3.1	Prognosefaktor vs. Risikofaktor	15
2.3.2	Prognosefaktor vs. prädiktiver Faktor	16
2.4	Prognosescores.....	16
2.4.1	CML-Prognosescores	16
2.5	Grundlagen der Überlebenszeitanalyse.....	18
2.6	Anwendbarkeit eines Prognosesystems im klinischen Alltag	21
3	Datenbasis und Methodik	23
3.1	Datenbasis	23
3.1.1	EUTOS-Projekt.....	23
3.1.2	„Out-Study“-Register.....	24
3.1.3	„Population-based“-Register	25
3.1.4	Behandlungsplan.....	26
3.1.5	Einschlusskriterien.....	27
3.1.6	Datenerhebung.....	28
3.1.7	Baselinevariablen	28
3.1.8	Zielgröße	28
3.1.9	Finales Patientenkollektiv	29
3.2	Statistische Methoden und Vorgehensweise.....	30
3.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	30

3.2.2	Hauptzielparameter Überlebenszeit.....	30
3.2.3	Stammzelltransplantation.....	30
3.2.4	Validierung der bereits etablierten CML-Scores.....	31
3.2.5	Univariate Analyse potenzieller Prognosefaktoren.....	31
3.2.6	Überprüfung der Modellannahmen	31
3.2.7	Multiple Analyse der Prognoseparameter	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	33
4.1.1	Deskription der Patientencharakteristika.....	33
4.1.2	Korrelation der Baselinevariablen	35
4.2	Hauptzielparameter Überlebenszeit.....	39
4.2.1	Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den beiden Phasen	40
4.3	Stammzelltransplantation.....	41
4.4	Validierung bereits etablierter CML-Scores.....	41
4.5	Univariate Analysen.....	46
4.5.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	46
4.5.2	Univariate Analysen getrennt nach Phase	47
4.5.3	Überprüfung der Modellannahmen	49
4.5.4	Überlebenszeitanalyse kategorisiert nach der peripheren Blastenzahl....	53
4.6	Multiple Analyse der Prognoseparameter	55
4.6.1	Gemeinsame multiple Analyse	55
4.6.2	Multiple Analyse getrennt nach Phase	56
4.6.3	Überprüfung der Modellannahmen	57
5	Diskussion	58
5.1	Interpretation der eigenen Ergebnisse	58
5.1.1	Patientencharakteristika	58
5.1.2	Überlebenszeit.....	59
5.1.3	Validierung bereits etablierter CML-Scores.....	60
5.1.4	Prognosefaktoren	61
5.2	Vergleich mit bisher publizierten Studien	68
5.3	Mögliche Limitationen der vorliegenden Ergebnisse	74
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	75
6	Literaturverzeichnis.....	78
7	Eidesstattliche Versicherung.....	92

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

„It appears to me a most excellent thing for the physician to cultivate Prognosis [...] he will manage the cure best who has foreseen what is to happen from the present state of matters“ [1].

Dieses Zitat von Hippokrates [1] belegt, dass dieser bereits 400 v. Chr. die enorme Bedeutung der Prognoseforschung für das medizinische Handeln erkannt hat. Auch heute noch stellen prognostische Klassifikationssysteme bei der Behandlung von Patienten¹ ein wichtiges Instrument zur Auswahl individualisierter Therapiestrategien dar. Vor allem im Bereich der Onkologie wird oftmals, auf Grundlage unterschiedlich vorhergesagter Krankheitsverläufe, ein auf den einzelnen Patienten abgestimmtes Therapieverfahren angewendet. Speziell für die chronisch myeloische Leukämie (CML) existieren zahlreiche Prognosemodelle, welche die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen klassifizieren. Allen erfolgreich etablierten Prognosescores ist jedoch gemeinsam, dass diese ausschließlich für ein Patientenkollektiv entwickelt wurden, das sich bei Diagnosestellung in der sogenannten chronischen Phase (CP) der CML befand. Studienergebnisse [2] bezüglich der Inzidenz der CML zeigten jedoch, dass sich mehr als 5 % der CML-Patienten bei Diagnosestellung in der sogenannten akzelerierten Phase (AP) oder in der Blastenkrise (BK) befanden. Bisher ist leider nur sehr wenig über prognostische Faktoren dieser speziellen Patientengruppen bekannt, da diese aufgrund ihrer deutlich schlechteren Prognose, gegenüber den CP-Patienten, meist a priori aus Studien ausgeschlossen wurden.

Die vorliegende Arbeit verfolgt daher das Ziel, Prognosefaktoren für Patienten zu identifizieren, die sich bei Diagnosestellung bereits in fortgeschrittener Phase der CML befanden. Dadurch soll es in Zukunft möglich sein, dieses Patientenkollektiv in Gruppen mit unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen einzuteilen, um daraus möglicherweise Schlüsse für optimierte Behandlungsstrategien ziehen zu können.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlechter.

1.2 Chronisch myeloische Leukämie

1.2.1 Definition

Bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) handelt es sich um eine neoplastische myeloproliferative Erkrankung, der eine maligne Entartung der pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks zugrunde liegt. Leitbefunde der CML sind extrem hohe Leukozytenwerte und das Auftreten von unreifen Vorstufen der Myelopoese im peripheren Blut. Diagnostisch wegweisend für die CML sind zudem ein hyperzelluläres Knochenmark und eine erniedrigte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP). Bestätigt wird die Diagnose der CML durch den zytogenetischen Nachweis des CML-typischen Philadelphia (Ph)-Chromosoms und/oder durch molekularbiologische Detektion der BCR-ABL-Translokation [3-5].

Die CML gilt als die erste maligne Erkrankung, die mit einer Chromosomenabweichung in Zusammenhang gebracht wurde. Die daraus resultierende Möglichkeit der Entwicklung und Anwendung von zielgerichteten molekularen Therapieverfahren führte wiederum dazu, dass die CML heutzutage als Modellerkrankung für zahlreiche andere maligne Erkrankungen angesehen wird [3, 6].

1.2.2 Pathogenese

Charakteristisch für die leukämischen Zellen der CML ist das Vorhandensein des Ph-Chromosoms [7], eine reziproke Translokation der distalen Bereiche der Chromosome 9 und 22, t (9;22) (q34;q11) [5, 6]. Durch die Verlagerung des ABL-Gens von Chromosom 9 zur BCR-Genregion des Chromosoms 22 entsteht das BCR-ABL-Fusionsgen, welches in das BCR-ABL-Onkoprotein translatiert wird. Dieses BCR-ABL-Protein ist im Gegensatz zur physiologischen ABL-Kinase hauptsächlich im Zytoplasma lokalisiert und zeigt eine dysregulierte, konstitutive Tyrosinkinaseaktivität. Über multiple Proteininteraktionen aktiviert BCR-ABL zahlreiche Signalwege des Zellzyklus, welche unter anderem in einer gesteigerten Zellproliferation, einer gestörten Zelladhäsion und einer verminderten Apoptosefähigkeit der Zellen resultieren [3, 4, 8]. In Abhängigkeit vom genomischen Bruchpunkt auf dem BCR-Gen entstehen unterschiedliche BCR-ABL-mRNA-Transkripte. Ein Großteil der CML-Patienten weist Bruchpunkte in der „major breakpoint cluster region“ (M-BCR) mit den dazugehörigen b2a2- oder b3a2-mRNA-Transkripten auf. Diese beiden mRNA-Transkripte werden in ein Fusionsprotein mit einem Molekulargewicht von 210 kD (P210) translatiert. Wesentlich seltener kommt es zu „minor-BCR“ (m-BCR)- oder „micro-BCR“ (μ-BCR)-Bruchpunkten und den zugehörigen mRNA-Transkripten „e1a2“ und „e19a2“ [4, 9].

Während die Pathogenese der chronischen Phase der CML mittlerweile weitreichend geklärt werden konnte, bleibt die Ätiologie der Chromosomentranslokation derzeit noch unbekannt. Ein potenzieller Risikofaktor, der bisher mit dem Auftreten der CML in Zusammenhang gebracht werden konnte, stellt die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung dar [3-5, 10].

1.2.3 Krankheitsphasen der CML

Vor Einführung der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Therapie musste der Großteil der CML-Patienten einen dreiphasigen Krankheitsverlauf, von einer initial stabilen chronischen Phase (CP), zur akzelerierten Phase (AP), bis zur meist letal endenden Blastenkrise (BK), durchlaufen [3].

Bereits vor über 50 Jahren wurden Klassifikationssysteme entwickelt, welche die CML in unterschiedliche Krankheitsphasen gliedert [11]. Es werden diesbezüglich immer wieder Novellierungen diskutiert und möglicherweise orientieren sich zukünftige Phasendefinitionen der CML an völlig neuen Parametern, wie z. B. dem Mutationsstatus, der Zytogenetik oder dem Therapieansprechen [12-14].

In internationalen CML-Studien erfolgt die Phasendefinition meist nach den Kriterien des European Leukemia Network (ELN) [15] oder der World Health Organization (WHO) [12, 16] (vgl. Tabelle 1.1). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Klassifikationssystemen besteht darin, dass unterschiedliche Grenzwerte zur Definition der Blastenkrise herangezogen werden. In der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (2016) [12] wird die Blastenkrise durch einen Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut (p. B.) oder Knochenmark (KM) definiert und nach der Klassifikation des ELN (2013) [15] liegt der Grenzwert bei $\geq 30\%$ Blasten im p. B. oder KM.

Zudem wird in den aktuellen ELN-Kriterien [15] dem zytogenetischen Status bei Diagnosestellung keine Bedeutung beigemessen, wohingegen in der WHO-Revision 2016 nun auch das initiale Vorhandensein bestimmter zytogenetischer Aberrationen (siehe Tabelle 1.1) zur Klassifikation der CML in unterschiedliche Krankheitsphasen herangezogen wird.

Tabelle 1.1: Krankheitsphasen der CML nach ELN- und WHO-Kriterien

	ELN-Definition [15]	WHO-Definition [12]
Chronische Phase	Keines der folgenden Kriterien zutreffend.	
Akzelerierte Phase	Mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffend:	
Blasten	15–29 % im p. B. oder KM	10–19 % im p. B. oder KM
Blasten + Promyelozyten	≥ 30 % im p. B. oder KM	-
Basophile	≥ 20 % im p. B.	≥ 20 % im p. B.
Thrombozyten	persistierend < 100 x 10 ⁹ /L (therapieunabhängig)	Persistierend < 100 x 10 ⁹ /L (therapieunabhängig) Persistierend > 1000 x 10 ⁹ /L (trotz Therapie)
Leukozyten	-	Persistierende oder zunehmend > 10 x 10 ⁹ /L (trotz Therapie)
Milz	-	Persistierende oder zunehmende Splenomegalie (trotz Therapie)
Zytogenetik:		
Bei Diagnosestellung	-	„Major Route“-ACA komplexer Karyotyp 3q26.2-Alterationen
Unter Therapie	„Major Route“-ACA ^a	Alle neu aufgetretenen ACA
Blastenkrise	Mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffend:	
Blasten	≥ 30 % im p. B. oder KM	≥ 20 % im p. B. oder KM
Extramedulläre Blasten ^b	Vorhanden	Vorhanden

ELN: European LeukemiaNet, WHO: World Health Organization, p. B.: peripheres Blutbild, KM: Knochenmark, ACA: additional cytogenetic aberrations.

^a „Major Route“-ACA: zusätzliches Ph-Chromosom, Trisomie 19 oder 8, Isochromosom 17q.

^b Ausgenommen Milz.

1.2.4 Epidemiologie

In der Gruppe der Leukämieerkrankungen beträgt der Anteil an CML-Patienten etwa 15–20 %. Männer sind im Verhältnis zu Frauen etwas häufiger betroffen. Die Inzidenz der CML wird auf 1 bis 2 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt [4, 5]. Durch die Einführung der TKI-Therapie konnte die jährliche Mortalität der CML-Patienten enorm gesenkt werden [17-19], was zur Folge hat, dass die Prävalenz der CML, bei

gleichbleibender Inzidenz, vor allem aufgrund der verbesserten Prognose in den nächsten Jahren enorm steigen wird [2, 20].

1.2.5 Therapie

Die Möglichkeit, die CML durch zielgerichtete molekulare Therapieverfahren zu behandeln, hat die Behandlungsstrategien dieser Erkrankung in den letzten Jahren grundlegend revolutioniert [4]. Mit der Entwicklung von Imatinib gelang es erstmals die BCR-ABL-Tyrosinkinase durch kompetitive Hemmung an der ATP-Bindungsstelle zielgerichtet zu inhibieren [21]. Die Überlegenheit von Imatinib gegenüber der bisherigen Standardtherapie (Interferon- α plus Cytarabin) konnte in der IRIS-Studie [22, 23] bestätigt werden. Nach erfolgreicher Etablierung von Imatinib wurden weitere sogenannte Zweitgenerations-TKIs (Nilotinib [24], Dasatinib [25] und Bosutinib [26]) mit dem Ziel eines verbesserten Wirkungsprofils entwickelt. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib wird derzeit für Patienten mit T315I-Mutation empfohlen [27, 28]. Die guten molekularen Ansprechraten, die heutzutage vom Großteil der CML-Patienten unter TKI-Therapie erreicht werden konnten, führten mittlerweile dazu, dass in klinischen Studien, wie z. B. der Stop Imatinib (STIM)-Studie [29] oder der EURO-SKI-Studie [30], für Patienten mit dauerhaft guten molekularen Ansprechraten ein Absetzversuch der TKI-Therapie erprobt wurde. Die Ergebnisse der bisher publizierten Absetzstudien liefern vielversprechende Daten [31]. So konnte z. B. in der multinationalen EURO-SKI-Studie [30] nach 6-monatiger Therapiepause bei 62 % der Patienten noch anhaltende molekulare Remission festgestellt werden. Trotz der Fortschritte in der CML-Therapie muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich diese Behandlungserfolge vor allem auf Patienten beziehen, die sich in chronischer Krankheitsphase befinden [19]. Das Therapiemanagement für Patienten in BK stellt hingegen nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der gegenwärtigen CML-Forschung dar [3, 32]. Hehlmann et al. [33] berichten von fünf Studien [34-38], in denen insgesamt 484 BK-Patienten mit Imatinib behandelt wurden. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug nach Eintritt der BK nur ca. 6,5 bis 10 Monate. Die Therapie der BK-Patienten mit Zweitgenerations-TKIs resultierte in ähnlich schlechten Gesamtüberlebenszeiten (medianes Überleben 8 bis 11 Monate) [39-41]. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass die Einführung der TKI-Therapie die Prognose für Patienten in BK bisher kaum verbessern konnte [19, 32, 42]. Nur in einzelnen Fällen kann eine TKI-Behandlung für dieses Patientenkollektiv dahingehend erfolgreich eingesetzt werden, um eine hämatologische Remission vor geplanter Stammzelltransplantation (SZT) zu erreichen [43]. Die allogene Stammzelltransplantation

(SZT) stellt nach wie vor die bisher einzige kurative Therapiemöglichkeit bei der Behandlung der CML dar. Seit Einführung der TKI-Therapie hat sich die Indikationsstellung der SZT für CP-Patienten jedoch enorm reduziert und wird für dieses Patientenkollektiv derzeit nur noch als Dritt- oder Viertlinientherapie nach TKI-Versagen empfohlen [15, 44, 45]. Für Patienten, die sich in BK befinden, hat die SZT dennoch nach wie vor einen großen Stellenwert im Therapiealgorithmus [32, 42]. Laut derzeit gültigen Leitlinien des ELN [15] sollte eine SZT bei allen BK-Patienten, unabhängig von ihrem Diagnosezeitpunkt, durchgeführt werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation sind jedoch ein geeigneter Spender und ein niedriges transplantationsassoziiertes Mortalitätsrisiko [45]. Vor SZT sollte durch TKI-Therapie, eventuell in Kombination mit einer zytoreduktiven Chemotherapie, eine Remission in CP erreicht werden [15]. Die Behandlungsempfehlungen bezüglich der SZT für AP-Patienten differieren dahingehend, ob eine AP im Therapieverlauf auftritt oder ob die Patienten initial in AP diagnostiziert werden. Für die Letztgenannten wird aufgrund ihres oftmals guten Ansprechens auf TKI-Therapie [46] eine SZT nur bei unzureichenden Therapieerfolgen empfohlen. Tritt die Krankheitstransformation jedoch im Therapieverlauf auf, so sollte, analog zu den Patienten in BK, eine SZT für alle dafür geeigneten Patienten angestrebt werden [15].

1.2.6 Besonderheiten der fortgeschrittenen Krankheitsphasen

Inzidenz der fortgeschrittenen Phasen:

Der Anteil an Patienten, die bereits bei Diagnosestellung Kriterien einer AP oder BK aufweisen, variiert je nach Studie zwischen 3,1 und 14 % [32, 47-52].

Durch Einführung der TKI-Therapie konnte das Auftreten der BK im Therapieverlauf enorm reduziert werden [32, 42]. Saußele und Silver [32] verglichen die Inzidenzraten der BK in den deutschen CML-Studiengruppen von 1983 bis 2011. Während in Studien der Prä-TKI-Ära [53-55] die kumulative 8-Jahres-Inzidenzrate der BK 12–62 % betrug, konnte sie in der deutschen CML-Studie IV [56], durch optimierte TKI-Therapie, auf ca. 5,6 % gesenkt werden.

Symptome und klinische Eigenschaften:

Die chronische Krankheitsphase der CML, die meist asymptomatisch verläuft, kann nach langjährigem stabilem Krankheitsverlauf in die akzelerierte Phase (AP) übergehen. Diese Phase stellt ein Zwischenstadium zwischen chronisch-stabilem Verlauf und der aggressiven Blastenkrise (BK) dar. Diese stellt das finale Stadium der CML dar und gleicht dem Erscheinungsbild und dem klinischen Verlauf einer akuten Leukämie. In ca.

60 % der Fälle handelt es sich um eine myeloische Blastenkrise, mit Anstieg der Myeloblasten und Promyelozyten. Etwa 30 % der BK sind phänotypisch B-lymphoblastisch. Klinische Anzeichen, die als Indizien für das Vorliegen einer BK gewertet werden können, sind unter anderem Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber, Knochenschmerzen, Anämie, erhöhtes Infektionsrisiko oder gesteigerte Blutungsneigung [3, 4, 6, 8, 42].

Pathomechanismus der CML-Progression:

Ein wesentlicher Fokus der zukünftigen CML-Forschung liegt vor allem darauf, die zugrunde liegenden Pathomechanismen der Krankheitstransformation von der anfangs indolenten CP zur BK zu verstehen [3]. Derzeit wird von einem „Multi-Step“-Prozess ausgegangen, in dem BCR-ABL-abhängige und BCR-ABL-unabhängige Faktoren zur Akkumulation von zusätzlichen genetischen [6] und zytogenetischen Veränderungen [57] führen, die durch unterschiedliche Mechanismen eine Krankheitsprogression bewirken [3, 8, 42, 58]. Welche unmittelbare Rolle das BCR-ABL-Protein in diesem Prozess spielt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Aktuelle Konzepte zur Krankheitsprogression erachten eine erhöhte BCR-ABL-Aktivität vor allem als Schlüsselfaktor in der Entstehung einer genetischen Instabilität der Zellen [6]. Diese genetische Instabilität der transformierten Zellen manifestiert sich unter anderem dadurch, dass bei bis zu 80 % [57, 59] aller BK-Patienten neben dem Ph-Chromosom zusätzliche zytogenetische Aberrationen (ACA: additional cytogenetic aberrations) diagnostiziert werden konnten. Neben den zytogenetischen Aberrationen wurden in den letzten Jahren auch auf molekularbiologischer Ebene zahlreiche Veränderungen mit der Krankheitsprogression der CML in Zusammenhang gebracht [6, 8]. Grossmann et al. [60] untersuchten in ihrer Studie 39 Patienten in BK auf genetische Veränderungen in 12 unterschiedlichen Genlokalisationen und konnten bei 76 % der Patienten mindestens eine Mutation feststellen. Die Zahl der Mutationen, die mit der CML-Progression in Verbindung gebracht werden, steigt in den letzten Jahren aufgrund der verbesserten molekularbiologischen Untersuchungsmöglichkeiten stetig an [3]. Tabelle 1.2 soll daher nur einen Überblick über mögliche Mechanismen der Krankheitstransformation und den damit verbundenen molekulargenetischen Veränderungen vermitteln. Für detaillierte Ausführungen der einzelnen molekulargenetischen Prozesse verweise ich hiermit ausdrücklich auf die Sekundärliteratur.

Tabelle 1.2: Eigenschaften der CML-Krankheitsprogression (mod. nach [3, 6, 8, 58])

Eigenschaft der Krankheitsprogression	Involvierte molekulare Mechanismen
Differenzierungsstopp	C/EBP α und hnRNP-E2 [61-64], AML1/EVI1 [65], NUP98/HOXA9 [66, 67]
Genetische Instabilität	
Direkte DNA-Schädigung	BCR-ABL induzierte ROS ^a -Bildung [68, 69]
Inaktivierung von DNA-Kontrollgenen	ATR [70, 71], BRCA1 [72, 73]
Insuffiziente DNA-Reparaturmechanismen	DNA-Pkcs [74-76], RAD51 [69, 77, 78]
Telomerverkürzung	TERT [79-82]
Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen	PP2A [83], p53 ^b [84-87], p16/ARF ^c [88-90] RB1 [84, 91-93]
Aktivierung von Protoonkogenen	MYC [94-96], ADAR1 [97, 98], SIRT1 [99, 100]

^aROS: reactive oxygen species.

^bp53: Mutation v. a. bei myeloischem Phänotyp.

^cp16/ARF: Mutation v. a. bei lymphatischem Phänotyp.

Zusammenfassend lässt sich über die Krankheitsprogression der CML feststellen, dass es sich hierbei um einen komplexen Prozess handelt und es noch fraglich ist, wie viele Mutationsschritte schlussendlich nötig sind, um die finale Transformation zu bewirken [6]. Es bleibt zu hoffen, dass in naher Zukunft, z. B. mittels Genexpressionsprofilen [101-104], weitere molekulare Mechanismen detektiert werden, die mit Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen [6]. Vielleicht könnten so Gene bzw. Proteine identifiziert werden, die ähnlich wie das BCR-ABL-Protein zielgerichtet molekular beeinflussbar sind [6, 60].

1.2.7 Prognose und Prognosefaktoren der CML

Das Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Pathogenese der CML und die daraufhin folgende Etablierung der TKI-Therapie ermöglichten es, dass die CML von einer malignen Erkrankung, die beinahe immer zum Tod führte [105], zu einer meist gut therapierbaren Krankheit geworden ist [106]. Für CML-Patienten, die heutzutage in CP diagnostiziert werden, entspricht unter optimalen Therapiebedingungen die Lebenserwartung annähernd der der Allgemeinbevölkerung [50, 107].

Die Prognose für CML-Patienten, die sich bereits in fortgeschrittener Krankheitsphase befinden, muss jedoch gesondert betrachtet werden.

Im Vergleich zu einem medianen Überleben von weniger als 18 Monaten für AP-Patienten in der Prä-TKI-Ära [108], berichteten Palandri et al. [109] für mit Imatinib behandelte AP-Patienten von einer medianen Überlebenszeit von 37 Monaten. Bezüglich Patienten, die initial in AP diagnostiziert wurden, stellten Ohanian et al. [46] in ihrer Studie fest, dass dieses Patientenkollektiv besonders gut auf die TKI-Therapie ansprach. Die 3-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit dieser Patienten belief sich auf 87 % (Imatinib) bzw. 95 % (Dasatinib oder Nilotinib). Wie bereits in Abschnitt 1.2.5 erläutert, ist die Prognose für BK-Patienten mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 12 Monaten, trotz TKI-Therapie, nach wie vor äußerst schlecht [33].

Prognosefaktoren:

Da der Krankheitsverlauf der CML-Patienten individuell stark variiert, wurde schon früh in der CML-Forschung damit begonnen, Faktoren zu detektieren, die im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf und dem Überleben der CML-Patienten stehen [108]. Anhand unterschiedlicher Patientencharakteristika, bei denen es sich meist um einfach erhebbare klinische und hämatologische Parameter handelte, wurden mehrere CML-Prognosescores [110-112] entwickelt. Diese speziell für die CML entwickelten Klassifikationssysteme werden im nächsten Kapitel näher erläutert (siehe Abschnitt 2.4.1). In letzter Zeit gewinnen jedoch auch zunehmend zytogenetische [14] und molekulargenetische Veränderungen bei Diagnosestellung [113-116] für die Prognoseeinschätzung von CML-Patienten an Bedeutung. Deren tatsächliches prognostisches Potenzial und vor allem deren Anwendbarkeit im klinischen Alltag muss jedoch noch in zukünftigen Studien validiert werden [117]. Neben den Prognoseparametern, die bereits bei Diagnosestellung erhoben werden, die sogenannten „Baselineprognosefaktoren“, nehmen mittlerweile auch die zytogenetischen und molekularen Ansprechraten im Therapieverlauf einen bedeutenden Stellenwert in der Prognosevorhersage der CML-Patienten ein [118]. Diese zeitabhängigen Prognosefaktoren werden als wichtige Kriterien für etwaige Therapiemodifikationen und Monitorintervalle angesehen [15]. So konnte z. B. die deutsche CML-Studie IV [119] zeigen, dass die molekularen Ansprechraten (BCR-ABL-Expression $\leq 10\%$) nach dreimonatiger Therapie ein äußerst wichtiger Indikator für die Prognose der CML darstellen [15, 119].

2 Prognoseforschung in der Medizin

2.1 Prognoseforschung allgemein

Prognose bedeutet ganz allgemein betrachtet Vorhersage. So können z. B. Prognosen über das Wetter oder über ökonomische Trends gestellt werden. Im medizinischen Kontext wird unter Prognose die Vorhersage des zukünftigen Verlaufs und der Heilungsaussicht einer Erkrankung verstanden. Ziel der Prognoseforschung in der Medizin ist es, Faktoren zu identifizieren, die mit der Prognose einer Erkrankung in Zusammenhang stehen, um damit den Krankheitsverlauf eines Patienten anhand seiner individuellen Ausprägung dieser Prognosefaktoren präziser vorhersagen zu können [120-123].

2.2 Bedeutung der Prognoseforschung in der Medizin

Neben der Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufs beinhaltet die Prognoseforschung laut Altman [122] unter anderem folgende weitere wichtige Aufgabenstellungen:

- Unterstützung klinischer Entscheidungen bezüglich Therapiewahl und Patientenberatung.
- Erkenntnisgewinn des allgemeinen Krankheitsverlaufes.
- Hilfestellung bei der Planung und Analyse von klinischen Studien.
- Definitionen von unterschiedlichen Risikogruppen basierend auf Prognosen.
- Vereinfachung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Studien.

2.3 Definition Prognosefaktor

Ein Prognosefaktor bezeichnet in der Prognoseforschung ein Patientencharakteristikum, das bei Diagnosestellung erhoben wird und eine Subgruppe von Patienten identifiziert, deren Krankheit einen anderen Verlauf nimmt als bei denjenigen Patienten, die das Charakteristikum nicht aufweisen [124].

2.3.1 Prognosefaktor vs. Risikofaktor

Im klinischen Alltag wird oftmals keine klare Trennung zwischen den Definitionen eines Prognosefaktors und eines Risikofaktors getroffen. Prognosefaktoren beziehen sich jedoch auf einen gänzlich anderen Abschnitt des Krankheitsverlaufes als Risikofaktoren. Im Falle einer Studie zu prognostischen Fragestellungen werden Patienten analysiert, die bereits an einer bestimmten Erkrankung leiden. Im Gegensatz dazu befassen sich

Studien zu Risikofaktoren mit gesunden Patienten, die dahingehend untersucht werden, ob ein bestimmtes Ereignis, z. B. eine Erkrankung, eintritt oder nicht [120].

2.3.2 Prognosefaktor vs. prädiktiver Faktor

Neben den Risikofaktoren gilt es auch die sogenannten prädiktiven Faktoren von den Prognosefaktoren abzugrenzen. Ein prädiktiver Faktor ist ein Patientencharakteristikum, das eine Subgruppe von Patienten differenziert, deren Krankheit durch eine bestimmte Behandlung einen anderen Verlauf nimmt als bei denjenigen Patienten, die dieses Charakteristikum nicht aufweisen. Das Vorhandensein eines prädiktiven Markers kann oftmals zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, ob eine bestimmte Therapie für den jeweiligen Patienten geeignet ist oder nicht [124]. Ein bekanntes Beispiel eines prädiktiven Markers in der Onkologie ist z. B. der HER2-Rezeptorstatus beim Mammakarzinom, der über die potenzielle Wirksamkeit einer Antikörpertherapie (z. B. Trastuzumab) entscheidet [125].

2.4 Prognosescores

Eine Kombination aus mehreren Variablen besitzt meist eine größere prognostische Aussagekraft als einzelne Patienteneigenschaften. Mehrere klinische Parameter können z. B. in einer multiplen Cox-Regression (siehe Abschnitt 2.5.1) bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung gemeinsam analysiert werden [126].

Zur Klassifikation von CML-Patienten in Risikogruppen stehen unterschiedliche Scores zur Verfügung, welche im nächsten Abschnitt näher erläutert werden.

2.4.1 CML-Prognosescores

Sokal-Score:

Der Sokal-Score [110] wurde 1984 von Sokal et al. anhand von 678 Patienten, die zwischen 1962 und 1981 mit CML diagnostiziert wurden, entwickelt. Der Großteil dieser Patienten erhielt eine busulfanbasierte Chemotherapie. Der Sokal-Score setzt sich aus insgesamt vier unterschiedlichen Parametern zusammen und unterteilt die Patienten in drei Risikogruppen (vgl. Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: CML-Prognosescores (mod. nach[127])

Score	Formel	Risikogruppen
Sokal-Score [110]	$= \exp(0,0116 \times (\text{Alter [in Jahren]} - 43,4))$ $+ 0,0345 \times (\text{Milzvergrößerung [in cm]}^a - 7,51)$ $+ 0,188 \times (\text{Thrombozytenzahl [in } 10^9/\text{L}]/700)^2 - 0,563)$ $+ 0,0887 \times (\text{Blasten [\% im p. B.]} - 2,10)$	niedriges Risiko: < 0,80 mittleres Risiko: $\geq 0,80$ und $\leq 1,20$ hohes Risiko: > 1,20
Euro-Score [111]	$= 0,6666 \times \text{Alter [0 für Alter < 50 Jahre; sonst 1]}$ $+ 0,0420 \times \text{Milzgröße [in cm]}^a$ $+ 0,0584 \times \text{Blasten [\% im p. B.]}$ $+ 0,0413 \times \text{Eosinophile [\% im p. B.]}$ $+ 0,2039 \times \text{Basophile [0 für Basophile < 3 \% [\% im p. B.]; sonst 1]}$ $+ 1,0956 \times \text{Thrombozytenzahl [0 für Thrombozytenzahl [in } 10^9/\text{L}] < 1.500 \text{ L; sonst 1}] \times 1.000}$	niedriges Risiko: ≤ 780 mittleres Risiko: > 780 und ≤ 1.480 hohes Risiko: > 1.480
EUTOS-Score [112]	$= 7 \times \text{Basophile [\% im p. B.]}$ $+ 4 \times \text{Milzgröße [in cm]}^a$	niedriges Risiko: ≤ 87 hohes Risiko: > 87
ELTS-Score [17]	$= 0,0025 \times (\text{Alter}/10)^3$ $+ 0,0615 \times \text{Milzgröße [in cm]}^a$ $+ 0,1052 \times \text{Blasten (\% im p. B.)}$ $+ 0,4104 \times (\text{Thrombozyten}/1000)^{-0,5}$	niedriges Risiko: $\leq 1,5680$ mittleres Risiko: > 1,5680 und $\leq 2,2185$ hohes Risiko: > 2,2185

p. B.: peripheres Blutbild.

^a Milzvergrößerung gemessen in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen.

Euro-Score:

Hasford et al. [111] publizierten 1998 den sogenannten Euro-Score. Die Berechnung der Regressionskoeffizienten erfolgte anhand von 908 CML-Patienten, die zwischen 1983 und 1994 diagnostiziert und mit Interferon- α behandelt wurden. Der Euro-Score basiert auf sechs verschiedenen Patientencharakteristika und kategorisiert die Patienten ebenfalls in drei Risikogruppen (vgl. Tabelle 2.1).

EUTOS-Score:

Wie bereits in Abschnitt 1.2.7 erläutert, führte die Einführung der TKI-Therapie zur enormen Verbesserung der Prognose von CML-Patienten, die in CP diagnostiziert wurden. Um nun ein Prognosesystem für TKI-behandelte Patienten zu etablieren, entwickelten Hasford et al.

2011 den sogenannten European Treatment and Outcome Study (EUTOS)-Score [112]. Zielgröße des EUTOS-Scores war jedoch nicht, wie beim Sokal- und Euro-Score, das Gesamtüberleben, sondern das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission² nach 18-monatiger Therapie. Der EUTOS-Score differenziert die CML-Patienten in zwei Risikogruppen. Zur Berechnung dieses Scores werden der Anteil an Basophilen im peripheren Blut und die Milzgröße herangezogen (vgl. Tabelle 2.1).

ELTS-Score:

Im Jahr 2016 entwickelten Pfirrmann et al. den EUTOS long-term survival (ELTS)-Score [17]. Anhand von 2.205 mit Imatinib behandelten Patienten wurde mittels Fine-Gray-Modell analysiert, welche Patientencharakteristika mit einem höheren Risiko an CML-bedingter Todesursache zu versterben assoziiert sind. Der ELTS-Score kategorisiert die Patienten ebenfalls in drei unterschiedliche Risikogruppen (vgl. Tabelle 2.1).

2.5 Grundlagen der Überlebenszeitanalyse

Die Prognoseforschung beschäftigt sich vorrangig mit der Analyse von Zeitdauern, z. B. der Zeit von der Diagnose einer Erkrankung bis zum Tod des Patienten. Die Daten von Prognosestudien werden aber in der Regel ausgewertet, bevor alle Patienten das interessierende Ereignis erfahren haben. Wird z. B., wie in der vorliegenden Arbeit, die Zeit von der CML-Diagnose bis zum Tod analysiert, dann kann es zum einen vorkommen, dass für manche Patienten keine Follow-up-Daten mehr zur Verfügung stehen, und zum anderen, dass der Patient zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses noch am Leben ist. In beiden dieser Fälle ist nur bekannt, bis zu welchem Zeitpunkt das Ereignis, z. B. der Tod, noch nicht eingetreten ist. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von sogenannten zensierten Daten. Die Zielgröße bei der Analyse von Überlebenszeiten besteht also folglich aus zwei Komponenten: zum einen aus der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses und zum anderen aus einer binären Variablen, die angibt, ob das Ereignis tatsächlich stattgefunden hat oder nicht. Für die Analyse von Überlebenszeitdaten ist es nun von großer Relevanz, dass bei deren Auswertung auch die zensierten Daten mitberücksichtigt werden. Die Beschreibung der Überlebensdaten erfolgt in der Statistik üblicherweise mit der Überlebensfunktion oder der Hazardfunktion [124].

² Komplette zytogenetische Remission: keine Ph-Chromosom-positiven Metaphasen nachweisbar.

Überlebensfunktion:

Die Überlebensfunktion $S(t)$ gibt für jeden Zeitpunkt $t \geq 0$ die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient diesen Zeitpunkt überlebt. Um aus vorliegenden Patientendaten eine Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhalten, kann der nichtparametrische Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen werden [128]. Diese Methode wurde 1958 von den Biostatistikern Edward M. Kaplan und Paul Meier entwickelt und berücksichtigt in der Analyse auch die zensierten Daten. Die Überlebensfunktion kann durch den Kaplan-Meier-Schätzer für jeden Zeitpunkt $t_i (i = 1, \dots, n)$ geschätzt werden und ist folgendermaßen definiert:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right), \quad (2.1)$$

wobei d_i die Anzahl der unzensierten Ereignisse zum Zeitpunkt t_i und n_i die Anzahl der Patienten darstellt, die unmittelbar vor t_i noch unter Risiko standen [124, 129, 130].

Hazardfunktion:

Neben dem Kaplan-Meier-Schätzer kann die Ereigniszeitanalyse auch mittels Hazardfunktion erfolgen. Die Hazardfunktion $h(t)$, auch Ausfallrate genannt, beschreibt die Rate, mit der ein Zustandswechsel (z. B. Tod) in einem kurzen Zeitintervall nach t eintritt, unter der Voraussetzung, dass bis zum Zeitpunkt t noch kein Zustandswechsel stattgefunden hat. Die Hazardfunktion ist folgendermaßen definiert:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t \mid t \geq T)}{\Delta t}, \quad (2.2)$$

wobei T den Zeitpunkt des Zustandswechsels bezeichnet [124, 130].

Das Cox-Modell

Der britische Statistiker David Cox veröffentlichte 1972 [131] eine Methode, die es ermöglicht, den Einfluss mehrerer Variablen auf eine Zielgröße in einem gemeinsamen Modell zu analysieren [120]. Grundlage des Cox-Modells ist die Hazardfunktion (vgl.

Formel 2.2), die in Abhängigkeit der prognostischen Faktoren betrachtet wird. Die Hazardfunktion ist im Cox-Modell für den Patienten i folgendermaßen definiert:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp \left\{ \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right\}, \quad (2.3)$$

wobei $h_0(t)$ die Baselinehazardfunktion bezeichnet, x_{ij} die beobachtete Merkmalsausprägung der unabhängigen Kovariablen X_j , $j = 1, 2, \dots, p$ darstellt, β_j den zu schätzenden Regressionskoeffizienten kennzeichnet, dessen Werte die Art und die Stärke des Einflusses der Kovariablen X_j auf die Ereigniszeit repräsentiert [132, 133].

Modellannahmen in der Cox-Regression

Proportionale Hazardfunktionen:

Die Grundvoraussetzung für die Gültigkeit des Cox-Modells liegt in der Annahme von proportionalen Hazardfunktionen (PH-Annahme). Diese Modellvoraussetzung wird besonders deutlich ersichtlich, wenn man die sogenannte Hazard-Ratio (HR) betrachtet. Die HR bezeichnet den Quotienten zweier Hazardfunktionen und kann für Individuen A und B mit den p Kovariablenwerten X_{Aj} bzw. X_{Bj} folgendermaßen definiert werden:

$$HR = \frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \exp \left\{ \sum_{i=1}^p \beta_i (X_{Aj} - X_{Bj}) \right\}. \quad (2.4)$$

Die zeitabhängige Baselinehazardfunktion $h_0(t)$ kürzt sich heraus, was bedeutet, dass im Cox-Modell die Annahme getroffen wird, dass das Verhältnis der Hazardfunktionen über die Zeit hinweg konstant bleibt. Der Einfluss der einzelnen Prognosefaktoren muss daher über die gesamte Beobachtungszeit gleichmäßig ausgeprägt sein [130, 132, 133].

Linearitätsannahme:

Für metrische Variablen wird im Cox-Modell zudem die Annahme vorausgesetzt, dass eine lineare Abhängigkeit zwischen der logarithmierten HR und den Kovariablen besteht. Eine Variablenerhöhung um eine Einheit muss demnach über den gesamten Wertebereich der Variable zur selben Änderung der logarithmierten HR führen. Diese Voraussetzung wird in der vorliegenden Arbeit als Linearitätsannahme bezeichnet und wurde analog zur PH-Annahme für alle metrischen Variablen überprüft [124, 130, 132].

Muss die Linearitätsannahme für eine Variable verworfen werden, so sollte eine Variablentransformation (z. B. Logarithmierung) oder eine Kategorisierung der Variable erfolgen. Häufig angewandte Methoden zur Kategorisierung von metrischen Variablen stellen z. B. die „Minimal p-value“-Methode [130, 134] oder die Analyse mit CART (classification and regression trees) [135] dar.

Multiple Analyse

Ziel der multiplen Analyse ist es, aus einer Vielzahl von potenziellen Prognosevariablen ein möglichst simples Modell zu entwickeln, das jedoch alle wichtigen Variablen enthält, die unabhängig voneinander einen Einfluss auf die Zielgröße zeigen. Für die Entscheidungsfindung, welche Variablen schlussendlich das multiple Modell bilden, stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Häufig angewandte Methoden zur Identifikation des bestmöglichen Modells sind schrittweise Selektionsverfahren. Diese basieren meist auf mehreren Testsequenzen, in denen entschieden wird, ob eine Variable hinzugefügt, beibehalten oder entfernt werden soll. Dabei existieren unterschiedliche Kriterien, nach denen dieses Ausschlussverfahren erfolgt. In Statistikprogrammen wird hierfür oftmals ein a priori festgelegtes Signifikanzniveau der statistischen Tests als Entscheidungskriterium herangezogen [121, 136]. Eine weitere Option, die zur Modellentwicklung herangezogen werden kann, stellt das Akaike-Informationskriterium [137] dar. Durch dieses Verfahren wird versucht, einen Kompromiss zwischen einer hohen Anpassungsgüte des Modells und einem nicht zu komplexen Modell einzugehen [138]. Bezüglich der Aufnahme mehrerer Prognosevariablen in ein gemeinsames Modell muss außerdem beachtet werden, dass das multiple Regressionsmodell eine ausreichende Power gewährleistet. Ein Verhältnis von 10 Events pro zu untersuchender Variable scheint hierbei laut Peduzzi et al. [139] eine vertretbare Relation zu sein.

2.6 Anwendbarkeit eines Prognosesystems im klinischen Alltag

Jährlich werden zahlreiche Prognosemodelle publiziert, von denen jedoch nur wenige tatsächlich zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen werden. Neben Ausnahmen, wie z. B. der Glasgow Coma Scale [140] oder dem Apgar Score [141], gründen Ärzte ihre Prognosevorhersagen und Therapieentscheidungen oftmals bevorzugt auf ihren eigenen klinischen Erfahrungen als auf komplexen mathematischen Prognosesystemen [142]. Folgende Faktoren können laut Wyatt und Altman [142] für die geringe klinische Applikation von Prognosesystemen im klinischen Alltag verantwortlich gemacht werden: fehlende klinische Glaubwürdigkeit, Mangel an Genauigkeit, keine

Allgemeingültigkeit und geringe klinische Effektivität. Wyatt und Altman [142] schlagen bezüglich der obengenannten Punkte Kriterien vor, welche beachtet werden sollten, um ein Prognosesystem im klinischen Setting erfolgreich zu etablieren: Die klinische Glaubwürdigkeit eines Prognosesystems sollte z. B. sichergestellt werden, indem die Prognosevariablen einfach und zuverlässig erhebbar sind und die Berechnung des Prognosemodells nicht zu viel Zeit in Anspruch nimmt. Um den Aspekt der fehlenden Genauigkeit zu berücksichtigen, muss das Prognosesystem dem Arzt mindestens so präzise Ergebnisse liefern, wie sie der Arzt auch ohne Modellanwendung erhalten würde. Eine hohe Richtigkeit des Modells manifestiert sich unter anderem in einer geringen Anzahl an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen. Um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, sollte die Validierung des Datensatzes an einer örtlich und zeitlich unabhängigen Stichprobe stattfinden. Analog zu Medikamentenstudien sollten auch für Prognosestudien sogenannte konfirmatorische Studien zur Bestätigung des Nutzens im klinischen Alltag durchgeführt werden.

Im Zuge meines PJ-Tertials auf einer hämatonkologischen Station war es mir möglich, meine eigenen Erfahrungen bezüglich der praktischen Umsetzung von Prognosescores zu sammeln. Ich kann daher die von Wyatt und Altman [142] geforderte Simplizität der Berechnung und Erhebung von Prognosescores nur bekräftigen. Viele Patienten fordern unmittelbar nach ihrer Diagnosestellung vom behandelnden Arzt eine rasche Prognoseeinschätzung ihrer Erkrankung ein. Im klinischen Alltag ist es dann äußerst hilfreich, wenn die Parameter, die zur Berechnung von Prognosescores herangezogen werden, auf einfach und vor allem schnell erhebbaren klinischen und hämatologischen Daten basieren. Dadurch ist es möglich den Patienten, anhand seiner Risikogruppenzugehörigkeit der jeweiligen Scores, innerhalb kürzester Zeit darüber zu informieren, welche weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen nun höchstwahrscheinlich folgen werden. Ich kann daher dem Statement von Altman und Royston [143] voll und ganz zustimmen, das besagt:

„Usefulness is determined by how well a model works in practice, not by how many zeros there are in the associated P-values.“

Es gilt jedoch an dieser Stelle anzumerken, dass im weiteren Diagnoseprozess diese initiale Prognoseeinschätzung noch unbedingt durch die etwas zeitaufwändigeren und komplexeren Befunde, wie z. B. der Molekularbiologie ergänzt und präzisiert werden sollten.

3 Datenbasis und Methodik

3.1 Datenbasis

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus zwei unterschiedlichen Registern des European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS)-Projektes [112]. Das sogenannte „Out-Study“-Register [117] beinhaltet Patienten aus verschiedenen europäischen Ländern, die nicht an klinischen Studien teilgenommen haben. Im „Population-based“-Register [2] wurden CML-Patienten aus ausgewählten Regionen im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung eingeschlossen. Die Patientenrekrutierung erfolgte für das „Out-Study“-Register [117] von 2002 bis 2006 und fand für das „Population-based“-Register [2, 50] von 2008 bis 2012 statt. Im folgenden Abschnitt werden die Datenstruktur und die Hauptziele der beiden Studienregister näher vorgestellt.

3.1.1 EUTOS-Projekt

Das European Leukemia Net (ELN) [144] wurde 2002 gegründet, um zahlreiche europäische Institutionen und Studien, die sich mit malignen hämatologischen Erkrankungen auseinandersetzen, miteinander zu verlinken. Ein wesentliches Ziel dieser internationalen Kooperation bestand in der Optimierung des Krankheitsmanagements von CML-Patienten. Das ELN umfasst über 170 Studienzentren mit mehr als 1.000 Forschungsmitarbeitern [50, 144]. Um europaweit möglichst viele CML-Patienten in einem gemeinsamen Register zu vereinen, erfolgte im Juni 2007 durch eine Zusammenarbeit des ELN mit dem Pharmakonzern Novartis die Gründung des EUTOS-Projektes. Diese Kooperation zwischen Wissenschaft und Pharmaindustrie sollte neue klinische und epidemiologische Erkenntnisse bezüglich der CML hervorbringen [2, 50]. Das EUTOS-Projekt besteht aus drei unterschiedlichen Registern: das „In-Study“-Register [112], das „Out-Study“-Register [117] und das „Population-based“-Register [2, 50]. Das sogenannte „In-Study“-Register [112] umfasste Daten von Patienten, die Teil von klinischen Studien mit klar definierten Studienprotokollen und Ein- und Ausschlusskriterien waren. Das „Out-Study“-Register [117] und das „Population-based“-Register [2, 50] hingegen verfolgten das Ziel, die Charakteristika und Überlebenszeiten von CML-Patienten außerhalb von klinischen Studien zu analysieren, um möglichst realitätsgetreue Ergebnisse zu erhalten [145].

3.1.2 „Out-Study“-Register

Das „Out-Study“-Register wurde u. a. zur Validierung des EUTOS-Score eingesetzt [117]. Das „Out-Study“-Register umfasst 1.545 Patienten. Darunter wurden insgesamt 1.288 dieser Patienten in chronischer Krankheitsphase diagnostiziert. Bei 106 Patienten des „Out-Study“-Registers erfolgte die Diagnosestellung in fortgeschrittener Krankheitsphase. Die Patientendaten dieses Registers stammten aus einem krankenhausbasierten Register in Madrid, dem nationalen polnischen Register, zwei russischen Registern (Moskau und St. Petersburg), einem Register aus Rumänien und zwei tschechischen Registern (mit 96 Patienten aus der Slowakei) [117] (vgl. Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Regionen des „Out-Study“-Registers und Anteil der Patienten in AP oder BK bei Diagnose

Regionen	Diagnosestellung in CP	Diagnosestellung in AP oder BK
Madrid	193	17
Polen	281	22
Russland (Moskau, St. Petersburg)	493	51
Tschechien und Slowakei	309	16
Rumänien	12	0
Summe	1.288	106

AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise.

Studienergebnisse:

Zur Validierung des EUTOS-Scores wurden nur diejenigen Patienten herangezogen, die sich bei Diagnosestellung in CP befanden (die Anwendung des EUTOS-Scores für Patienten, die in AP oder BK diagnostiziert wurden, erfolgte in der vorliegenden Arbeit). Ein Vergleich der Baselinecharakteristika zwischen den „Out-Study“- und den „In-Study“-Patienten zeigte, außer in Bezug auf das mediane Alter („In-Study“ 49 Jahre vs. „Out-Study“: 52 Jahre), großteils übereinstimmende Werte. Bei den „Out-Study“-Patienten der EUTOS-Hochrisikogruppe konnten nach 18-monatiger Therapie signifikant niedrigere kumulative Inzidenzraten an kompletten zytogenetischen Remissionen³ festgestellt werden als bei den Patienten der EUTOS-Niedrigrisikogruppe (67,6 % vs. 84,4 %).

³ Komplette zytogenetische Remission: keine Ph-Chromosom-positiven Metaphasen nachweisbar.

Der EUTOS-Score besaß demnach auch für die Patienten des „Out-Study“-Registers eine prognostische Aussagekraft [117].

3.1.3 „Population-based“-Register

Ein wesentliches Ziel, das der Initiierung des „Population-based“-Registers zugrunde lag, bestand im Informationsgewinn bezüglich der aktuellen Inzidenz- und Prävalenzraten der CML [2]. Die einzige Bedingung, die die Aufnahme ins Studienprotokoll des „Population-based“-Registers voraussetzte, war ein Alter ≥ 18 Jahre. Das Studienprotokoll war rein beobachtend. Aufgrund von logistischen und finanziellen Ressourcen erfassten kleinere Länder, mit weniger als 10 Millionen Einwohnern, alle neu aufgetretenen CML-Fälle im gesamten Land, während größere Länder ihre Registration auf ein oder mehrere Gebiete mit weniger als 10 Millionen Einwohnern beschränkten [2] (vgl. Tabelle 3.2). Im populationsbasierten Register wurden insgesamt 2.904 Patienten mit Ph-Chromosom-positiver CML registriert. Von den insgesamt 2.904 Patienten befanden sich 2.638 (90,8 %) in CP, 125 (4,3 %) in AP, 63 (2,2 %) in BK und 78 (2,7 %) in unbekannter Phase [50] (vgl. Tabelle 3.2).

Studienergebnisse:

Im „Population-based“-Register zeigte sich ein deutlicher altersabhängiger Anstieg der Inzidenz der CML. So belief sich die Anzahl der Neuerkrankungen auf 0,39 pro 100.000 Einwohner und Jahr bei den 20- bis 29-Jährigen und stieg auf 1,52 in der Population der über 70-Jährigen an [2]. Zudem wurde analysiert, ob zwischen der populationsbasierten Kohorte und den klinischen Studien große Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika und der Überlebenswahrscheinlichkeiten bestanden. Eine bemerkenswerte Differenz zeigte sich hier ebenfalls vor allem in der Altersverteilung. Verglichen mit einem medianen Alter von 46 bis 51 Jahren in klinischen Studien [22, 24, 25], lag das mediane Alter der Patienten des „Population-based“-Registers [50] mit 55 Jahren deutlich höher. Ein Vergleich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten der „Out-Study“-Patienten mit den Daten von Patienten aus Medikamentenstudien zeigte für erstgenannte etwas niedrigere bis gleich gute Ergebnisse. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit⁴ der Patienten des „Population-based“-Registers zu den Zeiten 12, 24 und 36 Monaten belief sich auf 95 %, 92 % und 88 % [50].

⁴Als Progression wurde eine AP, BK oder der Tod definiert.

Tabelle 3.2: Länder des „Population-based“-Registers und Anteil der Patienten in AP oder BK bei Diagnose

Regionen	CML-Fälle gesamt	Diagnosestellung in AP oder BK
Österreich	55	3
Kroatien	126	12
Zypern	9	2
Tschechische Republik	311	22
Estland	32	3
Finnland	38	5
Frankreich	49	1
Deutschland	140	9
Italien	357	24
Lettland	42	2
Litauen	81	8
Niederlande	179	8
Polen	230	16
Russland	340	25
Serbien	97	5
Slowakei	147	15
Slowenien	44	0
Spanien	249	7
Schweden	265	19
United Kingdom	113	2
Summe	2.904	188

CML: chronisch myeloische Leukämie, AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise.

3.1.4 Behandlungsplan

Die Aufnahme in das „Out-Study“-Register setzte eine Imatinib-Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung voraus [117], während das Studienprotokoll des „Population-based“-Registers kein bestimmtes Therapieschema als Einschlusskriterium vorgab. Von den 2.638 Patienten des „Population-based“-Registers, die in CP diagnostiziert wurden, konnten von 2.212 Patienten Behandlungsdaten ausgewertet

werden [50]. Davon erhielten 97 % der Patienten eine TKI-Behandlung als Erstlinientherapie [50] (vgl. Tabelle 3.3). Bezüglich der 188 Patienten, die sich bei Diagnosestellung in fortgeschrittener Krankheitsphase befanden, lagen von 158 (84 %) Patienten Daten bezüglich ihrer Erstlinienbehandlung vor. Davon erhielten acht Patienten (5 %) eine Hydroxyurea-Monotherapie. Alle anderen Patienten erhielten eine TKI-basierte Therapie. Bei 95 Patienten (60 %) erfolgte eine TKI-Kombinationstherapie mit Hydroxyurea (vgl. Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Erstlinientherapie der Patienten des „Population-based“-Registers

	Patienten in CP n (%)	Patienten in AP oder BK n (%)
Behandlungsdaten verfügbar	2.212 (94)	158 (84)
TKI-Behandlung gesamt	2.152 (97)	150 (95)
TKI-Monotherapie	803 (39)	55 (40)
TKI + Hydroxyurea	1.349 (61)	95 (60)
Hydroxyurea alleine	60 (3)	8 (5)

CP: chronische Phase, AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit, TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren.

3.1.5 Einschlusskriterien

Zur Prognosefaktoranalyse der vorliegenden Arbeit wurden diejenigen Patientendaten des „Out-Study“- und des „Population-based“-Registers herangezogen, welche sich bei Diagnosestellung in fortgeschrittener Krankheitsphase befanden. Die Phasendefinition erfolgte nach den Kriterien des ELN [15] (vgl. Tabelle 1.1).

Folgende Kriterien mussten die Patienten zusätzlich erfüllen, um in die Analyse der vorliegenden Arbeit eingeschlossen zu werden:

- Diagnosestellung in fortgeschrittener Krankheitsphase (AP oder BK)
- Patientenalter: mindestens 18 Jahre
- Ph-Chromosom positive und/oder BCR-ABL positive CML
- Blutparameter vor Behandlungsbeginn erhoben

3.1.6 Datenerhebung

Zur Datenaktualisierung der nach Abschnitt 3.1.6 geeigneten Patienten erfolgte eine Kontaktaufnahme der Ansprechpersonen der einzelnen Studienregister per Mail. Ein Datenupdate bezüglich folgender Fragestellungen wurde erhoben:

- Ist der Patient verstorben? Wenn ja, warum?
- Wenn der Patient noch am Leben ist, wann wurde er zum letzten Mal gesehen?
- Erhielt der Patient eine Stammzelltransplantation? Wenn ja, wann?

Die Übermittlung der aktualisierten Patientendaten fand von Februar bis Juni 2017 statt. Anschließend erfolgte die Auswertung der Daten am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München.

3.1.7 Baselinevariablen

Folgende Patientencharakteristika wurden in der vorliegenden Arbeit bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft analysiert:

- Geschlecht
- Alter
- Hämoglobinkonzentration
- Leukozytenzahl
- Thrombozytenzahl
- Blasten (%) im peripheren Blut
- Basophile (%) im peripheren Blut
- Eosinophile (%) im peripheren Blut
- Milzvergrößerung (in cm unter dem Rippenbogen)
- BCR-ABL-mRNA-Transkripttyp (b3a2 vs. b2a2)
- Zytogenetik (ACA vs. keine ACA)
- Vorhandensein einer extramedullären Infiltration

3.1.8 Zielgröße

Die Zielgröße, die zur Analyse der potenziellen Prognosefaktoren herangezogen wurde, bestand im Gesamtüberleben. Dieses wurde definiert als die Überlebenszeit vom Diagnosedatum bis zum Tod jeglicher Ursache. Es erfolgte keine getrennte Analyse zwischen CML-bedingten und CML-unabhängigen Todesursachen.

3.1.9 Finales Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 294 Patienten des „Population-based“-Registers und des „Out-Study“-Registers in fortgeschrittener Krankheitsphase diagnostiziert. Gemäß Abschnitt 3.1.6 erfüllten 289 Patienten die laut Abschnitt 3.1.5 beschriebenen Einschlusskriterien. Für zwei Patienten erfolgte eine doppelte Identifikationsnummer-Vergabe. Bei weiteren drei Patienten lagen keine Blutbefunde vor Behandlungsbeginn vor. Insgesamt mussten weitere sechs Patienten ausgeschlossen werden, da keine Follow-up-Informationen zur Verfügung stand. Somit konnten insgesamt 283 Patienten zur Prognosefaktoranalyse herangezogen werden. Davon stammten 104 Patienten aus dem „Out-Study“-Register und 179 aus dem „Population-based“-Register (vgl. Abbildung 3.1).

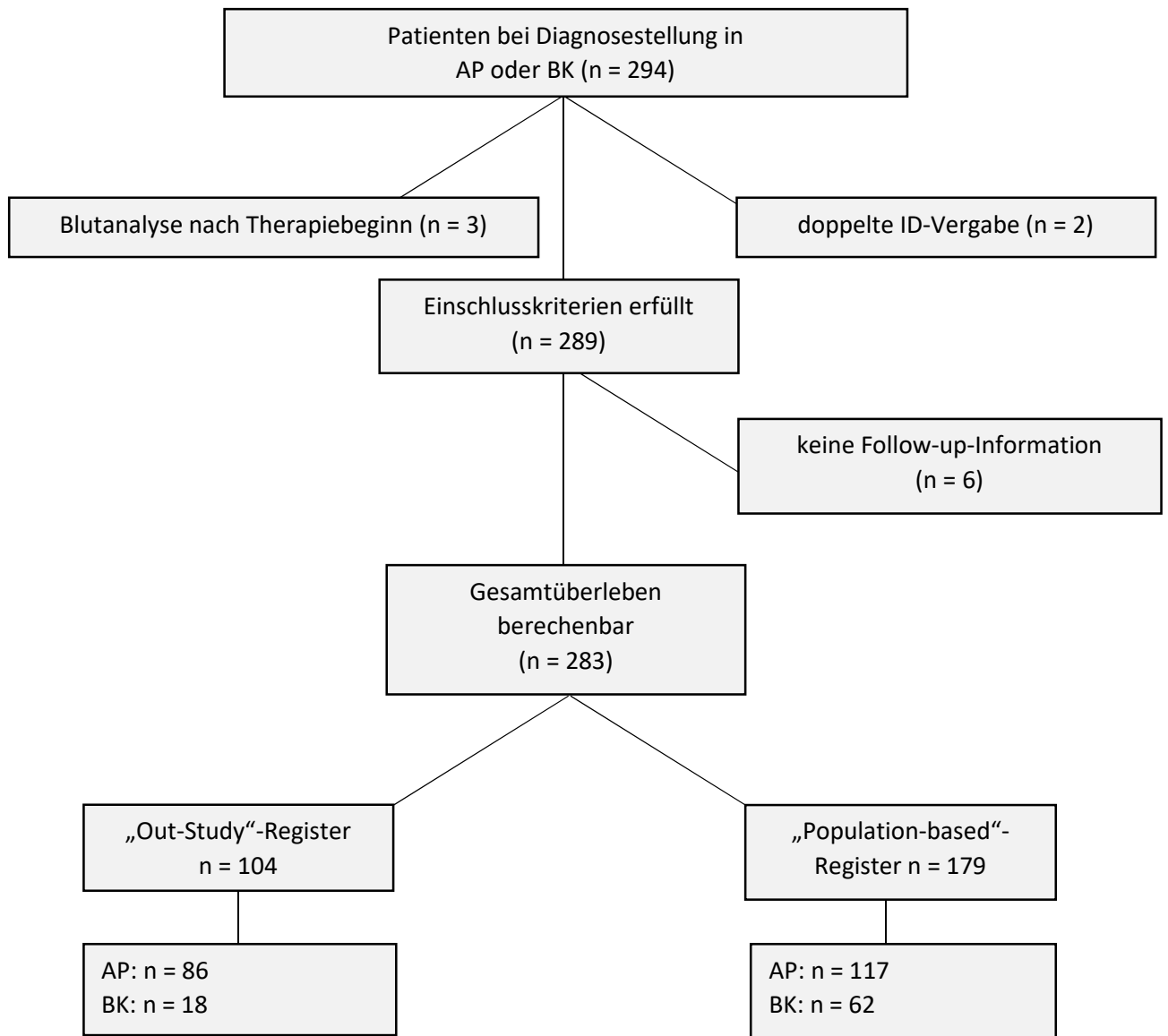


Abbildung 3.1: Finales Patientenkollektiv

AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, n: Anzahl der Patienten.

3.2 Statistische Methoden und Vorgehensweise

Alle Analysen der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Statistikprogramm SAS (Version 9.4) in der webbasierten „SAS Studio 3.5“-Edition [146] durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Im Rahmen von multiplen Testen erfolgte keine p-Wert-Adjustierung, weshalb die Testergebnisse als rein deskriptiv und Hypothesen generierend zu betrachten sind. Eine externe Validierung der Ergebnisse war aufgrund der geringen Patientenzahl des vorliegenden Datensatzes leider nicht möglich und wäre daher in naher Zukunft sehr wünschenswert.

3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Um einen Eindruck von der Variablenausprägung des vorliegenden Patientenkollektivs zu erhalten, erfolgte zuerst eine deskriptive Beschreibung der Baselinevariablen. Für metrische Faktoren wurden der Median und die minimalen bzw. maximalen Werte angegeben. Bei kategorialen Variablen erfolgte eine Angabe der absoluten und der relativen Häufigkeiten. Zusätzlich wurde überprüft, ob sich die Patienten in den beiden Registern bezüglich der Werteausprägung ihrer Baselinevariablen signifikant voneinander unterscheiden. Ein Vergleich der Variablenausprägungen zwischen den „Out-Study“- und den „Population-based“-Patienten fand für kategoriale Faktoren mittels χ^2 -Test und für metrische Variablen mittels U-Test statt. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kategorialen und metrischen Parametern wurde der U-Test angewendet. Eine Analyse der Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Variablen erfolgte mittels Spearmans Korrelationskoeffizienten. Die Ausprägung des Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen wurde mit Hilfe des χ^2 -Testes ermittelt [147].

3.2.2 Hauptzielparameter Überlebenszeit

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode (vgl. Formel 2.1). Um die Fragestellung zu klären, ob sich die Patienten der zwei unterschiedlichen Krankheitsphasen (AP und BK) in ihrem Gesamtüberleben signifikant voneinander unterscheiden, wurde der Logrank-Test [148] angewendet.

3.2.3 Stammzelltransplantation

Die absoluten und relativen Häufigkeiten bezüglich des Transplantationsstatus der Patienten wurden angeführt. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Baselinevariablen zwischen den Transplantierten und den Nichttransplantierten. Zudem wurde überprüft,

ob sich die beiden Phasen bezüglich der Transplantationshäufigkeit und der Zeit bis zur Transplantation signifikant voneinander unterscheiden.

3.2.4 Validierung der bereits etablierten CML-Scores

Im nächsten Schritt wurden die bereits für die CML erfolgreich etablierten Prognosescores (vgl. Tabelle 2.1) auf ihre prognostische Relevanz für das vorliegende Patientenkollektiv überprüft. Zudem fand eine Angabe der Verteilung der Patienten zu den einzelnen Risikogruppen der jeweiligen Scores statt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Risikogruppen wurden mittels der Kaplan-Meier-Kurve geschätzt. Zur Überprüfung, ob zwischen den einzelnen Risikogruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich deren Gesamtüberleben bestanden, wurde ebenfalls der Logrank-Test herangezogen.

3.2.5 Univariate Analyse potenzieller Prognosefaktoren

Zunächst wurde in der univariaten Analyse überprüft, ob die einzelnen Variablen im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patienten standen. Die Analyse der prognostischen Bedeutung der Variablen erfolgte sowohl für beide Phasen gemeinsam als auch für jede Phase separat. Zur Überprüfung der prognostischen Relevanz der metrischen Variablen wurde das Cox-Modell (vgl. Formel 2.3) herangezogen. Die Hazard-Ratio (HR) und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe des Programmpaketes SAS [146] geschätzt. Der Wald-Test [130] diente zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der jeweiligen Regressionskoeffizienten. Die Überprüfung der prognostischen Relevanz von kategorialen Variablen erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Logrank-Testes. Bezüglich der peripheren Blastenzahl wurde zusätzlich eine Kategorisierung der Patienten in Gruppen mit < 20 % Blasten, 20-29 % Blasten und ≥ 30 % Blasten durchgeführt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der jeweiligen Patientengruppen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Die jeweilige Hazard-Ratio und das Ergebnis des dazugehörigen Wald-Testes wurde ebenfalls angeführt.

3.2.6 Überprüfung der Modellannahmen

Linearitätsannahme: Die Überprüfung der Linearitätsannahme (vgl. Abschnitt 2.5.2) für metrische Variablen des Cox-Modells fand mit Hilfe der Funktion „`assess`“ der SAS-Prozedur „`proc phreg`“ [146, 149] statt. Bei diesem Verfahren wurden nach der Methode von Lin, Wei und Ying [150] kumulative Martingalresiduen gegen die Variablenwerte geplottet. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde anschließend überprüft, ob die

beobachteten Residuen signifikant von den erwarteten Residuen (unter der Annahme des log-linearen Einflusses der Variablenwerte auf die HR) abwichen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test berechnete dabei den Anteil von 1.000 Simulationen, welche größere maximale kumulative Martingalresiduen enthielten als die maximal beobachteten kumulativen Martingalresiduen. Ein p-Wert $\leq 0,05$ im Kolmogorov-Smirnov-Test bedeutete folglich, dass nur sehr wenige der erwarteten Residuen größere Werte als der maximal beobachtete Wert aufwiesen und demnach die Nullhypothese (korrekte funktionale Form) abgelehnt werden musste.

PH-Annahme: Die Überprüfung der PH-Annahme, als Anwendungsvoraussetzung für das Cox-Modell (vgl. Abschnitt 2.5.2), erfolgte analog zur Analyse der funktionalen Form der Variablen mittels „assess“-Funktion [149]. Dafür wurden transformierte Martingalresiduen, sogenannte standardisierte Scoreprozesse, gegen die Beobachtungszeit geplottet. Der Kolmogorov-Smirnov-Test diente dann wiederum zur Überprüfung, ob eine starke Abweichung vom beobachteten gegenüber dem simulierten Scoreprozess bestand [149].

3.2.7 Multiple Analyse der Prognoseparameter

Im finalen Schritt wurde in der multiplen Analyse (vgl. Abschnitt 2.6.3) überprüft, welche Faktoren unabhängig voneinander einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten. Zur multiplen Analyse wurde wiederum das Cox-Modell herangezogen (vgl. Formel 2.3). Die Variablenselektion erfolgte durch Rückwärtsselektion [121] mittels der Funktion „selection backward“ der SAS-Prozedur „proc phreg“ [146, 149]. Ausgehend vom vollständigen Modell mit allen potenziellen Prognosefaktoren wurden mit Hilfe der Beurteilung über die Wald-Teststatistik schrittweise Variablen entfernt, deren p-Werte zur Wald-Teststatistik im multiplen Modell ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,1$ überschritten. Analog zum univariaten Modell fand auch für das multiple Cox-Modell eine Überprüfung der PH-Annahme und der Linearitätsannahme mittels der in Abschnitt 3.2.6 angeführten Methoden statt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1 Deskription der Patientencharakteristika

Insgesamt standen gemäß Abschnitt 3.1.9 Daten von 283 Patienten zur Analyse der potenziellen Prognosefaktoren (vgl. Abschnitt 3.1.7) zur Verfügung. Davon wurden 203 Patienten in AP diagnostiziert und 80 Patienten befanden sich bei Diagnosestellung in BK. Das mediane Alter aller Patienten betrug 51 Jahre und 53 % der Patienten waren männlich. Der mediane Hämoglobinwert aller Patienten belief sich auf 9,9 g/dl und die mediane Leukozytenzahl bei Diagnosestellung lag bei 119 in $10^3/\mu\text{l}$. Für die initialen Thrombozytenwerte des vorliegenden Patientenkollektivs konnte ein Median von 376 in $10^3/\mu\text{l}$ festgestellt werden. Im peripheren Blut der Patienten befanden sich im Median 10 % Blasten, 4 % Basophile und 3 % Eosinophile. Die Milzvergrößerung der Patienten betrug im Median 6 cm (gemessen unter dem Rippenbogen).

Bezüglich des BCR-ABL-mRNA-Transkripts konnte bei 65 der Patienten die „b3a2“-Variante und bei 42 Patienten der „b2a2“-Typ nachgewiesen werden. Bei 7 Patienten wurde sowohl das „b3a2“- als auch das „b2a2“-Transkript festgestellt. Für 8 Patienten lag explizit die Angabe „anderer Transkripttyp“ vor.

Daten bezüglich des Vorhandenseins von zusätzlichen zytogenetischen Aberrationen in Ph-positiven Zellen (ACA: additional cytogenetic aberrations) lagen von insgesamt 210 Patienten vor. Davon wurden bei 54 (26 %) dieser Patienten zusätzliche zytogenetische Veränderungen bei Diagnosestellung festgestellt.

Von den 80 Patienten, die in Blastenkrise diagnostiziert wurden, wiesen 11 Patienten bei Diagnosestellung eine extramedulläre Infiltration auf. Bei drei dieser Patienten lag ein initialer ZNS-Befall vor. Zwei Patienten wiesen bei Diagnosestellung eine extramedulläre Beteiligung der Lymphknoten auf und bei weiteren zwei Patienten manifestierte sich die extramedulläre Blasteninfiltration in der Haut. Eine Blasteninfiltration von Knochen oder Haut wurde bei drei Patienten festgestellt. Bei einem Patienten lagen keine Angaben bezüglich der Lokalisation der extramedullären Blasteninfiltration vor.

Vergleich zwischen den Studienregistern:

Vergleicht man die Baselinevariablen der beiden Register, so zeigt sich ein bemerkenswerter Unterschied vor allem in Bezug auf die Altersverteilung. Die „Out-Study“-Patienten waren signifikant jünger als die „Population-based“-Patienten (47 vs. 54

Jahre). Außerdem war der Anteil der Patienten, die in AP diagnostiziert wurden, im „Out-Study“-Register höher als im „Population-based“-Register (83 % vs. 65 %).

Die nachfolgende Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die Werteverteilung der initialen Patientencharakteristika und den Vergleich der Variablenausprägungen zwischen den beiden Registern.

Tabelle 4.1 Deskription der Baselinevariablen und Vergleich zwischen den beiden Registern

	Gesamt	„Out-Study“- Register	„Population- based“-Register	Vergleich
Variable				
Metrische Skalierung	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	p-Wert ^b
Alter in vollen Jahren	51 (18–89)	47 (18–79)	54 (18–89)	< 0,0001
Hämoglobin in g/dl	9,9 (1,9–15,8)	9,8 (4,4–13,9)	10,1 (1,9–15,8)	0,3590
Leukozyten in 10 ³ /µl	119 (3–560)	150 (4–450)	107 (3–560)	0,0555
Thrombozyten in 10 ³ /µl	376 (9–4005)	338 (15–2303)	412 (9–4005)	0,9898
Blasten im p. B. in %	10 (0–92)	10 (0–71)	10 (0–92)	0,2814
Basophile im p. B. in %	4 (0–53)	4,5 (0–37)	4 (0–53)	0,8697
Eosinophile im p. B. in %	3 (0–18)	3 (0–16)	3 (0–18)	0,9266
Milzvergrößerung in cm ^a	6 (0–40)	8 (0–35)	5 (0–40)	0,0108
Variable				
Kategoriale Skalierung	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert ^c
Akzelerierte Phase	203 (72)	86 (83)	117 (65)	0,0018
Blastenkrise	80 (28)	18 (17)	62 (35)	
männlich	151 (53)	55 (53)	96 (54)	0,9034
weiblich	132 (47)	49 (47)	83 (46)	

n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit, p. B.: peripheres Blutbild.

^a Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

^b Vergleich der Variablenwerte zwischen den beiden Registern mittels U-Testes.

^c Vergleich der Häufigkeiten zwischen den beiden Registern mittels χ^2 -Testes.

4.1.2 Korrelation der Baselinevariablen

Im Zuge der Analyse der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Kovariablen konnte festgestellt werden, dass die Anzahl der Leukozyten negativ mit dem Hämoglobinwert ($r = -0,39$) und positiv mit der Milzgröße ($r = 0,49$) korrelierten (siehe Abbildung 4.1). Die Leukozytenwerte bei Diagnosestellung wiesen hingegen keine statistisch signifikante Korrelation mit den Blasten, Basophilen und Eosinophilen auf. Eine positive Korrelation bestand hingegen zwischen den initialen Thrombozytenwerten und dem Anteil der Basophilen im peripheren Blutbild ($r = 0,41$) (siehe Abbildung 4.1). Die Korrelation zwischen den Thrombozyten und den Eosinophilen war etwas schwächer ausgeprägt ($r = 0,34$). Zwischen dem Anteil der Basophilen und Eosinophilen im peripheren Blut konnte ebenfalls eine positive Korrelation beobachtet werden ($r = 0,50$) (siehe Abbildung 4.1). Diese beiden Variablen korrelierten wiederum negativ mit dem Anteil der Blasten im peripheren Blutbild.

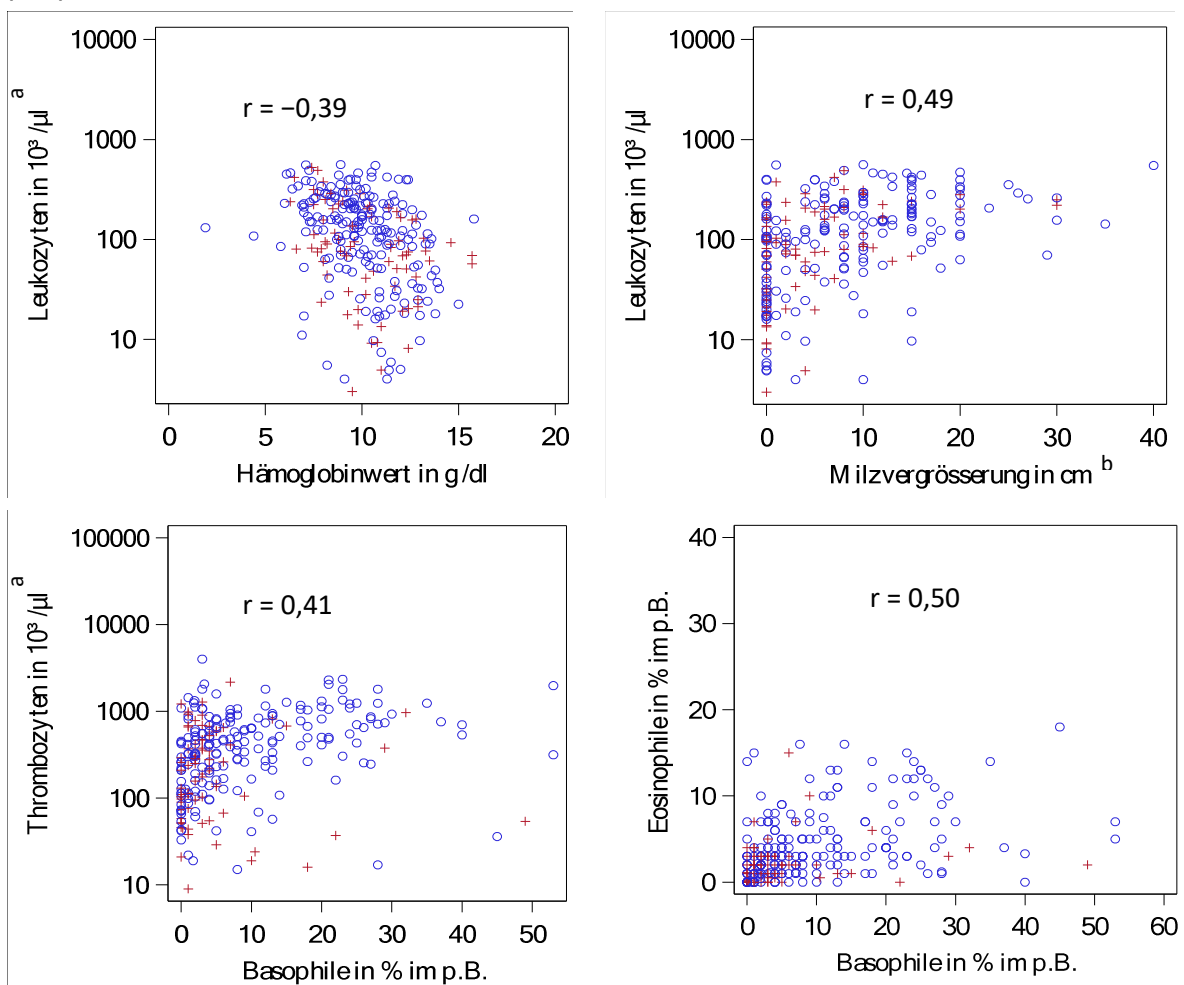


Abbildung 4.1: Korrelation metrischer Variablen

Die Werte der Patienten in akzelerierter Phase stellen die blauen Kreise dar, während die roten Kreuze die Parameter der Patienten in Blastenkrise kennzeichnen.

p. B.: peripheres Blutbild.

^a Bezüglich der Leukozyten und Thrombozyten erfolgte eine logarithmierte Darstellung der Y-Achse.

^b Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Alter und der Milzvergrößerung. So waren die Frauen bei Diagnosestellung signifikant älter als die Männer (U-Test: $p = 0,0033$). Das mediane Alter der Männer betrug 49 Jahre, während die Frauen im Median 56 Jahre alt waren (siehe Abbildung 4.2). Die Milzvergrößerung betrug bei den Männern im Median 8 cm, verglichen mit 5 cm für die Frauen (siehe Abbildung 4.2). Bezüglich der Werteausprägung der Blutparameter konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten festgestellt werden.

Das Vorhandensein von ACA korrelierte negativ mit der Thrombozytenzahl (U-Test: $p < 0,0001$) und den Basophilen (U-Test: $p = 0,0024$) (siehe Abbildung 4.2). So betrug die Thrombozytenzahl für Patienten mit ACA im Median 159 in $10^3/\mu\text{l}$ verglichen mit 448 in $10^3/\mu\text{l}$ für Patienten ohne ACA. Zwischen der Anzahl der Leukozyten und dem Vorhandensein von ACA konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (U-Test: $p = 0,7130$).

Die Krankheitsphase korrelierte erwartungsgemäß stark mit der Werteverteilung der einzelnen Blutparameter. So wiesen Patienten in BK signifikant niedrigere Thrombozyten-, Basophilen-, Eosinophilen-, Leukozyten- und höhere Blasten-Werte auf (siehe Abbildung 4.3). Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsphase und der Milzvergrößerung. So konnte für Patienten in BK im Median eine Milzvergrößerung von 2 cm festgestellt werden, verglichen mit einer medianen Milzvergrößerung von 8 cm für Patienten in AP (siehe Abbildung 4.3). Zudem bestand eine deutliche Korrelation zwischen dem Vorhandensein von ACA und der Krankheitsphase: 46 % der BK-Patienten wiesen zusätzliche zytogenetische Aberrationen auf, im Gegensatz zu 20 % der AP-Patienten (χ^2 -Test: $p = 0,0014$). In Bezug auf das Alter, das Geschlecht und den initialen Hämoglobinwert konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Phasen beobachtet werden.

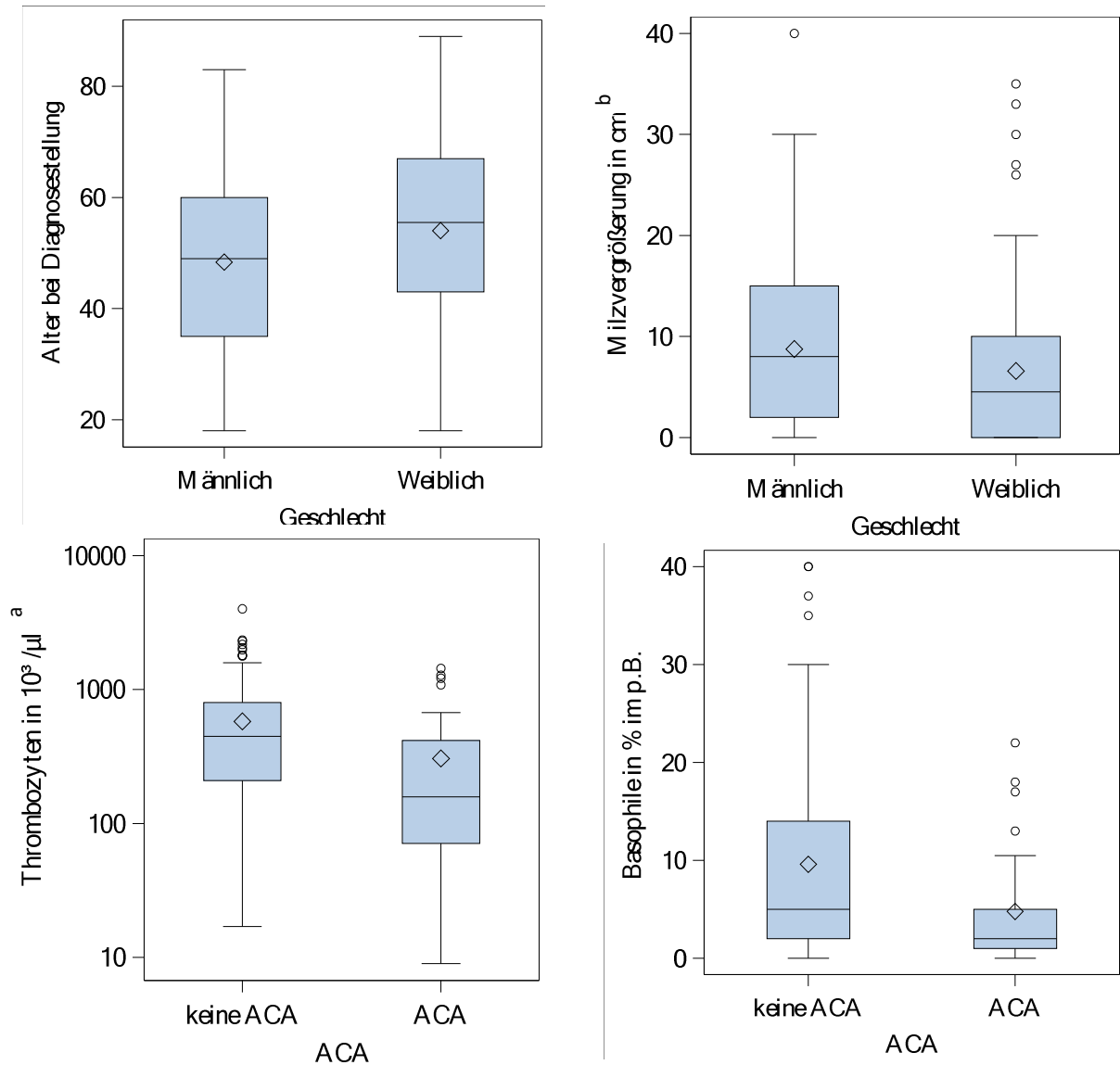


Abbildung 4.2: Boxplots

Die Länge der Box repräsentiert den Interquartilsabstand (Distanz vom 75 %- und 25 %-Quantil). Das Symbol in der Box kennzeichnet den Mittelwert. Die horizontale Linie stellt den Median dar. Die vertikalen Striche („Whiskers“) außerhalb der Boxen illustrieren das Minimum bzw. Maximum der Datenreihe. Falls die Whiskers länger als das 1,5-fache des Interquartilsabstandes waren, wurden die Datenpunkte, die außerhalb der Whiskers lagen, als Ausreißer in Form eines Kreises gekennzeichnet.

ACA: additional cytogenetic aberrations.

^a Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

^b Bezüglich der Thrombozyten erfolgte eine logarithmierte Darstellung der Y-Achse.

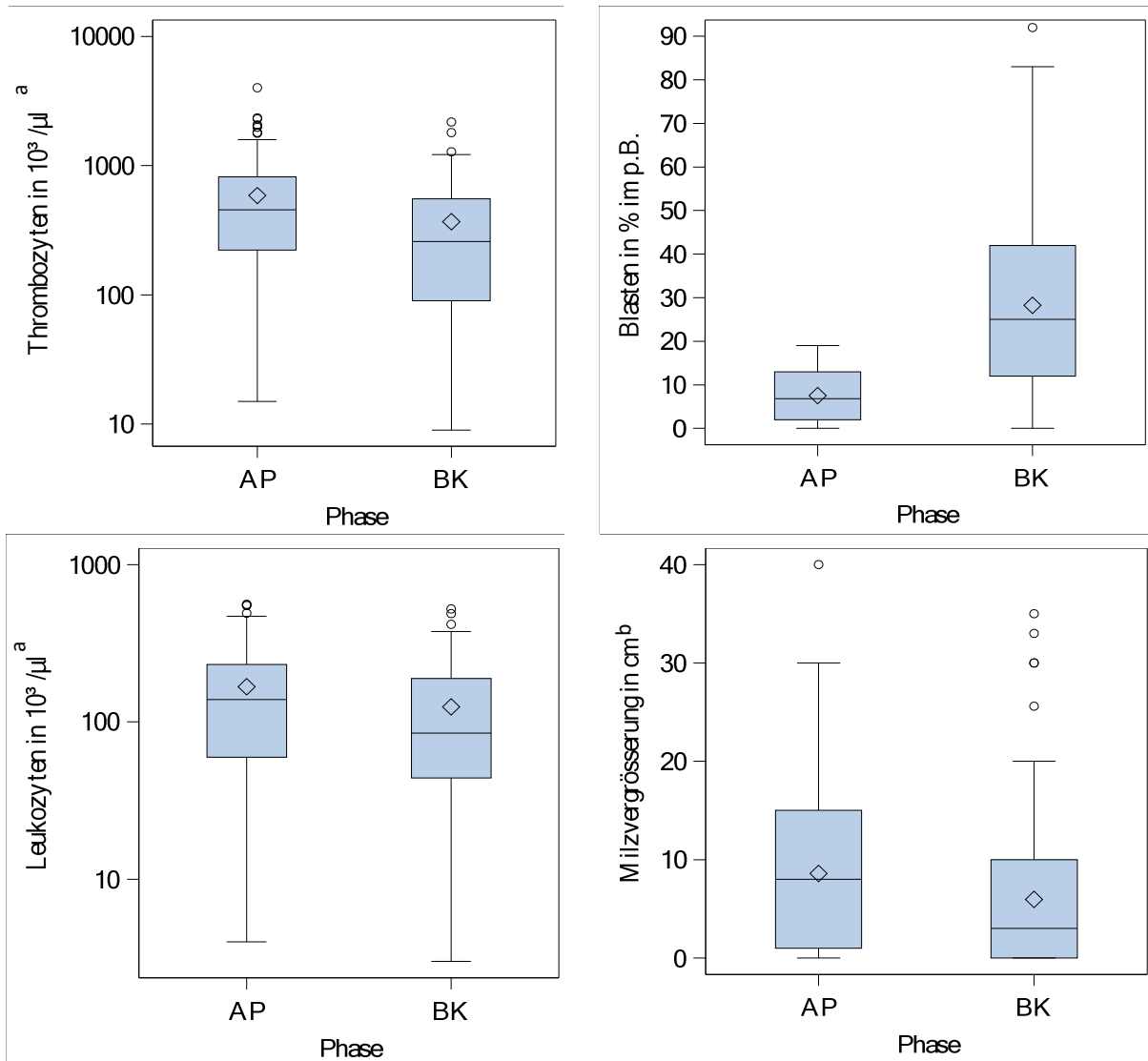


Abbildung 4.3: Boxplots

Die Länge der Box repräsentiert den Interquartilsabstand (Distanz vom 75 %- und 25 %-Quantil). Das Symbol in der Box kennzeichnet den Mittelwert. Die horizontale Linie stellt den Median dar. Die vertikalen Striche („Whiskers“) außerhalb der Boxen illustrieren das Minimum bzw. Maximum der Datenreihe. Falls die Whiskers länger als das 1,5-fache des Interquartilsabstandes waren, wurden die Datenpunkte, die außerhalb der Whiskers lagen, als Ausreißer in Form eines Kreises gekennzeichnet.

AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise.

^a Bezüglich der Leukozyten und Thrombozyten erfolgte eine logarithmierte Darstellung der Y-Achse.

^b Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

4.2 Hauptzielparameter Überlebenszeit

Die Hauptzielgröße dieser Arbeit bestand im Gesamtüberleben, d. h. die Zeit von der Studienaufnahme bis zum Tod jeglicher Ursache (vgl. Abschnitt 3.1.8).

Die mediane Beobachtungszeit aller Patienten belief sich auf 69 Monate (5,8 Jahre). Insgesamt waren 115 (41 %) der 283 Patienten verstorben. Davon verstarben 57 Patienten aufgrund ihrer Krankheitsprogression. Bei vier Patienten wurde eine transplantationsbedingte Todesursache dokumentiert und bei weiteren 15 Patienten lag eine nicht CML-bedingte Todesursache vor. Von den verbleibenden 39 Patienten konnte die Todesursache retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 98 Monate (8,2 Jahre). Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit belief sich auf 71 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): 66 %–76 %). Abbildung 4.4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve mit den geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs.

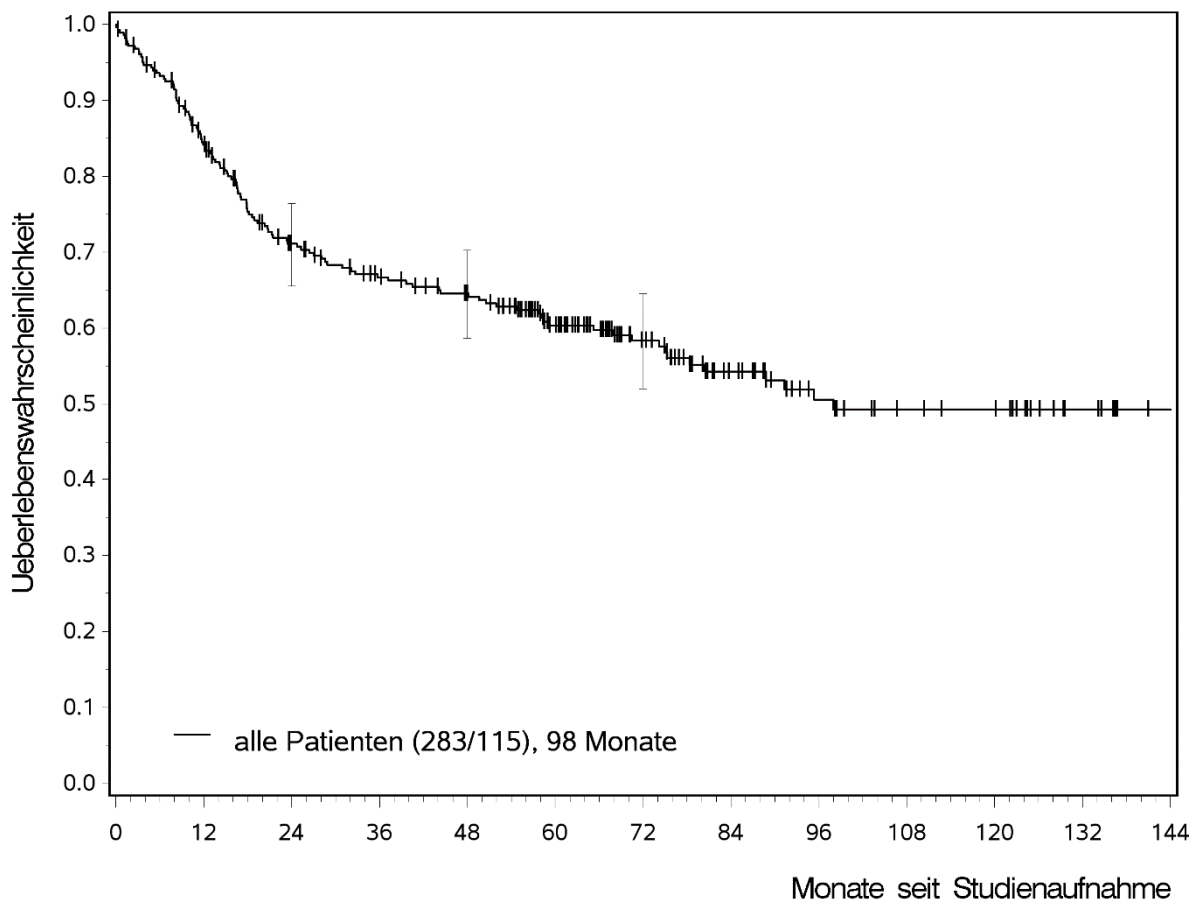


Abbildung 4.4: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten der 283 Patienten

Legende: 115 der 283 Patienten waren verstorben. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug 98 Monate. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-Konfidenzintervalle (K.I.) berechnet.

4.2.1 Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den beiden Phasen

Ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen AP- und BK-Patienten erbrachte für die erstgenannten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Logrank-Test: $p < 0,0001$). Das mediane Überleben der AP-Patienten wurde nach einer maximalen Beobachtungszeit von 14,6 Jahren noch nicht erreicht und betrug für BK-Patienten 21 Monate. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten beliefen sich auf 81 % (95 %-K.I.: 75 %–86 %) für AP-Patienten und auf 46 % (95 %-K.I.: 35 %–57 %) für BK-Patienten. Abbildung 4.5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden Krankheitsphasen, welche sich bezüglich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeiten signifikant voneinander unterscheiden.

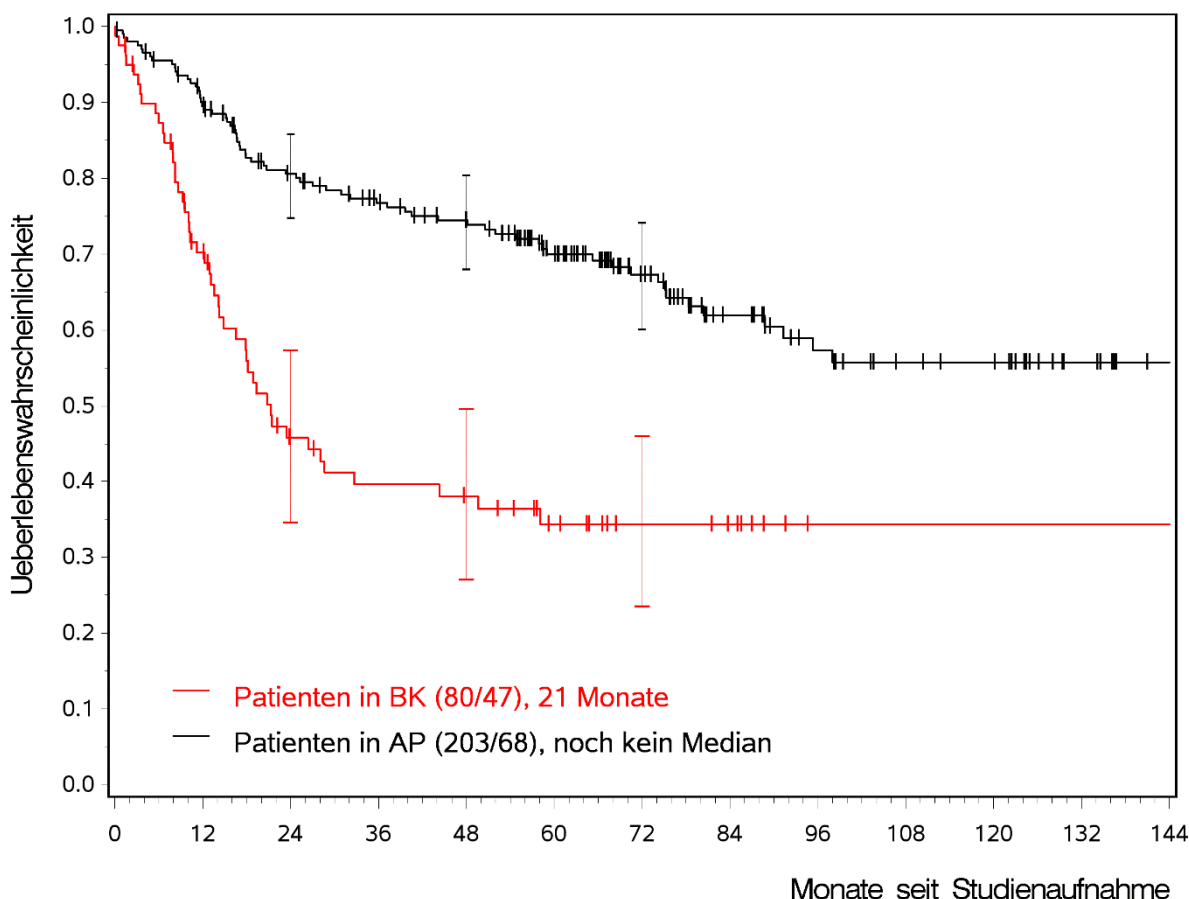


Abbildung 4.5: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten in akzelerierter Phase (AP) im Vergleich zu den Patienten in Blastenkrise (BK)

Legende: 47 der 80 Patienten in BK waren verstorben (mediane Überlebenszeit: 21 Monate). Bei den Patienten, die AP diagnostiziert wurden, waren 68 der 203 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

4.3 Stammzelltransplantation

Insgesamt wurde bei 48 (17 %) der 283 Patienten im Laufe ihrer Beobachtungszeit eine Stammzelltransplantation (SZT) dokumentiert. Von den Transplantierten waren 18 (38 %) verstorben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte nicht dahingehend unterschieden werden, ob eine SZT als Erstlinientherapie oder als Zweitlinientherapie nach Versagen einer anderen Therapieform durchgeführt wurde. Ein Vergleich der Baselinevariablen zwischen den Transplantierten und den Nichttransplantierten zeigte, dass die Transplantierten erwartungsgemäß jünger waren als die Nichttransplantierten (medianes Alter: 42 vs. 54 Jahre). Außerdem konnte festgestellt werden, dass unter den AP-Patienten nur bei 10 % aller Patienten eine SZT registriert wurde, wohingegen bei 28 (35 %) der BK-Patienten bekannt war, dass eine SZT als Therapieoption durchgeführt wurde. Die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Transplantation unterschied sich ebenfalls deutlich zwischen den beiden Krankheitsphasen. So betrug die mediane Zeit von der Diagnosestellung bis zur SZT bei den AP-Patienten 9 Monate vs. 4 Monate bei den BK-Patienten.

4.4 Validierung bereits etablierter CML-Scores

Die nachfolgende Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die Verteilung des vorliegenden Patientenkollektivs auf die einzelnen Risikogruppen der bisher etablierten CML-Prognosescores. Die Zusammensetzung der einzelnen Scores wurde bereits in Kapitel 2.4.1 erläutert (vgl. Tabelle 2.1).

Tabelle 4.2: Risikogruppenzugehörigkeit der Patienten zu den CML-Scores

	Sokal-Score [110]	EURO-Score [111]	EUTOS-Score [112]	ELTS-Score [17]
Patienten berechenbar				
n	258	242	256	258
(%)	(91)	(86)	(90)	(91)
Niedriges Risiko				
n	12	26	152	39
(%)	(5)	(11)	(59)	(15)
Mittleres Risiko				
n	52	72	-	44
(%)	(20)	(30)	-	(17)
Hohes Risiko				
n	194	144	104	175
(%)	(75)	(59)	(41)	(68)

n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit.

Sokal-Score:

Der Sokal-Score war für insgesamt 258 (91 %) Patienten berechenbar. Unter diesen Patienten wurde der Großteil (75 %) in die Sokal-Hochrisikogruppe klassifiziert. Der Niedrigrisikogruppe gehörten nur 12 (5 %) Patienten an. Die mittlere Risikogruppe umfasste 52 (20 %) Patienten (vgl. Tabelle 4.2). In der Niedrigrisikogruppe und in der mittleren Risikogruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht und betrug in der Hochrisikogruppe 80 Monate (vgl. Abbildung 4.6). Die Anwendung des Sokal-Scores auf das vorliegende Patientenkollektiv zeigte zwar einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (Logrank-Test: $p = 0,0476$), führte jedoch zu keiner Trennung der Kaplan-Meier-Kurven zwischen der niedrigen Risikogruppe und der mittleren Risikogruppe. Die geschätzte 2-Jahresüberlebensrate belief sich in der Niedrigrisikogruppe auf 81 % (95 %-K.I.: 54 %–98 %), in der mittleren Risikogruppe auf 82 % (95 %-K.I.: 70 %–91 %) und betrug in der Hochrisikogruppe 68 % (95 %-K.I.: 61 %–74 %).

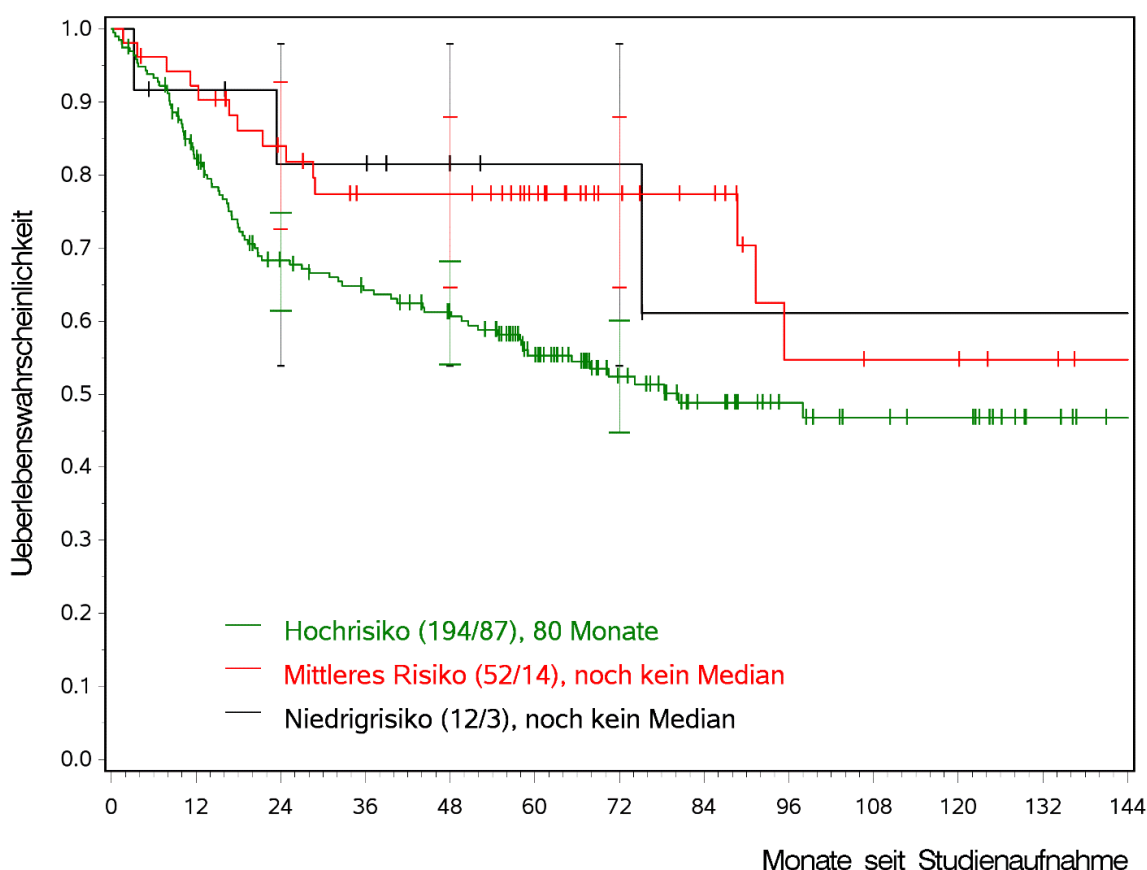


Abbildung 4.6: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten in den drei Risikogruppen des Sokal-Scores

Legende: In der Sokal-Hochrisikogruppe waren 87 der 194 Patienten verstorben, das mediane Überleben betrug 80 Monate. In der mittleren Risikogruppe und in der Niedrigrisikogruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

Euro-Score:

Daten von insgesamt 242 (86 %) Patienten konnten zur Validierung des Euro-Scores herangezogen werden. Auch hier zeigte sich in Bezug auf die Risikogruppenzugehörigkeit, dass die Hochrisikogruppe mit 59 % den größten Patientenanteil umfasste, gefolgt von der mittleren Risikogruppe, der 72 (30 %) Patienten angehörten. Die zahlenmäßig kleinste Gruppe bildeten die 26 (11 %) Niedrigrisiko-Patienten (vgl. Tabelle 4.2). Das mediane Überleben in der Hochrisikogruppe betrug 74 Monate und wurde in den beiden weiteren Risikogruppen noch nicht erreicht. Mittels Logrank-Testes konnte festgestellt werden, dass der Euro-Score für das vorliegende Patientenkollektiv keine prognostische Bedeutung besaß (Logrank-Test: $p = 0,2092$). Abbildung 4.7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der drei Risikogruppen des Euro-Scores, welche nicht klar voneinander abgegrenzt werden konnten. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Hochrisikogruppe und der mittleren Risikogruppe unterschieden sich mit 68 % (95 %-K.I.: 60 %–76 %) und 71 % (95 %-K.I.: 60 %–81 %) nur gering voneinander. In der Niedrigrisikogruppe belief sich die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit auf 79 % (95 %-K.I.: 60 %–93 %).

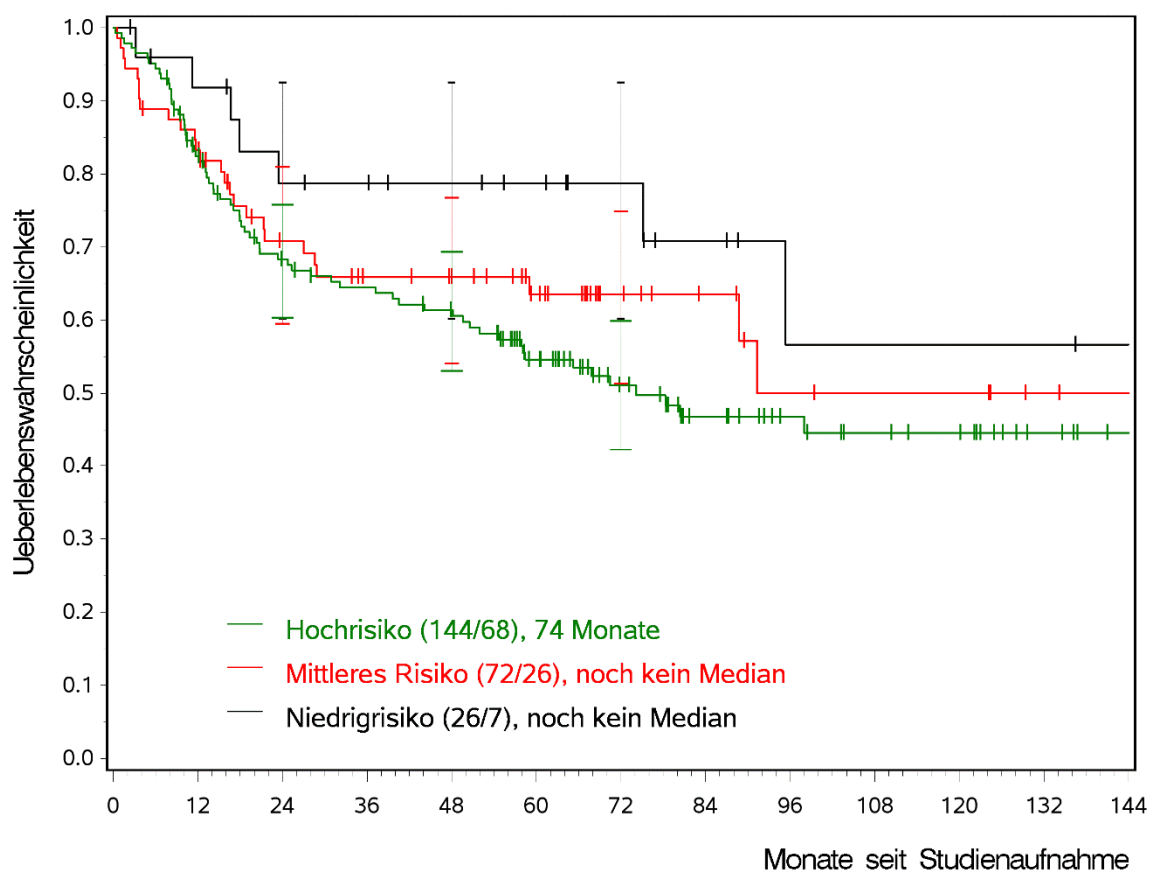


Abbildung 4.7: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten in den drei Risikogruppen des Euro-Scores

Legende: In der Hochrisikogruppe waren 68 der 144 Patienten verstorben (medianes Überleben: 74 Monate). In der mittleren Risikogruppe und in der Niedrigrisikogruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

EUTOS-Score:

Der EUTOS-Score konnte für 256 (90 %) Patienten berechnet werden. Die Einteilung der Patienten gemäß der EUTOS-Score-Risikogruppen erbrachte, verglichen mit den anderen Scores, den größten Patientenanteil (59 %) in der Niedrigrisikogruppe (vgl. Tabelle 4.2). Das mediane Überleben der Patienten in der EUTOS-Hochrisikogruppe wurde noch nicht erreicht und betrug in der Niedrigrisikogruppe 75 Monate (vgl. Abbildung 4.8). Die Anwendung des EUTOS-Scores für das vorliegende Patientenkollektiv resultierte in zwei sich bezüglich ihrer Überlebenszeiten statistisch signifikant unterscheidenden Risikogruppen (Logrank-Test: p-Wert = 0,0012). Es ist jedoch wichtig, an dieser Stelle zu erwähnen, dass sich das Risikoprofil für das vorliegende Patientenkollektiv genau umgekehrt darstellte und die Hochrisikogruppe signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten verzeichnete als die Niedrigrisikogruppe. So belief sich die geschätzte 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der „Hochrisikogruppe“ auf 84 % (95 %-K.I.: 77 %–91 %) und lag in der „Niedrigrisikogruppe“ bei 63 % (95 %-K.I.: 55 %–71 %). Abbildung 4.8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden EUTOS-Risikogruppen.

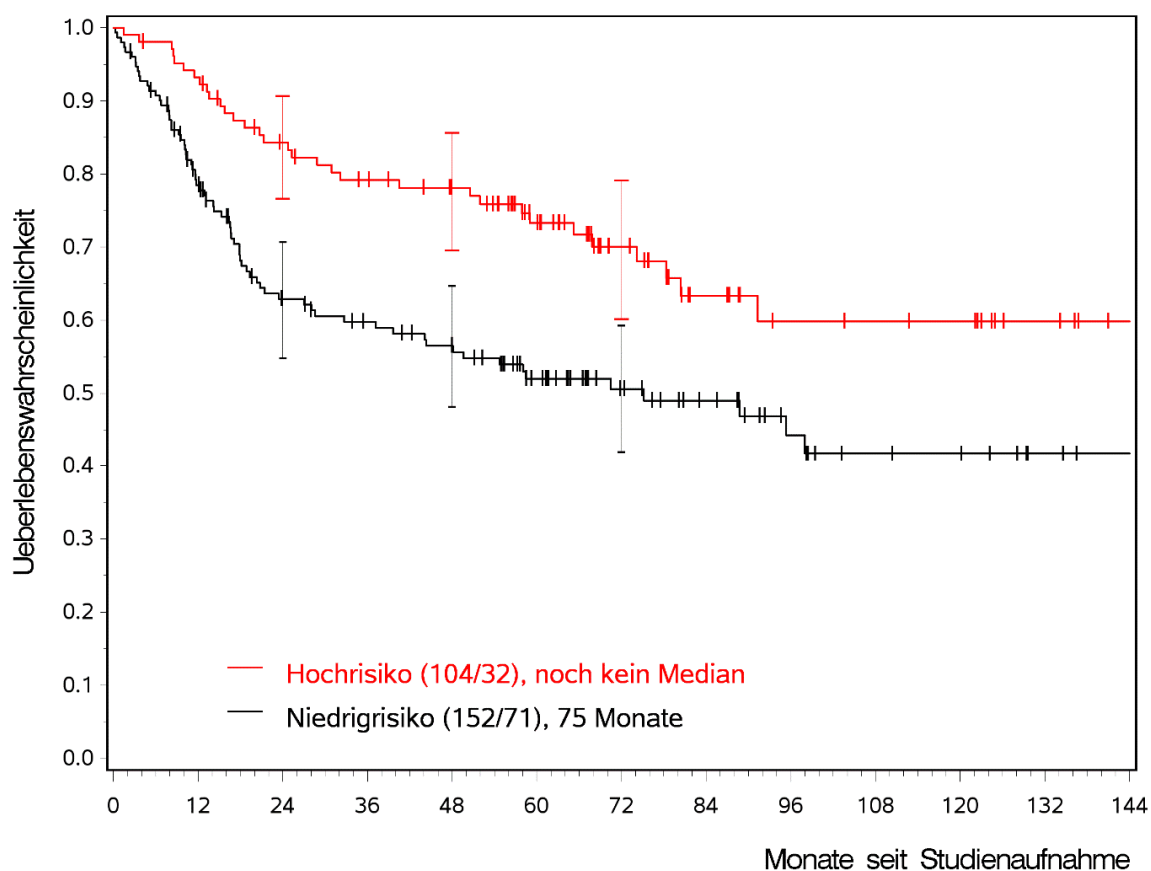


Abbildung 4.8: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten in den beiden Risikogruppen des EUTOS-Scores

Legende: Das mediane Überleben in der EUTOS-Niedrigrisikogruppe betrug 75 Monate. Insgesamt waren 71 der 152 Patienten verstorben. In der EUTOS-Hochrisikogruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

ELTS-Score:

Insgesamt wiesen 258 (91 %) Patienten vollständige Daten zur Berechnung des ELTS-Scores auf. Der größte Anteil der Patienten (68 %) belief sich auf die ELTS-Hochrisikogruppe. Die mittlere Risikogruppe und die Niedrigrisikogruppe umfassten annähernd gleich viele Patienten (vgl. Tabelle 4.2). Der ELTS-Score zeigte für das vorliegende Patientenkollektiv einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (Logrank-Test: $p < 0,0001$). Während das mediane Überleben der Patienten in der Hochrisikogruppe 59 Monate betrug, wurde dieses in der mittleren Risikogruppe und Niedrigrisikogruppe noch nicht erreicht. Die Anwendung des ELTS-Scores resultierte jedoch, analog zum Sokal-Score, in keiner klaren Trennung der Kaplan-Meier-Kurven zwischen der Niedrigrisikogruppe und der mittleren Risikogruppe (vgl. Abbildung 4.9). So unterschieden sich die 2-Jahresüberlebenschancen in der Niedrigrisikogruppe mit 87 % (95 %-K.I.: 75 %–96 %) und in der mittleren Risikogruppe mit 88 % (95 %-K.I.: 77 %–96 %) nur geringfügig, während sie in der Hochrisikogruppe mit 65 % (95 %-K.I.: 57 %–71 %) deutlich niedriger lag.

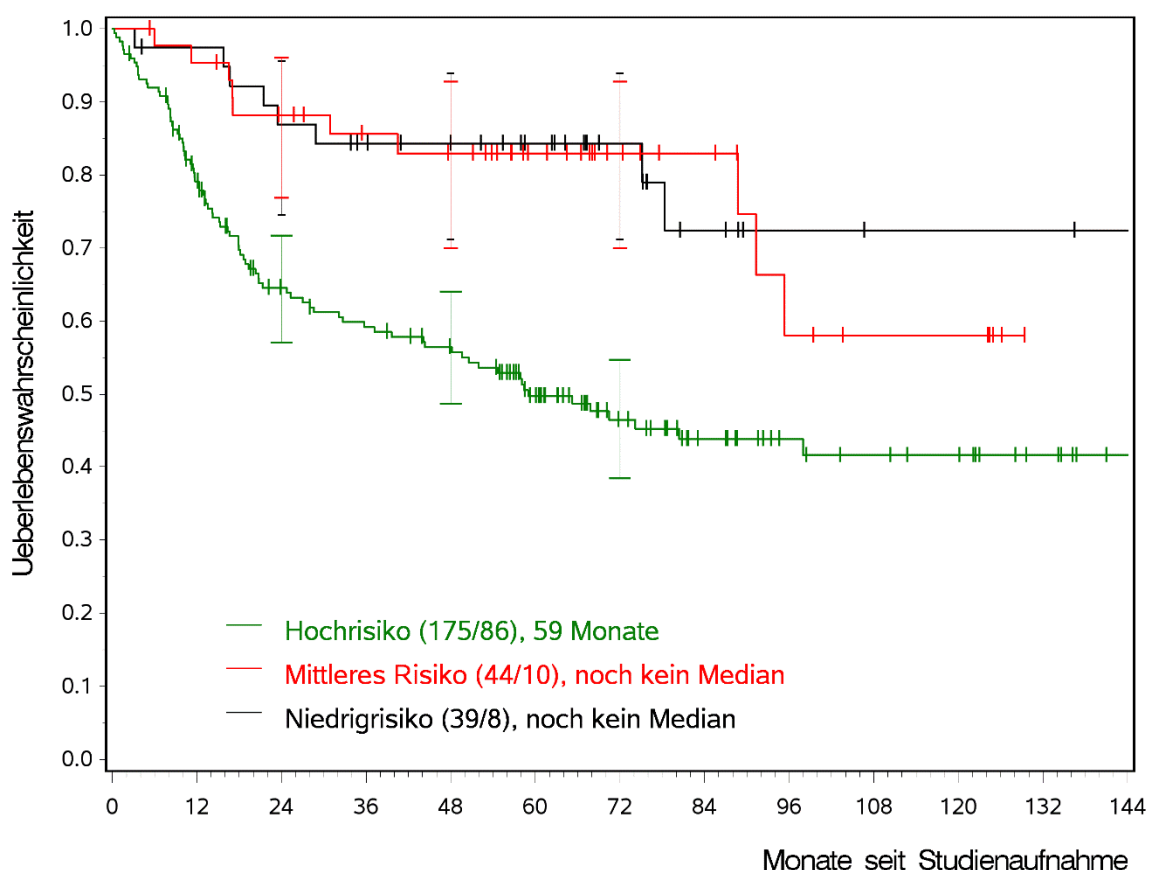


Abbildung 4.9: Geschätzte Überlebenschancen in den drei Risikogruppen des ELTS-Scores

Legende: 86 Patienten der Hochrisikogruppe waren verstorben. Das mediane Überleben betrug 59 Monate. In der mittleren und der Niedrigrisikogruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

4.5 Univariate Analysen

4.5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Als potenzielle Prognosefaktoren der vorliegenden Arbeit wurden die in Abschnitt 3.1.7 angeführten Baselinevariablen in Betracht gezogen. Tabelle 4.3 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse für das gesamte Patientenkollektiv. Zusätzlich wurde auch für jede dieser Variablen die Anzahl der vorhandenen Datensätze angeführt, da dies dahingehend entscheidend war, ob eine Variable zur Analyse im multiplen Modell geeignet war.

Tabelle 4.3: Ergebnisse der univariaten Analysen

Variable Metrische Skalierung	n (%)	Vergleich bei Erhöhung um	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
Alter	283 (100)	+ 10 Jahre	1,02 (1,01–1,04)	0,001
Hämoglobin	271 (96)	+ 5g/dl	0,63 (0,40–0,98)	0,042
Leukozyten	269 (95)	+ 100.000/μl	1,05 (0,90–1,21)	0,541
Thrombozyten	273 (96)	+ 100.000/μl	0,89 (0,84–0,94)	< 0,0001
Blasten im p. B.	271 (96)	+ 10 %	1,25 (1,15–1,36)	< 0,0001
Basophile im p. B.	268 (95)	+ 10 %	0,73 (0,58–0,93)	0,0110
Eosinophile im p. B.	268 (95)	+ 10 %	0,63 (0,37–1,08)	0,0928
Milzvergrößerung ^b	269 (95)	+ 1 cm	0,99 (0,96–1,01)	0,3338

Variable Kategoriale Skalierung	n (%)	Vergleich	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
Geschlecht	283 (100)	männlich vs. weiblich	0,96 (0,67–1,38)	0,8252
Transkripttyp	107 (38)	b3a2 vs. b2a2	1,61 (0,86–3,02)	0,1359
Zytogenetik	210 (74)	ACA vs. keine ACA	1,97 (1,25–3,09)	0,0034
Extramedulläre Infiltration	283 (100)	vorhanden vs. nicht vorhanden	1,85 (0,81–4,21)	0,1428

n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit, HR: Hazard-Ratio, p. B.: peripheres Blutbild, ACA: additional cytogenetic aberrations.

^a p-Wert des Wald-Testes.

^b Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

4.5.2 Univariate Analysen getrennt nach Phase

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analysen getrennt nach Phase.

Akzelerierte Phase:

Tabelle 4.4: Ergebnisse der univariaten Analysen der Patienten in akzelerierter Phase

Variable Metrische Skalierung	n	Vergleich	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
Alter	203	+ 10 Jahre	1,28 (1,08–1,51)	0,0036
Hämoglobin	194	+ 5g/dl	0,43 (0,25–0,75)	0,0029
Leukozyten	192	+ 100.000/μl	1,14 (0,95–1,37)	0,1728
Thrombozyten	196	+ 100.000/μl	0,91 (0,85–0,97)	0,0053
Blasten im p. B.	193	+ 10 %	1,80 (1,29–2,52)	0,0006
Basophile im p. B.	192	+ 10 %	0,81 (0,62–1,07)	0,1447
Eosinophile im p. B.	192	+ 10 %	0,87 (0,47–1,60)	0,6468
Milzvergrößerung ^b	194	+ 1 cm	0,99 (0,97–1,03)	0,7773

Variable Kategoriale Skalierung	n	Vergleich	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^c
Geschlecht	203	männlich vs. weiblich	1,13 (0,70–1,82)	0,6298
Transkriptionstyp	71	b3a2 vs. b2a2	1,31 (0,58–2,97)	0,5175
Zytogenetik	97	ACA vs. keine ACA	2,20 (1,12–4,32)	0,0228

n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit, HR: Hazard-Ratio, p. B.: peripheres Blutbild, ACA: additional cytogenetic aberrations.

^a p-Wert des Wald-Testes.

^b Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

^c p-Wert des Logrank-Testes.

Blastenkrise:

Tabelle 4.5: Ergebnisse der univariaten Analysen der Patienten in Blastenkrise

Variable Metrische Skalierung	n	Vergleich	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
Alter	80	+ 10 Jahre	1,23 (1,03–1,47)	0,0208
Hämoglobin	77	+ 5g/dl	0,93 (0,46–1,86)	0,8352
Leukozyten	77	+ 100.000/μl	1,10 (0,85–1,43)	0,4691
Thrombozyten	77	+ 100.000/μl	0,90 (0,81–1,00)	0,0521
Blasten im p. B.	78	+ 10 %	1,05 (0,93–1,19)	0,3990
Basophile im p. B.	76	+ 10 %	0,88 (0,56–1,40)	0,5967
Eosinophile im p. B.	76	+ 10 %	0,87 (0,23–3,34)	0,8443
Milzvergrößerung ^b	75	+ 1 cm	1,02 (0,99–1,07)	0,2288

Variable Kategoriale Skalierung	n	Vergleich	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^c
Geschlecht	80	männlich vs. weiblich	0,87 (0,49–1,55)	0,6438
Transkriptionstyp	36	b3a2 vs. b2a2	1,81 (0,67–4,94)	0,2497
Zytogenetik	64	ACA vs. keine ACA	1,08 (0,57–2,04)	0,8258
Extramedulläre Infiltration	80	vorhanden vs. nicht vorhanden	0,91 (0,39–2,14)	0,8266

n: absolute Häufigkeit, %: relative Häufigkeit, HR: Hazard-Ratio, p. B.: peripheres Blutbild, ACA: additional cytogenetic aberrations.

^a p-Wert des Wald-Testes.

^b Milzvergrößerung wurde in Zentimetern unter dem linken Rippenbogen gemessen.

^c p-Wert des Logrank-Testes.

4.5.3 Überprüfung der Modellannahmen

Linearitätsannahme:

Für alle metrischen Variablen wurde die Linearitätsannahme (vgl. Abschnitt 2.5.2) gemäß der in Abschnitt 3.2.6 beschriebenen Methode überprüft. Mit Ausnahme der Blasten musste die Linearitätsannahme für keine der insgesamt acht metrischen Variablen abgelehnt werden. Bezüglich der Blasten konnte von keinem log-linearen Einfluss der Variable auf die HR über deren gesamten Wertebereich ausgegangen werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p = 0,0130$). Der obere Abschnitt in Abbildung 4.10 zeigt die kumulativen Martingalresiduen der Blasten. Aus der grafischen Darstellung geht deutlich hervor, dass die beobachteten Residuen stark von den erwarteten Residuen abwichen. Zum Vergleich wurden exemplarisch die kumulativen Martingalresiduen der Variable „Alter bei Diagnosestellung“ (keine Ablehnung der Linearitätsannahme) im unteren Abschnitt der Abbildung 4.10 illustriert.

Die grafische Darstellung der Martingalresiduen (vgl. Abbildung 4.10) legte den Verdacht nahe, dass im Bereich der niedrigeren Blastenwerte die HR stärker anstieg als im Bereich der höheren Blastenwerte. Eine Logarithmustransformation dieser Variable schien daher den Effekt der Variable auf die HR besser einschätzen zu können. Abbildung 4.11 zeigt die kumulativen Martingalresiduen für die logarithmierten Blastenwerte. Ein p-Wert von 0,8380 im Kolmogorov-Smirnov-Test bedeutete folglich, dass es bezüglich der Analyse und der Interpretation der prognostischen Bedeutung der Blasten sinnvoll war, eine Logarithmustransformation der Blastenwerte durchzuführen.

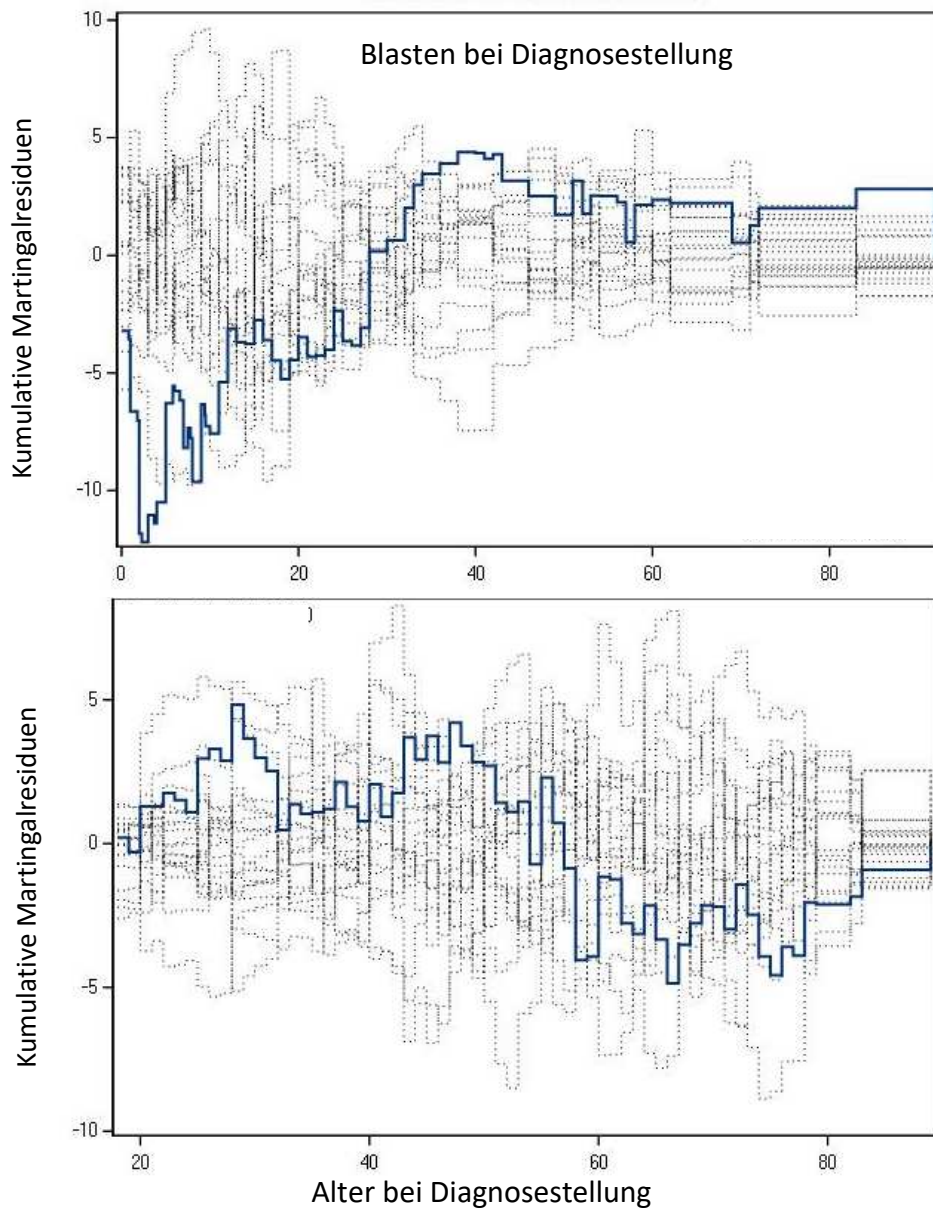


Abbildung 4.10: Überprüfung der Linearitätsannahme

Die obere Abbildung zeigt die kumulativen Martingalresiduen der Blasten. Die blaue Linie stellt dabei die beobachteten Residuen dar, während die gepunkteten Linien die erwarteten Residuen (bei Annahme der log-linearen Abhängigkeit der Variablenwerte von den relativen Risiken) illustrieren. Diese beiden Residuen differieren stark voneinander. Die untere Abbildung zeigt die kumulativen Martingalresiduen der Variable „Alter bei Diagnosestellung“, für die die Linearitätsannahme nicht abgelehnt werden musste.

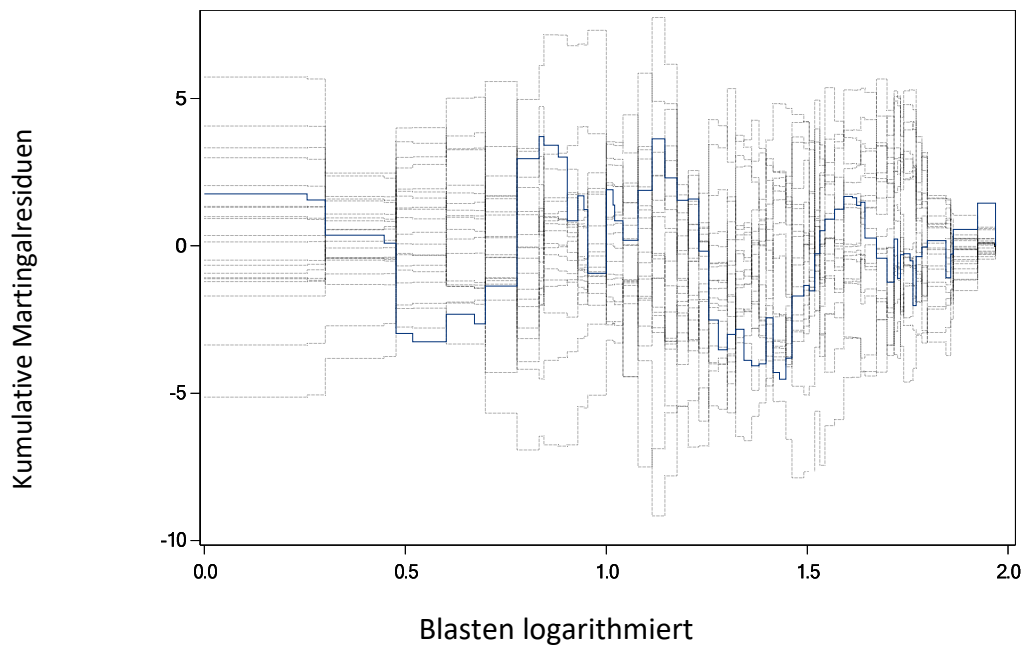


Abbildung 4.11: Kumulative Martingalresiduen der logarithmierten Blastenwerte

Die Abbildung zeigt die kumulativen Martingalresiduen der Blasten nach Logarithmustransformation. Die blaue Linie stellt dabei die beobachteten Residuen dar, während die gepunkteten Linien die erwarteten Residuen (bei Annahme der log-linearen Abhängigkeit der Variablenwerte von den relativen Risiken) skizzieren.

PH-Annahme:

Die Überprüfung der PH-Annahme (vgl. Abschnitt 2.5.2) erfolgte gemäß der in Abschnitt 3.2.6 angeführten Methoden. Die Annahme der proportionalen Hazardfunktionen musste, außer für die Eosinophilen, für keinen Parameter abgelehnt werden. Für die Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut errechnete sich im Kolmogorov-Smirnov-Test ein p-Wert von 0,039. Aus dem oberen Abschnitt der Abbildung 4.12 geht deutlich hervor, dass bezüglich des Einflusses der Eosinophilen auf die Überlebenszeit der Patienten keine zeitliche Konstanz bestand. Exemplarisch wurde wiederum die Variable „Alter bei Diagnosestellung“ als Vergleich (keine Ablehnung der Proportional-Hazards-Annahme) dargestellt.

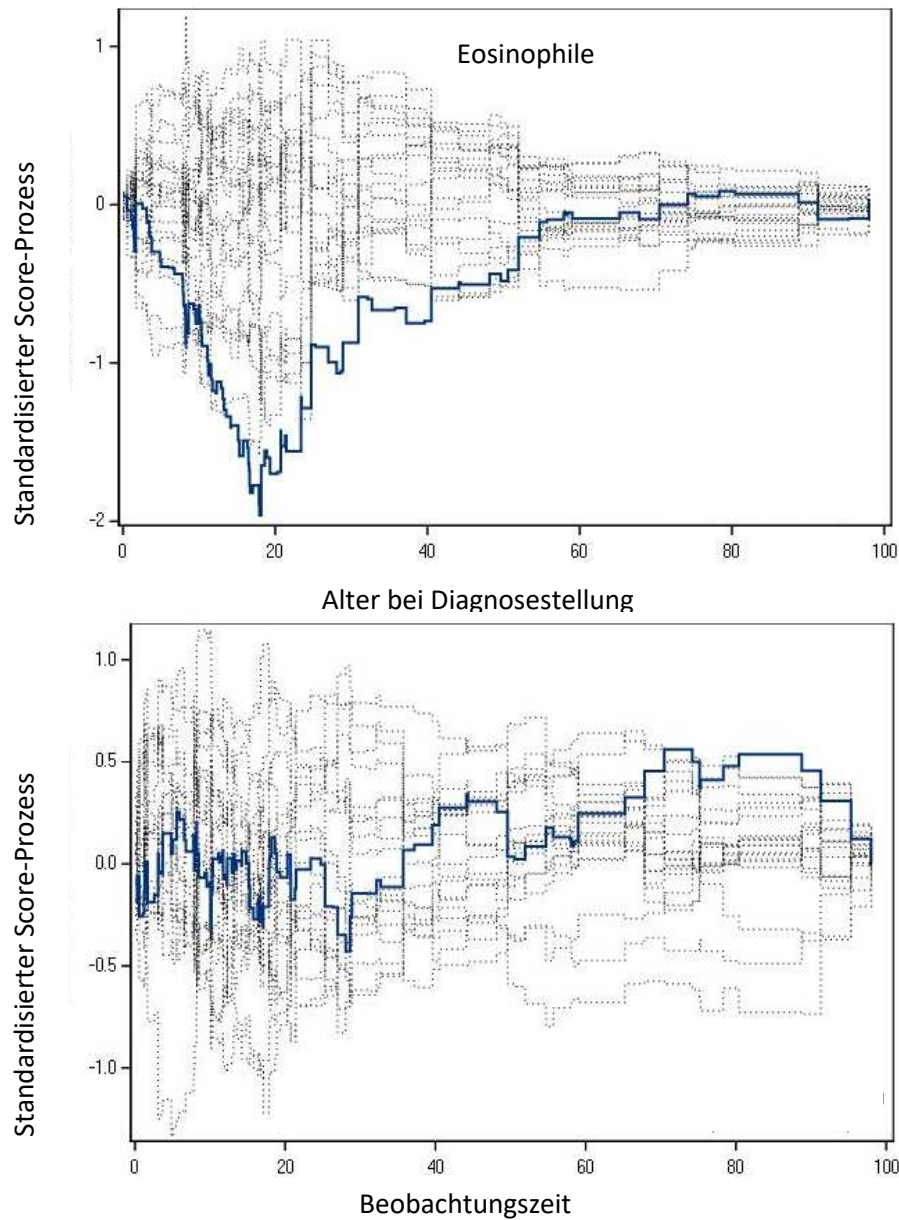


Abbildung 4.12: Überprüfung der PH-Annahme

Die obere Abbildung zeigt die transformierten Martingalresiduen (standardisierter Scoreprozess) geplottet gegen die Beobachtungszeit. Die blaue Linie stellt dabei die beobachteten Residuen dar, während die gepunkteten Linien die erwarteten Residuen (bei Annahme der proportionalen Hazardfunktion) skizzieren. Zum Vergleich wurde in der unteren Abbildung exemplarisch die Überprüfung der PH-Annahme des „Alters bei Diagnosestellung“ gezeigt, für die die PH-Annahme nicht abgelehnt werden musste.

4.5.4 Überlebenszeitanalyse kategorisiert nach der peripheren Blastenzahl

Von den insgesamt 271 Patienten, zu denen Angaben bezüglich der peripheren Blastenzahl vorlagen, zählten 39 Patienten zur Gruppe mit $\geq 30\%$ Blasten, 23 Patienten hatten einen Blastenteil zwischen 20-29 % und bei 209 Patienten lag die Blastenzahl unter 20 %.

In der Patientengruppe mit $<20\%$ Blasten wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht und betrug für Patienten mit 20-29 % Blasten 48 Monate. Für die Patienten, die $\geq 30\%$ Blasten im peripheren Blutbild aufwiesen, belief sich das mediane Überleben auf 21 Monate (vgl. Abbildung 4.13). Die vorliegende Kategorisierung der Patienten nach den unterschiedlichen Blastengrenzwerten resultierte in einer Abgrenzung der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Patienten mit $<20\%$ und der Patientengruppe mit 20-29 % Blasten und $>30\%$ Blasten. Für die beiden letztgenannten Gruppen konnte jedoch keine klare Trennung bezüglich ihrer Kaplan-Meier-Kurven festgestellt werden.

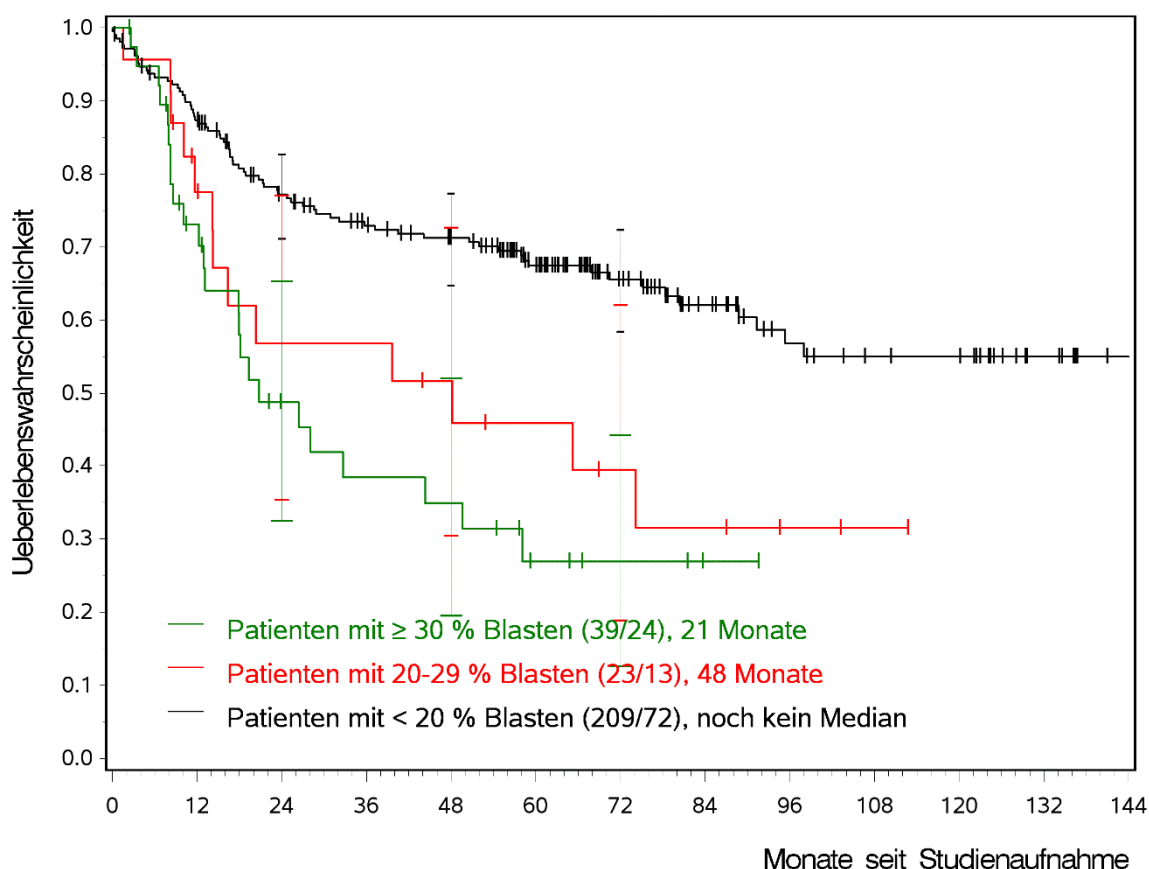


Abbildung 4.13: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten kategorisiert nach der peripheren Blastenzahl

Legende: 24 Patienten mit $\geq 30\%$ Blasten waren verstorben. Das mediane Überleben betrug 21 Monate. In der Patientengruppe mit $<20\%$ Blasten wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Monate wurden um die geschätzte Wahrscheinlichkeit 95 %-K.I. berechnet.

Tabelle 4.6 gibt einen Überblick bezüglich der Hazard-Ratios und den dazugehörigen Konfidenzintervallen der jeweiligen Gruppenvergleiche.

Die Patientengruppe mit ≥ 30 % Blasten zeigte gegenüber den Patienten mit 20-29 % Blasten ein relatives Risiko von 1,37. Das dazugehörige 95 %-K.I. betrug 0,70-2,71. Zwischen den Patienten mit 20-29 % vs. < 20 % Blasten konnte eine Hazard-Ratio von 2,09 festgestellt werden (Wald-Test: $p=0,0144$).

Tabelle 4.6: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse kategorisiert nach der peripheren Blastenzahl

Blastengrenzwerte im p.B.	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
<20% vs. 20-29 %	2,09 (1,16- 3,78)	0,0144
20-29 % vs. >30 %	1,37 (0,70-2,71)	0,3631

HR: Hazard-Ratio, p. B.: peripheres Blutbild, K.I.: Konfidenzintervall.

^a p-Wert des Wald-Testes.

4.6 Multiple Analyse der Prognoseparameter

4.6.1 Gemeinsame multiple Analyse

Zur Analyse im multiplen Regressionsmodell konnten nur diejenigen Patientendatensätze herangezogen werden, zu denen vollständige Daten für alle ins Modell eingeschlossene Variablen vorlagen. Zur Sicherstellung einer ausreichend großen Fallzahl wurden daher zur multiplen Analyse nur diejenigen Variablen in Betracht gezogen, zu denen in der gemeinsamen Analyse für mindestens 90 % der Patienten Daten vorlagen (vgl. Tabelle 4.3). Dies war für folgende zehn Parameter der Fall: Alter, Geschlecht, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Blasten, Basophile, Eosinophile, Milzvergrößerung und extramedulläre Infiltration. Der zytogenetische Befund und der Transkripttyp konnten somit aufgrund des großen Anteils an fehlenden Werten nicht zur Analyse ins multiple Modell eingeschlossen werden. Da die PH-Annahme für die Variable „Eosinophile“ abgelehnt werden musste (vgl. Abschnitt 4.5.3) und zudem eine Korrelation mit der Variable „Basophile“ (vgl. Abschnitt 4.1.3) bestand, wurde diese Variable ebenfalls nicht ins multiple Cox-Modell aufgenommen⁵. Eine Variablentransformation wurde nur für die Blastenwerte durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.5.3).

Folglich wiesen insgesamt 253 der 283 Patienten einen vollständigen Datensatz bezüglich der neun ins Modell aufgenommenen Variablen auf. Von diesen 253 Patienten waren 103 Patienten verstorben. Ein Verhältnis von zehn Events pro zu untersuchender Variable konnte somit für die multiple Analyse sichergestellt werden (vgl. Abschnitt 2.5.3).

Nach Variablenselektion gemäß der in Abschnitt 3.2.7 erläuterten Methoden stellten sich drei der insgesamt zehn Variablen als statistisch signifikante Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben des vorliegenden Patientenkollektivs heraus (vgl. Tabelle 4.7). So waren ein höheres Alter bei Diagnosestellung, niedrigere initiale Thrombozytenzahlen und höhere Blastenwerte im peripheren Blutbild mit einem schlechteren Gesamtüberleben für die Patienten assoziiert.

Patienten, die um 10 Jahre älter waren, zeigten gegenüber den jüngeren Patienten ein relatives Risiko von 1,33. Das dazugehörige 95 %-K.I. betrug 1,17–1,52. Eine Erhöhung der Thrombozyten um 100.000/ μ l resultierte in einer HR von 0,92 (95 %-K.I.: 0,85–0,95). Eine 10-fache Erhöhung der Blastenwerte führte zu einer HR von 2,91 (95 %-K.I.: 1,87–4,54).

⁵ Auch aufgrund ihrer fehlenden statistischen Signifikanz in der univariaten Analyse wurde davon abgesehen, Methoden wie z. B. ein zeitabhängiges Cox-Modell anzuwenden, um die Variable in das multiple Cox-Modell einzuschließen.

Tabelle 4.7: Ergebnisse der multiplen Cox-Regression

Variable	Vergleich bei Erhöhung um	HR (95 %-K.I.)	p-Wert ^a
Alter	+ 10 Jahre	1,33 (1,17–1,52)	< 0,0001
Thrombozyten	+ 100.000/ μ l	0,92 (0,85–0,95)	0,0003
Blasten	10-fach	2,91 (1,87–4,54)	< 0,0001

HR: Hazard-Ratio, K.I.: Konfidenzintervall.

^a p-Wert des Wald-Testes.

4.6.2 Multiple Analyse getrennt nach Phase

Akzelerierte Phase:

Von den insgesamt 203 Patienten in akzelerierter Phase zeigten 181 Patienten einen vollständigen Datensatz für die acht (keine Patienten in AP mit extramedullärer Manifestation) ins Modell aufgenommenen Variablen. Von diesen 181 Patienten waren insgesamt 60 Patienten verstorben. Neben dem Alter, den Thrombozytenwerten und der Blastenzahl besaß für dieses Patientenkollektiv auch der initiale Hämoglobinwert eine prognostische Aussagekraft (siehe Tabelle 4.8). So war ein um 5g/dl höherer Hämoglobinwert mit einer HR von 0,48 assoziiert (95 %-K.I.: 0,25–0,94).

Tabelle 4.8: Ergebnisse der multiplen Cox-Regression für Patienten in akzelerierter Phase

Variable	Vergleich bei Erhöhung um	HR (95 %-K.I.)	p-Wert ^a
Alter	+ 10 Jahre	1,37 (1,15–1,65)	0,0006
Hämoglobin	+ 5 g/dl	0,48 (0,25–0,94)	0,0322
Thrombozyten	+ 100.000/ μ l	0,91 (0,85–0,98)	0,0116
Blasten	10-fach	2,38 (1,15–4,93)	0,0194

HR: Hazard-Ratio, K.I.: Konfidenzintervall.

^a p-Wert des Wald-Testes.

Blastenkrise:

Von den insgesamt 80 Patienten, die in Blastenkrise diagnostiziert wurden, wiesen 72 Patienten vollständige Daten zu den neun Variablen des multiplen Cox-Modells auf. Insgesamt waren 43 dieser 72 Patienten verstorben. Für die separate Analyse der BK-Patienten bezüglich des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben stellte sich nur das Alter bei Diagnosestellung als prognostisch relevant für das Gesamtüberleben heraus.

Tabelle 4.9: Ergebnisse der multiplen Cox-Regression für Patienten in Blastenkrise

Variable	Vergleich bei Erhöhung um	HR (95 %-K.I.)	p-Wert^a
Alter	+ 10 Jahre	1,32 (1,09–1,59)	0,0040

HR: Hazard-Ratio, K.I.: Konfidenzintervall.

^a p-Wert des Wald-Testes.

4.6.3 Überprüfung der Modellannahmen

Analog zur univariaten Analyse erfolgte für die multiple Cox-Regression eine Überprüfung der PH-Annahme und der linearen Abhängigkeit der logarithmierten HR von den ins Modell eingeschlossenen metrischen Variablen. Nach Logarithmustransformation der Blastenwerte musste die Linearitätsannahme für keine der metrischen Variablen abgelehnt werden. Auch bezüglich der PH-Annahme konnten für alle der ins Modell eingeschlossenen Parameter im Wesentlichen über den gesamten Zeitverlauf konstante Scorewerte festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Interpretation der eigenen Ergebnisse

5.1.1 Patientencharakteristika

Im Zuge des Vergleiches der initialen Patientencharakteristika zwischen den beiden Registern stellte sich heraus, dass die Patienten des „Out-Study“-Registers (medianes Alter: 47 Jahre) statistisch signifikant jünger waren als die Patienten des „Population-based“-Registers (medianes Alter: 54 Jahre). Dieser Unterschied war unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Aufnahme ins „Out-Study“-Register eine Behandlung mit Imatinib voraussetzte. Eine TKI-Therapie wurde für ältere Patienten vor allem in der Imatinib-Anfangsphase sehr restriktiv angewendet. Erst ab dem Jahre 2006 zeigte sich eine zunehmende Etablierung der TKI-Behandlung auch für ältere Patienten [50, 52]. Bezüglich der Behandlungsdifferenzen zwischen den älteren und jüngeren CML-Patienten muss jedoch an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich die TKI-Therapie mittlerweile auch als effektive Behandlungsmethode für Patienten in höherem Alter bewährt hatte [51, 151]. Latagliata et al. [151] konnten für Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren, verglichen mit den jüngeren Patienten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich deren zytogenetischen Remissionsraten feststellen. Bei älteren Patienten traten jedoch, im Gegensatz zu den jüngeren Patienten, signifikant häufiger TKI-Therapie-bedingte Nebenwirkungen auf.

Zudem konnte festgestellt werden, dass der Anteil der initial in BK diagnostizierten Patienten im „Out-Study“-Register deutlich geringer war als im „Population-based“-Register. Diese Tatsache könnte ebenfalls durch das Aufnahmekriterium der TKI-Therapie im „Out-Study“-Register bedingt sein, da davon auszugehen war, dass manche Patienten in BK aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung eine palliative Therapieform, anstatt einer Imatinib-Behandlung, bevorzugten und somit nicht im „Out-Study“-Register erfasst wurden. Die Tatsache, dass sich die beiden Register in Bezug auf die Milzgröße statistisch signifikant voneinander unterschieden (vgl. Tabelle 4.1), ließ sich wiederum unter anderem darauf zurückführen, dass der Anteil an AP-Patienten im „Out-Study“-Register (83 %) größer war als im „Population-based“-Register (66 %) und die Milzgröße wiederum mit der Phase korrelierte (vgl. Abbildung 4.3).

Obwohl hinsichtlich der oben angeführten Variablen geringe Differenzen zwischen den beiden Registern bestanden, gilt es an dieser Stelle anzumerken, dass eine gemeinsame Analyse der beiden Register durchaus als gerechtfertigt und sinnvoll erschien. In einer Subgruppenanalyse, in der die prognostische Bedeutung der einzelnen Variablen separat

für jedes Register einzeln durchgeführt wurde, konnten für alle Koeffizienten dieselben prognostischen Trends festgestellt werden. Zudem wird im Rahmen einer Prognosefaktorenanalyse durch den Einschluss von unterschiedlichen Studienregistern eine gewisse biologische Heterogenität erreicht, die eine bessere Verallgemeinerung der Studienergebnisse zulässt [132].

5.1.2 Überlebenszeit

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 98 Monate (vgl. Abbildung 4.4). Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit des vorliegenden Patientenkollektivs belief sich auf 71 %. Ein Vergleich der Überlebenszeit zwischen dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mit den in CP diagnostizierten Patienten des „Population-based“-Registers (2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 94 % [50]) verdeutlichte die prognostischen Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Krankheitsphasen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten zeigten, dass unter den Patienten, die sich bei Diagnosestellung in Krankheitsprogression befanden, durch ihre Klassifizierung in AP- und BK-Patienten nochmals zwei Gruppen separiert werden konnten, welche sich bezüglich ihres Gesamtüberlebens signifikant voneinander unterschieden (vgl. Abbildung 4.5). Die mediane Überlebenszeit der BK-Patienten betrug nur 21 Monate, während das mediane Überleben für Patienten, die sich bei Diagnosestellung in AP befanden, noch nicht erreicht wurde. Der zeitliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven dieser beiden Gruppen verdeutlichte vor allem in der Anfangsphase eine große Diskrepanz zwischen deren Überlebenswahrscheinlichkeiten. Diese große Differenz in der unmittelbaren Zeit nach Diagnosestellung spiegelte vor allem den rapiden und oftmals rasch letal endenden Krankheitslauf der BK-Patienten wider, deren geschätzte 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nur 46 % betrug.

Werden die vorliegenden Studienergebnisse mit den Überlebenszeiten von Patienten verglichen, die eine BK im Therapieverlauf erfahren hatten, so konnten für die initial in BK diagnostizierten Patienten längere absolute Überlebenszeiten⁶ festgestellt werden (medianes Überleben: 21 Monate vs. < 12 Monate [40]).

Analoge Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich der in AP diagnostizierten Patienten mit denjenigen Patienten, die eine AP nach anfänglich stabilem Krankheitsstadium erfahren haben (2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 81 % vs. 70 % [152]).

⁶ Als Überlebenszeit wird in diesem Zusammenhang die Zeit von der Diagnose der Krankheitsprogression bis zum Tod verstanden.

5.1.3 Validierung bereits etablierter CML-Scores

Die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit der bisher etablierten CML-Prognosescores für das vorliegende Patientenkollektiv verdeutlichte, dass diese nur teilweise auf Patienten, die sich bereits in Krankheitsprogression befanden, übertragbar waren (vgl. Abschnitt 4.4).

Bezogen auf die Risikogruppenzugehörigkeit gehörte, sowohl beim Sokal-Score, Euro-Score als auch beim ELTS-Score, der größte Patientenanteil (75 %, 59 % und 68 %) der Hochrisikogruppe an. Wohingegen beim EUTOS-Score die Mehrheit der Patienten in die Niedrigrisikogruppe (59 %) kategorisiert wurde.

Mittels Sokal-Score konnte für die Patienten in der vorliegenden Arbeit nur die Kaplan-Meier-Kurve der Hochrisikogruppe klar von den beiden anderen Gruppen abgegrenzt werden. Zwischen der mittleren Risikogruppe und der Niedrigrisikogruppe konnten keine Prognoseunterschiede festgestellt werden. Die Anwendung des Euro-Scores auf das vorliegende Patientenkollektiv resultierte in keiner signifikanten Unterscheidung der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen. Die fehlende prognostische Relevanz des Euro-Scores für das vorliegende Patientenkollektiv war unter anderem dadurch bedingt, dass beim Euro-Score, im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ein hoher Anteil an Basophilen und Eosinophilen im peripheren Blutbild als prognostisch ungünstig gewertet wurde.

Der ELTS-Score hingegen besaß für das vorliegende Patientenkollektiv sehr wohl eine prognostische Aussagekraft. So konnte eine klare Trennung der Kaplan-Meier-Kurven zwischen der Niedrigrisikogruppe bzw. der mittleren Risikogruppe und der Hochrisikogruppe festgestellt werden. Die prognostische Relevanz des ELTS-Scores für das vorliegende Patientenkollektiv wurde unter anderem dadurch befördert, dass dieser der einzige unter den bisher für die CML etablierten Prognosesystemen war, der für Patienten mit initial niedrigen Thrombozyten ein schlechteres Gesamtüberleben prognostizierte, was im Einklang mit den Ergebnissen der univariaten und multiplen Analyse der vorliegenden Arbeit stand.

Besonders interessante Ergebnisse lieferte die Anwendung des EUTOS-Scores auf das vorliegende Patientenkollektiv. Zum einen klassifizierte dieser Score, wie bereits erwähnt, die Mehrheit der Patienten in die Niedrigrisikogruppe und zum anderen resultierte die Einteilung der Patienten nach den beiden EUTOS-Risikogruppen in zwei sich bezüglich des Gesamtüberlebens signifikant voneinander unterscheidende Patientengruppen. Das Risikoprofil war jedoch genau umgekehrt. Die Patienten der EUTOS-Hochrisikogruppe zeigten, verglichen mit den Patienten der EUTOS-Niedrigrisikogruppe, einen deutlichen

Überlebensvorteil. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit der EUTOS-Niedrigrisikogruppe belief sich auf 62 % und betrug in der EUTOS-Hochrisikogruppe 83 %. Aus Tabelle 2.1 lässt sich entnehmen, dass zur Berechnung des EUTOS-Scores nur zwei Variablen (Milzgröße und der Anteil der Basophilen im peripheren Blut) herangezogen wurden. Die Tatsache, dass die Patienten der vorliegenden Arbeit, verglichen mit den CP-Patienten im EUTOS-Score, ein konträres Risikoprofil aufwiesen, war unter anderem durch die unterschiedliche prognostische Bedeutung der Basophilen und der Milzgröße für diese beiden Gruppen erklärbar. An dieser Stelle ist es jedoch essenziell zu erwähnen, dass der EUTOS-Score ursprünglich entwickelt wurde, um die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten zytogenetischen Remission⁷ innerhalb von 18 Monaten zu prognostizieren, und nicht primär das Gesamtüberleben als Zielgröße beinhaltete. Aufgrund der unlogischen Risikogruppenanordnung konnte der EUTOS-Score für Patienten in fortgeschrittener Phase keine prognostisch sinnvollen Ergebnisse liefern.

5.1.4 Prognosefaktoren

Aufgrund der ohnehin sehr geringen Datenmenge an Patienten, die in AP oder BK der CML diagnostiziert wurden, und der damit einhergehenden verminderten statistischen Aussagekraft, lag das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der gemeinsamen Analyse der beiden fortgeschrittenen Krankheitsphasen. Unter den 253 Patienten, die einen vollständigen Datensatz bezüglich der neun ins Modell aufgenommenen Variablen aufwiesen, waren 103 Patienten verstorben, wodurch ein Verhältnis von zehn Events pro zu untersuchender Variable in der gemeinsamen multiplen Analyse sichergestellt werden konnte (vgl. Abschnitt 2.6.3). Eine gemeinsame Analyse der beiden Phasen erschien auch dahingehend sinnvoll und gerechtfertigt, wenn man den Aspekt berücksichtigt, dass generell ein oftmals fließender Übergang zwischen den beiden fortgeschrittenen Phasen der CML beobachtet werden kann. Aufgrund des hypothesengenerierenden Charakters dieser Arbeit wurden auch die Ergebnisse der phasenetrennten Analyse in Abschnitt 4.5.2 angeführt. An dieser Stelle gilt es jedoch bezüglich der statistischen Aussagekraft dieser Analyse zu erwähnen, dass diese Ergebnisse kritisch interpretiert werden müssen, da hierbei das Verhältnis von Events zu untersuchender Variable unter 10 lag (vgl. Abschnitt 2.5.3).

In der univariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs stellten sich folgende Parameter als statistisch signifikante Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben der

⁷ Komplette zytogenetische Remission: keine Ph-Chromosom-positiven Metaphasen nachweisbar.

Patienten heraus: Alter bei Diagnosestellung, Hämoglobinwert, Thrombozytenzahlen, Anzahl der Blasten und Basophilen im peripheren Blut und das Vorhandensein von zusätzlichen zytogenetischen Aberrationen (vgl. Tabelle 4.3). In der multiplen Cox-Regression konnten jedoch nur das Alter bei Diagnosestellung, die Thrombozytenzahl und die Anzahl der Blasten im peripheren Blut als unabhängige prognostische Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben der Patienten identifiziert werden (vgl. Tabelle 4.6). In der phasengetrenten Prognosefaktorenanalyse besaßen für die AP-Patienten in der multiplen Analyse das Alter bei Diagnosestellung, der Hämoglobinwert, die Thrombozytenzahlen und die Anzahl der Blasten im peripheren Blutbild eine prognostische Aussagekraft (vgl. Tabelle 4.7). Für die Patienten, die in BK diagnostiziert wurden, konnte sowohl in der univariaten als auch in der multiplen Analyse lediglich für die Variable „Alter bei Diagnosestellung“ ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patienten festgestellt werden (vgl. Tabelle 4.5 und 4.8).

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Diskussion bezüglich der Variablen, welche sich in der gemeinsamen multiplen Analyse als prognostisch bedeutsam herausgestellt hatten.

Alter bei Diagnosestellung:

Das Patientenalter bei Diagnosestellung zeigte in der multiplen Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben des vorliegenden Patientenkollektivs. Der Einflussfaktor „Alter bei Diagnosestellung“ wurde für Patienten, die sich bei Diagnosestellung in chronisch-stabiler Krankheitsphase befanden schon seit über 30 Jahren zur Prognoseeinschätzung (vgl. Sokal-Score) [110] herangezogen. Das prognostische Potenzial der Variable „Patientenalter bei Diagnosestellung“ konnte für initial in CP diagnostizierte Patienten auch nach Einführung der TKI-Therapie seinen Stellenwert bezüglich der Vorhersagekraft des Langzeitüberlebens aufrecht erhalten (vgl. ELTS-Score) [17]. Die prognostische Relevanz des Faktors „Alter“ erfuhr jedoch für Patienten, die sich bereits in Krankheitsprogression befanden, in den letzten Jahren vor allem durch die Einführung der TKI-Therapie einen Wandel [19]. In der Prä-TKI-Ära, in der die Prognose für Patienten in fortgeschrittener Krankheitsphase noch wesentlich schlechter war, spielte das Alter aufgrund des ohnehin sehr kurzen Krankheitsverlaufes kaum eine Rolle bezüglich der Überlebenszeiten. Da nun jedoch vor allem für Patienten, die in AP diagnostiziert wurden, durch die Etablierung der TKI-Therapie eine enorme Verbesserung der Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeiten erzielt werden konnte, stieg nun auch in diesem Patientenkollektiv die Anzahl an nicht CML-bedingten Todesfällen, für die das Alter naturgemäß eine große Rolle spielt, enorm an [127]. Die Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass in Bezug auf das vorliegende Patientenkollektiv das „Patientenalter bei Diagnosestellung“ vor allem für Patienten, die in AP diagnostiziert wurden, eine prognostische Wertigkeit besitzt, welches zukünftig durchaus zur Entscheidungsfindung bezüglich etwaiger Therapieoptionen (z. B.: TKI-Therapie oder Stammzelltransplantation) beitragen könnte. Eine Untersuchung in einem Datensatz mit ausreichenden Daten zu beiden Therapieoptionen wäre wünschenswert.

Thrombozyten:

In der gemeinsamen multiplen Analyse der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen den initialen Thrombozytenzahlen und dem Gesamtüberleben der Patienten festgestellt werden. So bestand eine Assoziation zwischen initial niedrigen Thrombozytenwerten und signifikant schlechteren Überlebenschancen.

Bezüglich der prognostischen Bedeutung der Thrombozytenzahl bei Diagnosestellung soll an dieser Stelle kurz deren Wertigkeit in den bisher etablierten CML-Scores beleuchtet werden. In allen bisher etablierten CML-Scores, ausgenommen dem EUTOS-Score, wurden die initialen Thrombozytenwerte zur Prognoseeinschätzung herangezogen (vgl. Tabelle 2.1). Deren tatsächliche prognostische Wertigkeit unterschied sich jedoch in den verschiedenen Scores. Während ein schlechteres Langzeitüberleben im ELTS-Score mit initial niedrigen Thrombozytenwerten in Zusammenhang gebracht wurde, traf dies im Sokal-Score und im Euro-Score für hohe initiale Thrombozytenzahlen zu. Eine potenzielle Erklärung für diesen inversen Einfluss der Thrombozytenwerte ist, dass die beiden letztgenannten Scores in der Prä-TKI-Ära entwickelt wurden, in der die Therapieoptionen zur Zytoreduktion von initial hohen Thrombozyten beschränkt waren. Daraus folgte, dass therapieresistente hohe Thrombozytenzahlen bei Diagnosestellung mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert waren [153]. Im Gegensatz dazu können heutzutage mittels Applikation von TKI-Therapie komplette hämatologische Remissionsraten⁸ bei mittlerweile über 95 % der Patienten [22] erzielt werden. Aufgrund der guten Behandlungsoptionen hat der negative prognostische Einfluss von initial hohen Thrombozytenwerten für die Prognoseeinschätzung des Langzeitüberlebens der CML-Patienten an Bedeutung verloren. Vielmehr sind es nun niedrige initiale Thrombozytenwerte bei der Diagnosestellung, die eine prognostische Aussagekraft für TKI-behandelte Patienten einnehmen [17]. Im Zusammenhang einer TKI-Therapie mit den Thrombozytenwerten muss berücksichtigt werden, dass eine Thrombozytopenie eine häufige Nebenwirkung der

⁸ Komplette hämatologische Remission: Leukozyten < $10 \cdot 10^9/l$, Basophile < 5 %, keine Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten im Differentialblutbild, Thrombozytenzahl < $450 \cdot 10^9/l$, Milz nicht tastbar.

TKI-Therapie darstellt [22, 34, 35]. In der Studie von Sawyers et al. [35] zeigten BK-Patienten, die eine Imatinib-Therapie erhielten, in über 60 % der Fälle Grad 3 oder Grad 4 Thrombozytopenien⁹. Bezüglich der prognostischen Wertigkeit der initialen Thrombozytenzahl in der TKI-Ära bedeutet dies nun, dass diejenigen Patienten, die bereits bei Diagnosestellung niedrige Thrombozytenwerte aufweisen, welche zusätzlich therapiebedingt vermindert werden, nun besonders gefährdet sind, schwerwiegende Blutungskomplikationen zu erleiden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass in der TKI-Ära die initialen Thrombozytenwerte nicht nur für CP-Patienten, sondern auch für Patienten, die in fortgeschrittener Krankheitsphase diagnostiziert wurden, als prognostisch relevante Einflussgröße angesehen werden können und in eine risikoadaptierte Therapieentscheidung miteinbezogen werden sollten.

Blasten im peripheren Blut:

Erwartungsgemäß stellte sich auch der initiale Anteil an Blasten im peripheren Blut in der multiplen Cox-Regression als prognostisch bedeutsam für das Gesamtüberleben des vorliegenden Patientenkollektivs heraus. Ein relevanter und viel diskutierter Aspekt, der im Zusammenhang mit der prognostischen Wertigkeit der initialen Blastenzahl steht, stellt sicherlich die Frage dar, welcher der Grenzwerte zur Phaseneinteilung der BK herangezogen werden sollte. Es herrscht nach wie vor noch kein internationaler Konsens darüber, ob die Einteilung nach dem WHO-Grenzwert [12] (≥ 20 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark) oder nach ELN-Kriterien [15] (≥ 30 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark) erfolgen sollte. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den Patientengruppen mit < 20 % Blasten und denen mit 20-29 % Blasten. Im Gegensatz dazu konnte keine klare Trennung der Kaplan-Meier-Überlebenszeiten zwischen den Patienten mit 20-29 % Blasten und den Patienten mit ≥ 30 % Blasten festgestellt werden. Die vorliegenden Ergebnisse bedeuten demnach, dass in Bezug auf die Grenzwertfrage ein Cutpoint von 20% Blasten besser geeignet wäre, um Patienten zu identifizieren, die sich bezüglich ihrer Prognose größtmöglich voneinander unterscheiden. An dieser Stelle muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit leider nur einen limitierten Beitrag zur Klärung der Grenzwertfrage zuließen, da ausschließlich die Daten der Blastenzahl im peripheren Blut und keine Knochenmarksbefunde vorlagen. Zusammenfassend lässt sich daher bezüglich der

⁹ Grad 3: $< 50-10$ Thrombozyten in $10^9/l$.
Grad 4: < 10 Thrombozyten in $10^9/l$.

prognostischen Wertigkeit der initialen Blastenzahl in Zeiten der TKI-Ära schlussfolgern, dass in naher Zukunft diesbezüglich unbedingt weitere Studien durchgeführt werden müssen, um so die Basis zur Etablierung von international einheitlich gültigen Definitionskriterien der CML-Krankheitsphasen zu schaffen.

Folgende Variablen stellten sich zwar in der univariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs als statistisch signifikante Prognosefaktoren heraus, besaßen jedoch in der multiplen Analyse keinen Stellenwert oder mussten aufgrund ihres hohen Anteils an fehlenden Daten a priori aus der multiplen Analyse ausgeschlossen werden.

Zytogenetische Aberrationen:

Daten bezüglich des Vorhandenseins von zusätzlichen zytogenetischen Veränderungen (ACA: additional cytogenetic aberrations) lagen in der vorliegenden Analyse von insgesamt 210 Patienten vor. Zytogenetische Veränderungen bei Diagnosestellungen konnten bei insgesamt 54 (26 %) Patienten festgestellt werden. Im Vergleich dazu berichtete die deutsche CML-Studie IV [14] für Patienten, die sich bei Diagnosestellung in CP befanden, von einem Auftreten von zusätzlichen zytogenetischen Veränderungen bei ca. 6,9 % der Patienten. In bisherigen Studien lag der Fokus der prognostischen Wertigkeit von ACA vor allem auf zytogenetische Veränderungen, die im Therapieverlauf auftraten [154, 155] und nicht bereits initial bei Diagnosestellung vorhanden waren. Das Auftreten von ACA unter Therapie gilt sowohl nach den derzeit gültigen Kriterien des ELN [15] als auch laut WHO-Definition [12] als Faktor der Krankheitsprogression. In der WHO-Revision 2016 [12] wird nun neben den zytogenetischen Veränderungen bei Diagnosestellung auch dem Vorhandensein gewisser ACA („Major Route“-ACA¹⁰, komplexer Karyotyp, 3q26.2-Alterationen) bei Diagnosestellung eine prognostische Bedeutung beigemessen (vgl. Tabelle 1.1). Eine Analyse des Zusammenhanges des Vorhandenseins von ACA bei Diagnosestellung mit dem Gesamtüberleben erfolgte im Rahmen der deutschen CML-Studie IV [14]. In dieser Studie berichteten Fabarius et al. [14] von signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit „Major Route“-ACA, verglichen mit Patienten ohne ACA. In der vorliegenden Arbeit war das Vorhandensein von ACA bei Diagnosestellung ebenfalls mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. An dieser Stelle muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass aus den retrospektiven Daten leider nicht eruierbar war, ob es sich bei den zytogenetischen Aberrationen um „Major Route“-ACA oder andere zytogenetische

¹⁰ „Major Route“-ACA: zusätzliches Ph-Chromosom, Trisomie 19 oder 8, Isochromosom 17q.

Veränderungen handelte. Zudem konnte der zytogenetische Befund aufgrund der geringen Patientenzahl, für die diesbezüglich Daten vorlagen, nicht ins multiple Modell eingeschlossen werden. Daher bedarf es dringend weiterer Prognosestudien, die die prognostische Relevanz der ACA umfassend analysieren. Der zytogenetische Befund der CML-Patienten bei Diagnosestellung könnte in Zukunft eine bedeutende Rolle für die Risikogruppenklassifizierung aller CML-Patienten, unabhängig davon, ob sie in CP, AP oder BK diagnostiziert wurden, spielen.

Basophile im peripheren Blut:

Der Anteil an Basophilen im peripheren Blut bei Diagnosestellung besaß nur in der univariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Ein hoher Anteil an Basophilen war demnach, konträr zu den bisherigen Daten, mit einer besseren Prognose assoziiert. Der statistisch signifikante Zusammenhang der Variable „Basophile“ mit dem Gesamtüberleben konnte jedoch weder in der multiplen Cox-Regression noch in der phasenetrennten univariaten Analyse festgestellt werden. Die Ursache für die prognostische Wertigkeit in der gemeinsamen univariaten Analyse könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die Basophilenwerte stark mit der Krankheitsphase (vgl. Abbildung 4.3) und dadurch wiederum mit dem Gesamtüberleben der Patienten korrelierten. So gehörten 90 % der Patienten, die bei Diagnosestellung einen Anteil von ≥ 20 % Basophile im peripheren Blut aufwiesen, der AP an. Diese Tatsache ließ sich darauf zurückführen, dass Patienten mit ≥ 20 % Basophile im peripheren Blut derzeit unabhängig von weiteren Parametern, sowohl nach den Kriterien des ELN [15] als auch nach der WHO-Definition [12], in die akzelerierte Krankheitsphase eingestuft werden. Daher ist der vermeintliche Zusammenhang eines hohen Anteils an Basophilen mit einer besseren Prognose klinisch nicht verwertbar.

Bezüglich derjenigen Variablen, die in dieser Arbeit keine prognostische Aussagekraft besaßen, lässt sich Folgendes vermerken:

Das Geschlecht der Patienten wurde auch bisher in keinem der bereits etablierten CML-Prognosescores mit den Überlebenschancen der Patienten in Zusammenhang gebracht. Die fehlende prognostische Bedeutung der initialen Leukozytenzahlen könnte, ähnlich wie für die initialen Thrombozyten bereits erläutert, wiederum unter anderem durch die hohen kompletten hämatologischen

Remissionsraten¹¹, die mittlerweile unter TKI-Therapie erzielt werden, erklärbar sein. Eine Milzvergrößerung, die in allen bisher etablierten Prognosescores mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert wurde, zeigte für das vorliegende Patientenkollektiv keine prognostische Relevanz. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem initialen Anteil der Eosinophilen im peripheren Blut und dem Gesamtüberleben der Patienten festgestellt werden. Zudem musste für die Variable „Eosinophile“ als einzige Variablen die PH-Annahme im Cox-Modell abgelehnt werden. Aus Abbildung 4.12 wird ersichtlich, dass in der Anfangsphase nach Diagnosestellung der standardisierte Scoreprozess negative Werte aufwies, also der beobachtete standardisierte Scoreprozess unter dem erwarteten Scoreprozess lag. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Anzahl der Eosinophilen negativ mit den Blastenwerten korrelierten und Patienten mit initial hohen Eosinophilenwerten aber niedrigen Blastenwerten im Vergleich zu Patienten mit initial hohen Blastenwerten vor allem in der Anfangsphase einen Überlebensvorteil aufwiesen, welcher jedoch nicht in diesem Ausmaß über den gesamten Zeitraum nach der Diagnosestellung aufrechterhalten werden konnte, was gegen die zeitliche Konstanz des Einflusses der Variable sprach. Die unterschiedlichen Transkripttypen „b2a2“ und „b3a2“ besaßen in dieser Arbeit ebenfalls keine prognostische Aussagekraft. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass geringe Patientenzahl in dieser Analyse mit einer entsprechend geringen Power, einen Unterschied zu entdecken, einherging. Auch das Vorhandensein einer extramedullären Blasteninfiltration zeigte in der vorliegenden Arbeit keinen prognostisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der BK-Patienten. Aktuelle Studien von Chen et al. [156] und Jain et al. [43] untersuchten ebenfalls den Einfluss der extramedullären Infiltration auf die Prognose der Patienten in fortgeschrittener Krankheitsphase und kamen zu dem interessanten Ergebnis, dass Patienten, die eine extramedulläre Blasteninfiltration aufwiesen, ohne die Kriterien einer Blastenkrise im peripheren Blutbild oder Knochenmark zu erfüllen, im Vergleich zu denjenigen, bei denen per Definitionskriterien eine BK im KM oder peripheren Blutbild vorlag, einen Überlebensvorteil besaßen. Leider konnte in der vorliegenden Arbeit der prognostische Einfluss des solitären extramedullären Befalles, aufgrund der fehlenden Knochenmarksdaten, nicht untersucht werden und sollte daher in zukünftigen Studien noch eingehend analysiert werden.

¹¹ Komplette hämatologische Remission: Leukozyten < $10 \cdot 10^9/l$, Basophile < 5 %, keine Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten im Differentialblutbild, Thrombozytenzahl < $450 \cdot 10^9/l$, Milz nicht tastbar.

5.2 Vergleich mit bisher publizierten Studien

Im folgenden Abschnitt erfolgt ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit bisher publizierten Studien, die ebenfalls für Patienten in fortgeschrittener Krankheitsphase unterschiedliche Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit analysierten. Dafür wurden exemplarisch insgesamt sechs unterschiedliche Studien [19, 35, 43, 157, 158] herangezogen (vgl. Tabelle 5.1). Bezüglich der Auswahlkriterien der Vergleichsstudien wurde vor allem darauf geachtet, dass die einzelnen Studien große Patientenzahl (mindestens 100 Patienten) aufwiesen, um solide statistische Schlüsse aus der Prognosefaktoranalyse zu gewährleisten. Die Vergleichsstudien umfassten sowohl kontrollierte klinische Studien als auch Registerstudien. Außerdem unterschieden sich die einzelnen Studien bezüglich ihres Therapiemanagements und den Einschlusskriterien. Diese Faktoren gilt es im Zuge der Interpretation der einzelnen Studienergebnisse zu berücksichtigen. Die Vergleichsstudien sind durch folgende Behandlungsmethoden und Einschlusskriterien charakterisiert:

Die Studie von Kantarjian et al. [19] umfasste 246 BK-Patienten, die von 1965 bis 2010 in einem Krankenhaus in Texas registriert wurden. Von diesen erhielten insgesamt 65 Patienten eine TKI-Therapie. Bei einem Patienten erfolgte eine SZT als Erstlinientherapie. Von weiteren 32 Patienten standen keine Behandlungsdaten zur Verfügung und bei 7 Patienten wurde keine Therapie durchgeführt. Die restlichen 141 Patienten erhielten entweder eine Chemotherapie oder eine Interferon- α -basierte Therapie. Sawyers et al. [35] untersuchten in ihrer nichtrandomisierten, multizentrischen Phase-2-Studie anhand von 229 Patienten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Imatinib für BK-Patienten. Die Aufnahme in das Studienprotokoll unterlag dabei strikten Einschlusskriterien (keine schweren Leber-, Herz- oder Nierenerkrankungen, Frauen im gebärfähigen Alter durften nicht schwanger sein, ECOG Performance Status < 3 , keine klinisch relevante Begleitmedikation). Die Studie von Jain [43] et al. umfasst insgesamt 477 BK-Patienten, welche von 1997 bis 2016 in einem Krankenhaus in Texas registriert wurden und im Laufe ihrer Erkrankung mit einem TKI behandelt wurden. Außer der Bedingung, dass alle eingeschlossenen Patienten eine TKI-basierte Therapie in ihrem Krankheitsverlauf erhielten, war die Aufnahme ins Studienprotokoll an keine weiteren Kriterien gebunden. An dieser Stelle gilt es zu erwähnen, dass diese Studie höchstwahrscheinlich auch Patientendaten von den 65 TKI-behandelten Patienten aus der Studie von Kantarjian et al. [19] inkludierte. In der multizentrischen, nichtrandomisierten Phase-2-Studie von Palandri [109] et al. wurde anhand von 111 AP-Patienten die Wirksamkeit von Imatinib untersucht. Zudem erfolgte eine Analyse dahingehend, ob die initialen Patientencharakteristika einen

Einfluss auf das Überleben der Patienten besaßen. Die Aufnahme ins Studienprotokoll war an die gleichen Einschlusskriterien wie beim Studienprotokoll von Sawyers et al. [35] gebunden. Die Prognosefaktorenanalyse von Kantarjian [157] umfasste insgesamt 389 Patienten. In dieser Studie erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeit zwischen 176 Patienten, welche eine Imatinib-Therapie erfuhren, und einer historischen Kontrollgruppe von insgesamt 213 Patienten. Diese erhielten folgende Therapiemethoden: Interferon- α (n = 100), Homoharringtonine (n = 35), Daunorubicin plus Cytarabin (n = 23), Decitabin (n = 47), andere Therapie (n = 8). In der Studie von Jiang et al. [158] erfolgte für Patienten, die sich in AP befanden, ein nichtrandomisierter Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Transplantierten (n = 45) und Patienten, die nur eine Imatinib-Therapie (n = 87) erhielten. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Einschlusskriterien in den Studien von Sawyers et al. [35] und Palandri et al. [109] setzte die Aufnahme in dieses Studienprotokoll ein Alter \leq 60 Jahre voraus. Zudem muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass in dieser Studie die Phasendefinition anhand der WHO-Kriterien [12] und nicht wie in den anderen Vergleichsstudien nach den ELN-Kriterien [15] erfolgte.

An dieser Stelle gilt es außerdem zu erwähnen, dass der Großteil der Patienten in den Vergleichsstudien eine Krankheitsprogression im Therapieverlauf erfahren hatte und nicht, wie das vorliegende Patientenkollektiv, bereits initial in AP oder BK diagnostiziert wurde.

Tabelle 5.1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Studien.

Bezüglich derjenigen Variablen, welche sich in der gemeinsamen multiplen Analyse als statistisch signifikant herausgestellt hatten, kamen die Vergleichsstudien zu folgenden Ergebnissen:

Alter:

Es erfolgte in allen sechs Studien eine Analyse bezüglich der prognostischen Bedeutung des Patientenalters. In drei [19, 43, 157] von den sechs Studien zeigte dieser Parameter, analog zu den vorliegenden Studienergebnissen, in der multiplen Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten. Nur in den drei Studien [35, 109, 158], deren Aufnahme ins Studienprotokoll an strikte Einschlusskriterien gebunden war, konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und der Prognose der Patienten festgestellt werden. Diese Tatsache lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass in diesen Studien die Anzahl an Patienten mit schweren

Komorbiditäten, die naturgemäß mit dem Alter korrelierten, gering war. Dadurch zeigte für dieses selektierte Patientenkollektiv die prognostische Bedeutung des Alters eine verminderte Relevanz.

Thrombozyten:

In allen sechs Studien wurde überprüft, ob die initiale Thrombozytenzahl einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten besaß. Fünf [19, 35, 43, 157, 158] der insgesamt sechs Studien stellten in der univariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen den initialen Thrombozytenzahlen und der Überlebenswahrscheinlichkeit fest. In allen drei Studien, die Patienten in BK beinhalteten [19, 35, 43], wurden in der multiplen Cox-Regression niedrige Thrombozytenwerte mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert.

Blasten:

Die prognostische Relevanz der Blasten im peripheren Blut wurde in fünf [19, 35, 109, 157, 158] der insgesamt sechs Studien überprüft. In vier [19, 35, 157, 158] dieser fünf Studien wurde der Anteil der peripheren Blasten in der univariaten Analyse als statistisch signifikanter Einflussfaktor für die Prognose der Patienten identifiziert. Im multiplen Cox-Modell stellte sich der Anteil an Blasten in drei Studien [35, 157, 158] als signifikante Einflussgröße für das Gesamtüberleben der Patienten in fortgeschrittener Krankheitsphase heraus.

Bezüglich derjenigen Variablen, die sich in der vorliegenden Arbeit nur in der univariaten Analyse als prognostisch relevant herausgestellt hatten, stellten die Vergleichsstudien folgendes fest:

Hämoglobinwert:

Die prognostische Wertigkeit des initialen Hämoglobinwertes wurde ebenfalls in allen sechs Studien überprüft. Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte der Hämoglobinwert in fünf [35, 43, 109, 157, 158] der sechs Studien in der univariaten Analyse eine prognostische Bedeutung bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten. In den Studien von Kantarjian et al. [157] und Jiang et al. [158] stellte sich der Hämoglobinwert zusätzlich zur univariaten Analyse auch in der multiplen Cox-Regression als statistisch signifikanter Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten in AP heraus.

Tabelle 5.1: Vergleich mit bisher publizierten Studien

Prognosefaktoren für Patienten in Blastenkrise			
Erstautor	Kantarjian [19]	Sawyers [35]	Jain [43]
Zeitraum	1965–2010	1999–2000	1997–2016
Patientenzahl	246	229	477
Medianes Überleben	6 Monate	6,9 Monate	12 Monate
Univariate Analyse:	Thrombozyten, Blasten im p. B., Jahr der Therapie	Hämoglobinwert, Thrombozyten, Blasten im p. B., Blasten im KM, ACA	Hämoglobinwert, Thrombozyten, Alter, Blasten im KM, ACA, LDH-Level, Geschlecht, Phänotyp der BK, Krankheitsphase bei Diagnosestellung, TKI-Vorbehandlung, Therapietyp, Transplantationsstatus
Multiple Cox-Regression	Alter, Thrombozyten, Jahr der Therapie	Thrombozyten, Blasten im p. B.	Alter, Thrombozyten, LDH Level, TKI-Vorbehandlung, Phänotyp der BK, Chromosom 15 Aberrationen, Krankheitsphase bei Diagnosestellung Transplantationsstatus

Prognosefaktoren für Patienten in akzelerierter Phase			
Erstautor	Palandri [109]	Kantarjian [157]	Jiang [158]
Zeitraum	2000–2001	1982–2001	2001–2008
Patientenanzahl	111	389	132
Medianes Überleben	37 Monate	32 Monate	noch nicht erreicht
Univariate Analyse	Splenomegalie, Hämoglobinwert, ECOG-Status	Splenomegalie, Hämoglobinwert, Thrombozyten, CML Dauer, Blasten im p. B., Blasten im KM, Basophile im KM, Blasten + PM im p. B, Blasten + PM im KM, Therapietyp	Krankheitsphase bei Diagnosestellung, Hämoglobinwert, Thrombozyten, CML Dauer, Blasten im p. B., Blasten im KM
Multiple Cox-Regression	ECOG-Status	Alter, CML Dauer, Splenomegalie, Hämoglobinwert, Blasten im p. B., ACA	CML Dauer, Hämoglobinwert, Blasten im p. B.

p. B.: peripheres Blut, KM: Knochenmark, ACA: additional cytogenetic aberrations, LDH: Laktatdehydrogenase, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, PM: Promyelozyten.
Hervorgehoben sind diejenigen Variablen, welche sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls als prognostisch bedeutsam herausgestellt hatten.

Basophile:

In vier Vergleichsstudien [19, 35, 157, 158] erfolgte eine Analyse, inwiefern der initiale Anteil an Basophilen eine prognostische Aussagekraft für das jeweilige Patientenkollektiv besaß. In keiner dieser Studien stellte sich die initiale Anzahl an Basophilen im peripheren Blutbild als statistisch signifikanter Einflussfaktor bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten heraus. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der die Basophilen in der phasenetrennten Analyse ebenfalls keine prognostische Relevanz besaßen und daher deren prognostische Wertigkeit in der gemeinsamen Analyse aufgrund der Korrelation mit der Phase verstanden werden musste (vgl. Abschnitt 5.1.4).

Zytogenetische Aberrationen:

In fünf [35, 43, 109, 157, 158] der sechs Studien wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem zytogenetischen Befund und der Prognose der Patienten bestand. Analog zur Vorgehensweise in der vorliegenden Arbeit erfolgte jedoch in diesen Vergleichsstudien ebenfalls keine separate Differenzierung zwischen „Major Route“-ACA¹² und anderen zytogenetischen Veränderungen. Bezüglich der prognostischen Relevanz von ACA bei BK-Patienten kamen die drei Vergleichsstudien zu folgenden Ergebnissen: Sawyers et al. [35] berichteten in der univariaten Analyse für BK-Patienten mit ACA, verglichen mit Patienten ohne ACA, von signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeiten (medianes Überleben: 5,5 Monate vs. 10,3 Monate). Jain et al. [43] stellten in der univariaten Analyse ebenfalls statistisch signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten für BK-Patienten mit ACA fest. Im multiplen Modell identifizierten Jain et al. [43] zudem Chromosom 15-Aberrationen als statistisch signifikanten Einflussfaktor für das Gesamtüberleben der BK-Patienten. Hier muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass nur 2,2 % aller Studienteilnehmer diese Veränderung aufwiesen. Die Ergebnisse der Analysen hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von zytogenetischen Veränderungen bei AP-Patienten müssen differenziert interpretiert werden, da das Auftreten von ACA im Therapieverlauf sowohl nach ELN-Kriterien [15] als auch laut WHO-Definition [12] als Kriterium der Krankheitsprogression gewertet wird. Dies bedeutet, dass einige AP-Patienten als einziges Anzeichen der Krankheitsprogression zytogenetische Veränderungen aufwiesen. Kantarjian et al. [157] und Jiang et al. [158] teilten daher die Patienten bezüglich des Vorhandenseins von ACA in folgende drei Gruppen ein: Patienten ohne ACA, Patienten, die nur aufgrund ihrer ACA in AP

¹² „Major Route“-ACA: zusätzliches Ph-Chromosom, Trisomie 19 oder 8, Isochromosom 17q.

klassifiziert wurden, und Patienten, bei denen zusätzlich zu anderen Definitionskriterien auch ACA festgestellt wurden. In beiden Studien zeigte die letztgenannte Gruppe die schlechtesten Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Bezüglich derjenigen Variablen, die in der vorliegenden Analyse keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten, kamen die Vergleichsstudien zu folgenden Ergebnissen:

In fünf [19, 35, 43, 109, 158] der insgesamt sechs Studien erfolgte ebenfalls eine Analyse der prognostischen Aussagekraft des Geschlechtes. Nur in der Studie von Jain et al. [43] konnte in der univariaten Analyse ein schlechteres Gesamtüberleben der Männer festgestellt werden. Der Einfluss der Leukozytenwerte auf das Gesamtüberleben wurde in vier [19, 35, 157, 158] der sechs Studien untersucht. Analog zu den Ergebnissen in der vorliegenden Analyse stand die initiale Leukozytenzahl der Patienten nicht im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patienten. In keiner der Vergleichsstudien erfolgte eine Analyse bezüglich der prognostischen Relevanz des Anteils an Eosinophilen. In allen drei [109, 157, 158] Studien, die Patienten in AP einschlossen, wurde überprüft, ob die Milzgröße eine prognostische Aussagekraft besaß. In der Studie von Palandri et al. [109] zeigten Patienten mit einer Milzvergrößerung > 5 cm unter dem Rippenbogen in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Kantarjian et al. [157] assoziierten ebenfalls sowohl in der univariaten Analyse als auch im multiplen Modell eine Milzvergrößerung mit einer ungünstigeren Prognose der Patienten. Die prognostische Bedeutung der extramedullären Infiltration und des Transkripttyps wurde nur in der Studie von Jain et al. [43] überprüft. Analog zu den vorliegenden Studienergebnissen konnte in der univariaten Analyse der BK-Patienten weder den unterschiedlichen Transkripttypen noch dem Vorhandensein einer extramedullären Manifestation eine prognostische Aussagekraft beigemessen werden. Für Patienten mit isolierter extramedullärer Manifestation stellten Jain et al. [43] jedoch einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit ≥ 5 % Blasten im Knochenmark fest.

Bezüglich des Vergleiches der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Resultaten aus bisher publizierten Studien, die vor allem Patienten einschlossen, die eine Krankheitsprogression im Therapieverlauf erfahren hatten und nicht initial in AP oder BK diagnostiziert wurden, lässt sich schlussfolgern, dass die prognostisch relevanten Einflussgrößen dieser beiden Gruppen kaum voneinander differierten. Es gilt jedoch an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Vergleichsstudien kritisch zu

interpretieren sind, da diese einige statistische Mängel aufwiesen. So erfolgte zum Beispiel in keiner der Vergleichsstudien eine Validierung der Ergebnisse durch eine externe Validierungsstichprobe. Außerdem gilt es anzumerken, dass in den Studien, in denen eine Kategorienbildung von metrischen Variablen durchgeführt wurde, keine Angaben über eine etwaige p-Wert Adjustierung im Zuge der multiplen Cutpointsuche erfolgte.

5.3 Mögliche Limitationen der vorliegenden Ergebnisse

Bezüglich der phasenetrennten Prognosefaktorenanalyse gilt es an dieser Stelle festzuhalten, dass die Separation der beiden Patientengruppen in AP und BK in einer relativ niedrigen Patientenzahl der jeweiligen Gruppen resultierte, was eine geringe statistische Power zur Folge hatte. Das von Peduzzi et al. [139] empfohlene Verhältnis von 10 Events pro zu untersuchender Variable war leider nur für die Analyse des gesamten Patientenkollektivs gewährleistet, dies gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Da die Daten des vorliegenden Patientenkollektivs nicht aus randomisierten Therapiestudien mit standardisierten Behandlungsprotokollen stammten, konnte das Kriterium der Homogenität bezüglich der Behandlung in dieser Analyse leider nicht erfüllt werden. Zudem muss kritisch angemerkt werden, dass die Patientenrekrutierung und die Datenerhebung durch unterschiedliche Institutionen, z. B. durch nationale Krebsregister oder einzelne hämatologische Zentren, erfolgten. Enorme Unterschiede bezüglich der finanziellen und personellen Ressourcen, die den einzelnen Institutionen für Studienzwecke zur Verfügung standen, bedingen leider eine gewisse Inhomogenität in der Qualität der Datenerhebung. Daher wäre es äußerst erstrebenswert in naher Zukunft ein zentral geführtes Register für Patienten, die sich in fortgeschrittener Phase der CML befinden, zu etablieren, um sicherzugehen, dass die Erfassung und Dokumentation der Patientendaten einheitlich erfolgt.

Weiters gilt es kritisch anzumerken, dass durch die lange Beobachtungszeit, die eine Überlebenszeitanalyse der CML-Patienten erfordert, auf retrospektive Daten zurückgegriffen werden musste. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lag leider eine limitierte Auswahl an Variablen, die auf ihre prognostische Relevanz überprüft werden konnten, vor. So konnte z. B. infolge der mangelnden Dokumentation keine Analyse der prognostischen Bedeutung des Phänotyps der Blastenkrise durchgeführt werden. Eine wesentliche Einschränkung in der Prognosefaktorenanalyse bezieht sich darauf, dass bezüglich der Anzahl der Blasten nur der periphere Blutbefund und keine

Knochenmarksdaten vorlagen. Hinsichtlich der Auswahl an Variablen, welche in dieser Arbeit auf ihre prognostische Wertigkeit überprüft wurden, muss an dieser Stelle ebenfalls angemerkt werden, dass der Transplantationsstatus nicht als Variable in die Prognosefaktoranalyse miteinbezogen wurde, da es im Zuge einer SZT immer auch eine zeitliche Komponente zu berücksichtigen gibt. Die prognostische Bedeutung einer SZT für Patienten in AP und BK ist daher schwierig zu interpretieren. Da in diesem Zusammenhang unklar bleibt, ob sich eine SZT tatsächlich prognostisch günstig auf das Überleben der Patienten ausgewirkt hatte, oder aber, ob hier der Faktor Zeit prognostisch entscheidend war. Da diejenigen Patienten, die die Zeitspanne von der Diagnose bis zur SZT überlebten, generell schon bessere prognostische Voraussetzungen aufwiesen, als diejenigen Patienten, die bereits vor einer möglichen SZT verstarben. Außerdem konnte aufgrund der retrospektiven Datenlage bezüglich der SZT nicht mehr unterschieden werden, ob die Patienten eine SZT als Erstlinientherapie erhielten oder diese im Zuge einer „Salvage-Therapie“ erst im weiteren Behandlungsverlauf durchgeführt wurde.

Bevor die in dieser Arbeit identifizierten Prognosefaktoren zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen werden können, muss unbedingt noch die von Wyatt und Altman [142] geforderte Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse sichergestellt werden. Dafür bedarf es einer zeitnahen externen Validierung der vorliegenden Ergebnisse. Um deren Gültigkeit und Repräsentativität sicherzustellen, sollte die Validierung idealerweise anhand eines Datensatzes erfolgen, welcher sich vom Originaldatensatz sowohl in Bezug auf das Studienzentrum als auch der geographischen Lokalität unterscheidet [143, 159].

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei dieser Arbeit handelt es sich, meines Wissens nach, um die erste große Überlebenszeitanalyse in der TKI-Ära, die ausschließlich Patienten umfasste, die sich bereits bei Diagnosestellung in fortgeschrittener Phase der CML befanden.

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse stellt sich nun folgende Frage: Welche unmittelbare Bedeutung kann den in dieser Arbeit identifizierten Prognosefaktoren für die Patienten, die in fortgeschrittener Krankheitsphase diagnostiziert wurden, tatsächlich beigemessen werden? Für Patienten, die sich bei Diagnosestellung bereits in BK befinden, können zukünftig wohl kaum anhand der in dieser Arbeit festgestellten Prognosefaktoren unterschiedliche Therapieindikationen gestellt werden. Aufgrund deren schlechten Ansprechens auf die TKI-Therapie besteht die Behandlungsempfehlung wohl auch noch weiterhin, unabhängig von deren Risikoprofil, in einer schnellstmöglichen SZT

[15]. Im Gegensatz zur schlechten Prognose der initial in BK diagnostizierten Patienten, verdeutlichten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass CML-Patienten, die in AP diagnostiziert wurden, wesentlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten aufwiesen. Eine Prognoseeinschätzung mittels der in dieser Arbeit festgestellten signifikanten Einflussfaktoren könnte bei diesem Patientenkollektiv durchaus zur Festlegung von risikoadaptierten Therapiekontrollintervallen und/oder zur individuellen Therapieentscheidung herangezogen werden. Hochrisikopatienten, bei denen ein geringes Transplantationsrisiko besteht, würden möglicherweise von einer SZT als Erstlinientherapie profitieren. Hingegen könnte für Niedrigrisikopatienten die Indikation einer SZT, aufgrund eines wahrscheinlich guten Ansprechens auf die TKI-Therapie und der mit einer SZT einhergehenden hohen Therapie-assoziierten Mortalität, eher zurückhaltend gestellt werden. Aufgrund des Hypothesen generierenden Charakters dieser Arbeit bedarf es jedoch vor der Etablierung dieser Prognosefaktoren im klinischen Alltag unbedingt weiterer Studien, welche die Ergebnisse validieren.

Ein wesentliches Fazit, das aus der vorliegenden Überlebenszeitanalyse geschlossen werden kann, besteht sicherlich darin, dass zwischen den beiden Phasen (AP und BK) deutliche Differenzen bezüglich deren Prognose bestehen. Im Zusammenhang mit den verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeiten der AP-Patienten, die heutzutage unter TKI-Therapie erzielt werden können, gilt es sich daher generell die Frage zu stellen, ob eine Einteilung der CML in drei unterschiedliche Phasen überhaupt noch gerechtfertigt ist. Oder sollten AP-Patienten, bezüglich ihrer Behandlungsempfehlungen und Therapiekontrollintervallen, eher wie CP-Hochrisikopatienten eingestuft werden? Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten daraufhin, dass im Zuge einer Kategorisierung der CML in nur noch zwei Phasen ein Blastencutoff von 20 % gegenüber dem Grenzwert von 30 % zu bevorzugen wäre.

Die meisten Definitionskriterien der CML-Krankheitsphasen beruhen auf Klassifikationssystemen der Prä-TKI-Ära. Daher sollten meiner Meinung nach dringend neue Phasendefinitionen generiert werden, die auf Faktoren basieren, deren prognostische Bedeutung für TKI behandelte Patienten sichergestellt wurde. Zudem muss exakt dahingehend differenziert werden, welche Kriterien bereits bei Diagnosestellung und welche Parameter erst im Therapieverlauf als Zeichen einer Krankheitsprogression gewertet werden können.

Ein Fokus der zukünftigen CML-Forschung liegt sicherlich auch auf der Analyse der prognostischen Bedeutung von zytogenetischen und molekularen Veränderungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die Daten aus bisher publizierten Studien) deuten

bereits auf das große prognostische Potenzial des zytogenetischen Befundes bei Diagnosestellung hin. In diesem Zusammenhang gilt es ebenfalls noch dringend zu klären, welche zytogenetischen Veränderungen prognostisch bedeutsam sind, wenn sie bereits bei Diagnosestellung auftreten. Bis die neuen molekularen und zytogenetischen Prognosemarker ihre klinische Anwendbarkeit durch die von Simon und Altman [121] geforderte „Reproduzierbarkeit mit guter Qualität“ gewährleisten können, muss deren prognostische Aussagekraft noch durch weitere Studienergebnisse bestätigt werden.

Dem prognostischen Potenzial der in den bisherigen Prognosescores eingeschlossenen gängigen Baselinevariablen, wie z. B. den Blutparametern oder dem Patientenalter, muss jedoch auch noch in Zukunft eine große Bedeutung beigemessen werden, da es sich bei diesen Parametern um im klinischen Alltag einfach erhebbare Variablen handelt, deren Analyse wenig inter- oder intralaboratorische Differenzen zulässt.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die TKI-Therapie die Prognose für Patienten, die in AP diagnostiziert wurden, enorm verbessern konnte. Im Gegensatz dazu verdeutlicht ein medianes Überleben von 21 Monate für Patienten, die in BK diagnostiziert wurden, deren nach wie vor äußerst schlechte Prognose. Die TKI-Therapie konnte zwar die Progressionsraten zur BK im Therapieverlauf enorm reduzieren, dennoch ist es essenziell, dass in Zukunft auch ein Augenmerk auf den geringen Prozentsatz an Patienten gelegt wird, die sich bereits bei Diagnosestellung in BK befinden. Die Datenlage bezüglich dieses Patientenkollektivs ist äußerst unzureichend und daher ist es meiner Meinung nach unbedingt erforderlich, große internationale Register zu initiieren, welche eine umfassende Analyse zulassen.

Nach erfolgreicher Etablierung der TKI-Therapie, die zweifellos einer der revolutionärsten Schritte in der medikamentösen Krebstherapie darstellte, muss nun die Erfolgsgeschichte der CML auch für Patienten, die sich in fortgeschrittener Krankheitsphase befinden, weitergeführt werden. Dazu bedarf es meiner Ansicht nach internationaler Prognosestudien mit einheitlichen und vor allem der TKI-Ära gerecht werdenden Definitionskriterien der Krankheitsphasen und intensiver Forschungen bezüglich der zugrundeliegenden Pathomechanismen der Krankheitsprogression.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Hippocrates and Adams, F. *The Genuine Works of Hippocrates*, pp. 234. Sydenham Society, London, 1849.
- [2] Hoffmann, V.S., Baccharani, M., Hasford, J., Lindoerfer, D., Burgstaller, S., Sertic, D., Costeas, P., Mayer, J., Indrak, K., Everaus, H., Koskenvesa, P., Guilhot, J., Schubert-Fritschle, G., Castagnetti, F., Di Raimondo, F., Lejniece, S., Griskevicius, L., Thielen, N., Sacha, T., Hellmann, A., Turkina, A.G., Zaritskey, A., Bogdanovic, A., Sninska, Z., Zupan, I., Steegmann, J.L., Simonsson, B., Clark, R.E., Covelli, A., Guidi, G., and Hehlmann, R. *The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries*. *Leukemia*, 29:1336-1343, 2015.
- [3] Chereda, B. and Melo, J.V. *Natural course and biology of CML*. *Annals of Hematology*, 94(Suppl.2):S107-121, 2015.
- [4] Hehlmann, R. and Hochhaus, A. *Chronische myeloische Leukämie*. In: W. Hiddemann and C.R. Bartram(Hrsg.), *Die Onkologie*, pp. 1703-1721, Springer, Berlin, 2010.
- [5] Hehlmann, R., Hochhaus, A., and Baccharani, M. *Chronic myeloid leukaemia*. *Lancet*, 370:342-350, 2007.
- [6] Melo, J.V. and Barnes, D.J. *Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer*. *Nature Reviews Cancer*, 7:441-453, 2007.
- [7] Nowell, P. and Hungerford, D. *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia* *Science*, 132:1497, 1960.
- [8] Calabretta, B. and Perrotti, D. *The biology of CML blast crisis*. *Blood*, 103:4010-4022, 2004.
- [9] Melo, J.V. *The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype*. *Blood*, 88:2375-2384, 1996.
- [10] Corso, A., Lazzarino, M., Morra, E., Merante, S., Astori, C., Bernasconi, P., Boni, M., and Bernasconi, C. *Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation--a retrospective study of 443 patients*. *Annals of Hematology*, 70:79-82, 1995.
- [11] KARANAS, A. and SILVER, R.T. *Characteristics of the Terminal Phase of Chronic Granulocytic Leukemia*. *Blood*, 32:445-459, 1968.
- [12] Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., and Vardiman, J.W. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood*, 127:2391-2405, 2016.
- [13] Cortes, J.E., Talpaz, M., O'Brien, S., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Ferrajoli, A., Verstovsek, S., Rios, M.B., Shan, J., and Kantarjian, H.M. *Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal*. *Cancer*, 106:1306-1315, 2006.
- [14] Fabarius, A., Leitner, A., Hochhaus, A., Muller, M.C., Hanfstein, B., Haferlach, C., Gohring, G., Schlegelberger, B., Jotterand, M., Reiter, A., Jung-Munkwitz, S., Proetel, U., Schwaab, J., Hofmann, W.K., Schubert, J., Einsele, H., Ho, A.D., Falge, C., Kanz, L., Neubauer, A., Kneba, M., Stegelmann, F., Pfreundschuh, M.,

- Waller, C.F., Spiekermann, K., Baerlocher, G.M., Lauseker, M., Pfirrmann, M., Hasford, J., Saussele, S., and Hehlmann, R. *Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV*. Blood, 118:6760-6768, 2011.
- [15] Baccarani, M., Deininger, M.W., Rosti, G., Hochhaus, A., Soverini, S., Apperley, J.F., Cervantes, F., Clark, R.E., Cortes, J.E., Guilhot, F., Hjorth-Hansen, H., Hughes, T.P., Kantarjian, H.M., Kim, D.-W., Larson, R.A., Lipton, J.H., Mahon, F.-X., Martinelli, G., Mayer, J., Müller, M.C., Niederwieser, D., Pane, F., Radich, J.P., Rousselot, P., Saglio, G., Saußebe, S., Schiffer, C., Silver, R., Simonsson, B., Steegmann, J.-L., Goldman, J.M., and Hehlmann, R. *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. Blood, 122:872-884, 2013.
- [16] Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, and J, T. *Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive*. In: S.H. Swerdlow, et al.(Hrsg.), *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*, pp. 32–37, IARC, Lyon, 2008.
- [17] Pfirrmann, M., Baccarani, M., Saussele, S., Guilhot, J., Cervantes, F., Ossenkoppele, G., Hoffmann, V.S., Castagnetti, F., Hasford, J., Hehlmann, R., and Simonsson, B. *Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia*. Leukemia, 30:48-56, 2016.
- [18] Hehlmann, R., Muller, M.C., Lauseker, M., Hanfstein, B., Fabarius, A., Schreiber, A., Proetel, U., Pletsch, N., Pfirrmann, M., Haferlach, C., Schnittger, S., Einsele, H., Dengler, J., Falge, C., Kanz, L., Neubauer, A., Kneba, M., Stegelmann, F., Pfreundschuh, M., Waller, C.F., Spiekermann, K., Baerlocher, G.M., Ehninger, G., Heim, D., Heimpel, H., Nerl, C., Krause, S.W., Hossfeld, D.K., Kolb, H.J., Hasford, J., Saussele, S., and Hochhaus, A. *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*. Journal of Clinical Oncology, 32:415-423, 2014.
- [19] Kantarjian, H., O'Brien, S., Jabbour, E., Garcia-Manero, G., Quintas-Cardama, A., Shan, J., Rios, M.B., Ravandi, F., Faderl, S., Kadia, T., Borthakur, G., Huang, X., Champlin, R., Talpaz, M., and Cortes, J. *Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience*. Blood, 119:1981-1987, 2012.
- [20] Lauseker, M., Gerlach, R., Tauscher, M., and Hasford, J. *Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study*. Journal of cancer research and clinical oncology, 142:1441-1447, 2016.
- [21] Druker, B.J., Talpaz, M., Resta, D.J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J.M., Lydon, N.B., Kantarjian, H., Capdeville, R., Ohno-Jones, S., and Sawyers, C.L. *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 344:1031-1037, 2001.
- [22] O'Brien, S.G., Guilhot, F., Larson, R.A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F., Cornelissen, J.J., Fischer, T., Hochhaus, A., Hughes, T., Lechner, K., Nielsen, J.L., Rousselot, P., Reiffers, J., Saglio, G., Shepherd, J., Simonsson, B., Gratwohl, A., Goldman, J.M., Kantarjian, H., Taylor, K., Verhoef, G., Bolton, A.E., Capdeville, R., and Druker, B.J. *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 348:994-1004, 2003.

- [23] Hochhaus, A., O'Brien, S.G., Guilhot, F., Druker, B.J., Branford, S., Foroni, L., Goldman, J.M., Muller, M.C., Radich, J.P., Rudoltz, M., Mone, M., Gathmann, I., Hughes, T.P., and Larson, R.A. *Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia*. *Leukemia*, 23:1054-1061, 2009.
- [24] Saglio, G., Kim, D.W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., Pasquini, R., Clark, R.E., Hochhaus, A., Hughes, T.P., Gallagher, N., Hoenekopp, A., Dong, M., Haque, A., Larson, R.A., and Kantarjian, H.M. *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 362:2251-2259, 2010.
- [25] Kantarjian, H.M., Shah, N.P., Cortes, J.E., Baccarani, M., Agarwal, M.B., Undurraga, M.S., Wang, J., Ipina, J.J., Kim, D.W., Ogura, M., Pavlovsky, C., Junghanss, C., Milone, J.H., Nicolini, F.E., Robak, T., Van Droogenbroeck, J., Vellenga, E., Bradley-Garelik, M.B., Zhu, C., and Hochhaus, A. *Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)*. *Blood*, 119:1123-1129, 2012.
- [26] Brummendorf, T.H., Cortes, J.E., de Souza, C.A., Guilhot, F., Duvillie, L., Pavlov, D., Gogat, K., Countouriotis, A.M., and Gambacorti-Passerini, C. *Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial*. *British Journal of Haematology*, 168:69-81, 2015.
- [27] Massaro, F., Molica, M., and Breccia, M. *Ponatinib: A Review of Efficacy and Safety*. *Current cancer drug targets*, 2017.
- [28] Hochhaus, A., Ernst, T., Eigendorff, E., and La Rosee, P. *Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients*. *Annal Hematology*, 94 Suppl 2:S133-140, 2015.
- [29] Mahon, F.X., Rea, D., Guilhot, J., Guilhot, F., Huguet, F., Nicolini, F., Legros, L., Charbonnier, A., Guerci, A., Varet, B., Etienne, G., Reiffers, J., and Rousset, P. *Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial*. *Lancet Oncology*, 11:1029-1035, 2010.
- [30] Mahon, F.-X., Richter, J., Guilhot, J., Muller, M.C., Dietz, C., Porkka, K., Hjorth-Hansen, H., Gruber, F., Panagiotidis, P., Ossenkoppele, G.J., Mayer, J., Almeida, A., Machova Polakova, K., Ehrencrona, H., Kairisto, V., Berger, M.G., Olsson stromberg, U., Mustjoki, S., Hochhaus, A., Pfirrmann, M., and Saussele, S. *Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia : The EURO-SKI study*. *Blood*, 124:151-151, 2014.
- [31] Mahon, F.X. *Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML*. *Ann Hematol*, 94 Suppl 2:S187-193, 2015.
- [32] Saussele, S. and Silver, R.T. *Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis*. *Annals of hematology*, 94 (Suppl 2):S159-165, 2015.
- [33] Hehlmann, R., Saussele, S., Voskanyan, A., and Silver, R.T. *Management of CML-blast crisis*. *Best practice & research. Clinical haematology*, 29:295-307, 2016.
- [34] Druker, B.J., Sawyers, C.L., Kantarjian, H., Resta, D.J., Reese, S.F., Ford, J.M., Capdeville, R., and Talpaz, M. *Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL*

tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. The New England journal of medicine, 344:1038-1042, 2001.

- [35] Sawyers, C.L., Hochhaus, A., Feldman, E., Goldman, J.M., Miller, C.B., Ottmann, O.G., Schiffer, C.A., Talpaz, M., Guilhot, F., Deininger, M.W., Fischer, T., O'Brien, S.G., Stone, R.M., Gambacorti-Passerini, C.B., Russell, N.H., Reiffers, J.J., Shea, T.C., Chapuis, B., Coutre, S., Tura, S., Morra, E., Larson, R.A., Saven, A., Peschel, C., Gratwohl, A., Mandelli, F., Ben-Am, M., Gathmann, I., Capdeville, R., Paquette, R.L., and Druker, B.J. *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study.* Blood, 99:3530-3539, 2002.
- [36] Kantarjian, H.M., Cortes, J., O'Brien, S., Giles, F.J., Albitar, M., Rios, M.B., Shan, J., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Thomas, D.A., Resta, D., and Talpaz, M. *Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase.* Blood, 99:3547-3553, 2002.
- [37] Sureda, A., Carrasco, M., de Miguel, M., Martinez, J., Conde, E., Sanz, M., Diaz-Mediavilla, J., and Sierra, J. *Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia.* Haematologica, 88:1213-1220, 2003.
- [38] Palandri, F., Castagnetti, F., Testoni, N., Luatti, S., Marzocchi, G., Bassi, S., Breccia, M., Alimena, G., Pungolino, E., Rege-Cambrin, G., Varaldo, R., Miglino, M., Specchia, G., Zuffa, E., Ferrara, F., Bocchia, M., Saglio, G., Pane, F., Alberti, D., Martinelli, G., Baccarani, M., and Rosti, G. *Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up.* Haematologica, 93:1792-1796, 2008.
- [39] Talpaz, M., Shah, N.P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M.A., Iyer, V., Chen, T.T., Huang, F., Decillis, A.P., and Sawyers, C.L. *Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias.* The New England journal of medicine, 354:2531-2541, 2006.
- [40] Cortes, J., Kim, D.W., Raffoux, E., Martinelli, G., Ritchie, E., Roy, L., Coutre, S., Corm, S., Hamerschlak, N., Tang, J.L., Hochhaus, A., Khoury, H.J., Brummendorf, T.H., Michallet, M., Rege-Cambrin, G., Gambacorti-Passerini, C., Radich, J.P., Ernst, T., Zhu, C., Van Tornout, J.M., and Talpaz, M. *Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase.* Leukemia, 22:2176-2183, 2008.
- [41] Saglio, G., Hochhaus, A., Goh, Y.T., Masszi, T., Pasquini, R., Maloisel, F., Erben, P., Cortes, J., Paquette, R., Bradley-Garelik, M.B., Zhu, C., and Dombret, H. *Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily.* Cancer, 116:3852-3861, 2010.
- [42] Hehlmann, R. *How I treat CML blast crisis.* Blood, 120:737-747, 2012.
- [43] Jain, P., Kantarjian, H.M., Ghorab, A., Sasaki, K., Jabbour, E.J., Nogueras Gonzalez, G., Kanagal-Shamanna, R., Issa, G.C., Garcia-Manero, G., Kc, D., Dellasala, S., Pierce, S., Konopleva, M., Wierda, W.G., Verstovsek, S., Daver, N.G., Kadia, T.M., Borthakur, G., O'Brien, S., Estrov, Z., Ravandi, F., and Cortes, J.E. *Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid*

leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. Cancer, 2017.

- [44] Saussele, S., Lauseker, M., Gratwohl, A., Beelen, D.W., Bunjes, D., Schwerdtfeger, R., Kolb, H.J., Ho, A.D., Falge, C., Holler, E., Schlimok, G., Zander, A.R., Arnold, R., Kanz, L., Dengler, R., Haferlach, C., Schlegelberger, B., Pfirrmann, M., Muller, M.C., Schnittger, S., Leitner, A., Pletsch, N., Hochhaus, A., Hasford, J., and Hehlmann, R. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV.* Blood, 115:1880-1885, 2010.
- [45] Gratwohl, A., Baldomero, H., and Passweg, J. *The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia.* Annals of hematology, 94 Suppl 2:S177-186, 2015.
- [46] Ohanian, M., Kantarjian, H.M., Quintas-Cardama, A., Jabbour, E., Abruzzo, L., Verstovsek, S., Borthakur, G., Ravandi, F., Garcia-Manero, G., Champlin, R., Pierce, S., Alattar, M.L., Trinh, L.X., Luthra, R., Ferrajoli, A., Kadia, T., O'Brien, S., and Cortes, J.E. *Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase.* Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 14:155-162.e151, 2014.
- [47] Tardieu, S., Brun-Strang, C., Berthaud, P., Michallet, M., Guilhot, F., Rousselot, P., and Sambuc, R. *Management of chronic myeloid leukemia in France: a multicentered cross-sectional study on 538 patients.* Pharmacoepidemiology and drug safety, 14:545-553, 2005.
- [48] Mottalib, M.A., Sultana, T.A., Khalil, M.I., Gan, S.H., Islam, M.S., Choudhury, S., and Hossain, M.A. *Phase distribution of chronic myeloid leukemia in Bangladesh.* BMC research notes, 7:142, 2014.
- [49] Ahmed, R., Naqi, N., Hussain, I., Khattak, B.K., Nadeem, M., and Iqbal, J. *Presentating phases of chronic myeloid leukaemia.* Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP, 19:469-472, 2009.
- [50] Hoffmann, V.S., Baccarani, M., Hasford, J., Castagnetti, F., Di Raimondo, F., Casado, L.F., Turkina, A., Zackova, D., Ossenkoppele, G., Zaritskey, A., Hoglund, M., Simonsson, B., Indrak, K., Sninska, Z., Sacha, T., Clark, R., Bogdanovic, A., Hellmann, A., Griskevicius, L., Schubert-Fritschle, G., Sertic, D., Guilhot, J., Lejniece, S., Zupan, I., Burgstaller, S., Koskenvesa, P., Everaus, H., Costeas, P., Lindoerfer, D., Rosti, G., Saussele, S., Hochhaus, A., and Hehlmann, R. *Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry.* Leukemia, 31:593-601, 2017.
- [51] Faber, E., Muzik, J., Koza, V., Demeckova, E., Voglova, J., Demitrovicova, L., Chudej, J., Markuljak, I., Cmunt, E., Kozak, T., Tothova, E., Jarosova, M., Dusek, L., and Indrak, K. *Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000--a report from the population-based CAMELIA Registry.* European journal of haematology, 87:157-168, 2011.
- [52] Hoglund, M., Sandin, F., Hellstrom, K., Bjoreman, M., Bjorkholm, M., Brune, M., Dreimane, A., Ekblom, M., Lehmann, S., Ljungman, P., Malm, C., Markevarn, B., Myhr-Eriksson, K., Ohm, L., Olsson-Stromberg, U., Sjalander, A., Wadenvik, H., Simonsson, B., Stenke, L., and Richter, J. *Tyrosine kinase inhibitor usage,*

- treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry.* Blood, 122:1284-1292, 2013.
- [53] Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J., Kolb, H.J., Pralle, H., Hossfeld, D.K., Queisser, W., Loffler, H., Heinze, B., Georgii, A., and et al. *Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea.* The German CML Study Group. Blood, 82:398-407, 1993.
- [54] Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J., Kolb, H.J., Pralle, H., Hossfeld, D.K., Queisser, W., Loffler, H., Hochhaus, A., Heinze, B., and et al. *Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia.* The German CML Study Group. Blood, 84:4064-4077, 1994.
- [55] Hehlmann, R., Berger, U., Pfirrmann, M., Hochhaus, A., Metzgeroth, G., Maywald, O., Hasford, J., Reiter, A., Hossfeld, D.K., Kolb, H.J., Loffler, H., Pralle, H., Queisser, W., Grieshammer, M., Nerl, C., Kuse, R., Tobler, A., Eimermacher, H., Tichelli, A., Aul, C., Wilhelm, M., Fischer, J.T., Perker, M., Scheid, C., Schenk, M., Weiss, J., Meier, C.R., Kremers, S., Labedzki, L., Schmeiser, T., Lohrmann, H.P., and Heimpel, H. *Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea.* Leukemia, 17:1529-1537, 2003.
- [56] Hehlmann, R., Lauseker, M., Jung-Munkwitz, S., Leitner, A., Muller, M.C., Pletsch, N., Proetel, U., Haferlach, C., Schlegelberger, B., Balleisen, L., Hanel, M., Pfirrmann, M., Krause, S.W., Nerl, C., Pralle, H., Gratwohl, A., Hossfeld, D.K., Hasford, J., Hochhaus, A., and Saussele, S. *Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 29:1634-1642, 2011.
- [57] Johansson, B., Fioretos, T., and Mitelman, F. *Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia.* Acta haematologica, 107:76-94, 2002.
- [58] Perrotti, D., Jamieson, C., Goldman, J., and Skorski, T. *Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation.* The Journal of clinical investigation, 120:2254-2264, 2010.
- [59] Bacher, U., Haferlach, T., Hiddemann, W., Schnittger, S., Kern, W., and Schoch, C. *Additional clonal abnormalities in Philadelphia-positive ALL and CML demonstrate a different cytogenetic pattern at diagnosis and follow different pathways at progression.* Cancer Genetics and Cytogenetics, 157:53-61, 2005.
- [60] Grossmann, V., Kohlmann, A., Zenger, M., Schindela, S., Eder, C., Weissmann, S., Schnittger, S., Kern, W., Muller, M.C., Hochhaus, A., Haferlach, T., and Haferlach, C. *A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases.* Leukemia, 25:557-560, 2011.
- [61] Ferrari-Amorotti, G., Keeshan, K., Zattoni, M., Guerzoni, C., Iotti, G., Cattelani, S., Donato, N.J., and Calabretta, B. *Leukemogenesis induced by wild-type and STI571-resistant BCR/ABL is potently suppressed by C/EBPalpha.* Blood, 108:1353-1362, 2006.
- [62] Guerzoni, C., Bardini, M., Mariani, S.A., Ferrari-Amorotti, G., Neviani, P., Panno, M.L., Zhang, Y., Martinez, R., Perrotti, D., and Calabretta, B. *Inducible activation of*

- CEBPB, a gene negatively regulated by BCR/ABL, inhibits proliferation and promotes differentiation of BCR/ABL-expressing cells.* Blood, 107:4080-4089, 2006.
- [63] Zhang, P., Iwasaki-Arai, J., Iwasaki, H., Fenyus, M.L., Dayaram, T., Owens, B.M., Shigematsu, H., Levantini, E., Huettner, C.S., Lekstrom-Himes, J.A., Akashi, K., and Tenen, D.G. *Enhancement of hematopoietic stem cell repopulating capacity and self-renewal in the absence of the transcription factor C/EBP alpha.* Immunity, 21:853-863, 2004.
- [64] Chang, J.S., Santhanam, R., Trotta, R., Neviani, P., Eiring, A.M., Briercheck, E., Ronchetti, M., Roy, D.C., Calabretta, B., Caligiuri, M.A., and Perrotti, D. *High levels of the BCR/ABL oncoprotein are required for the MAPK-hnRNP-E2 dependent suppression of C/EBPalpha-driven myeloid differentiation.* Blood, 110:994-1003, 2007.
- [65] Cuenco, G.M. and Ren, R. *Cooperation of BCR-ABL and AML1/MDS1/EVI1 in blocking myeloid differentiation and rapid induction of an acute myelogenous leukemia.* Oncogene, 20:8236-8248, 2001.
- [66] Dash, A.B., Williams, I.R., Kutok, J.L., Tomasson, M.H., Anastasiadou, E., Lindahl, K., Li, S., Van Etten, R.A., Borrow, J., Housman, D., Druker, B., and Gilliland, D.G. *A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99:7622-7627, 2002.
- [67] Kroon, E., Thorsteinsdottir, U., Mayotte, N., Nakamura, T., and Sauvageau, G. *NUP98-HOXA9 expression in hemopoietic stem cells induces chronic and acute myeloid leukemias in mice.* The EMBO journal, 20:350-361, 2001.
- [68] Koptyra, M., Falinski, R., Nowicki, M.O., Stoklosa, T., Majsterek, I., Nieborowska-Skorska, M., Blasiak, J., and Skorski, T. *BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance.* Blood, 108:319-327, 2006.
- [69] Nowicki, M.O., Falinski, R., Koptyra, M., Slupianek, A., Stoklosa, T., Gloc, E., Nieborowska-Skorska, M., Blasiak, J., and Skorski, T. *BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double-strand breaks.* Blood, 104:3746-3753, 2004.
- [70] Dierov, J., Dierova, R., and Carroll, M. *BCR/ABL translocates to the nucleus and disrupts an ATR-dependent intra-S phase checkpoint.* Cancer Cell, 5:275-285, 2004.
- [71] Nieborowska-Skorska, M., Stoklosa, T., Datta, M., Czechowska, A., Rink, L., Slupianek, A., Koptyra, M., Seferynska, I., Krszyna, K., Blasiak, J., and Skorski, T. *ATR-Chk1 axis protects BCR/ABL leukemia cells from the lethal effect of DNA double-strand breaks.* Cell Cycle, 5:994-1000, 2006.
- [72] Deutsch, E., Jarrousse, S., Buet, D., Dugray, A., Bonnet, M.L., Vozenin-Brotans, M.C., Guilhot, F., Turhan, A.G., Feunteun, J., and Bourhis, J. *Down-regulation of BRCA1 in BCR-ABL-expressing hematopoietic cells.* Blood, 101:4583-4588, 2003.
- [73] Starita, L.M. and Parvin, J.D. *The multiple nuclear functions of BRCA1: transcription, ubiquitination and DNA repair.* Current opinion in cell biology, 15:345-350, 2003.
- [74] Deutsch, E., Dugray, A., AbdulKarim, B., Marangoni, E., Maggiorella, L., Vaganay, S., M'Kacher, R., Rasy, S.D., Eschwege, F., Vainchenker, W., Turhan, A.G., and

- Bourhis, J. *BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs*. Blood, 97:2084-2090, 2001.
- [75] Gaymes, T.J., Mufti, G.J., and Rassool, F.V. *Myeloid leukemias have increased activity of the nonhomologous end-joining pathway and concomitant DNA misrepair that is dependent on the Ku70/86 heterodimer*. Cancer research, 62:2791-2797, 2002.
- [76] Brady, N., Gaymes, T.J., Cheung, M., Mufti, G.J., and Rassool, F.V. *Increased error-prone NHEJ activity in myeloid leukemias is associated with DNA damage at sites that recruit key nonhomologous end-joining proteins*. Cancer research, 63:1798-1805, 2003.
- [77] Slupianek, A., Schmutte, C., Tomblin, G., Nieborowska-Skorska, M., Hoser, G., Nowicki, M.O., Pierce, A.J., Fishel, R., and Skorski, T. *BCR/ABL regulates mammalian RecA homologs, resulting in drug resistance*. Molecular cell, 8:795-806, 2001.
- [78] Slupianek, A., Nowicki, M.O., Koptyra, M., and Skorski, T. *BCR/ABL modifies the kinetics and fidelity of DNA double-strand breaks repair in hematopoietic cells*. DNA Repair 5:243-250, 2006.
- [79] Brummendorf, T.H., Holyoake, T.L., Rufer, N., Barnett, M.J., Schulzer, M., Eaves, C.J., Eaves, A.C., and Lansdorp, P.M. *Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry*. Blood, 95:1883-1890, 2000.
- [80] Campbell, L.J., Fidler, C., Eagleton, H., Peniket, A., Kusec, R., Gal, S., Littlewood, T.J., Wainscoat, J.S., and Boulton, J. *hTERT, the catalytic component of telomerase, is downregulated in the haematopoietic stem cells of patients with chronic myeloid leukaemia*. Leukemia, 20:671-679, 2006.
- [81] Drummond, M.W., Hoare, S.F., Monaghan, A., Graham, S.M., Alcorn, M.J., Keith, W.N., and Holyoake, T.L. *Dysregulated expression of the major telomerase components in leukaemic stem cells*. Leukemia, 19:381-389, 2005.
- [82] Drummond, M., Lennard, A., Brummendorf, T., and Holyoake, T. *Telomere shortening correlates with prognostic score at diagnosis and proceeds rapidly during progression of chronic myeloid leukemia*. Leukemia & lymphoma, 45:1775-1781, 2004.
- [83] Neviani, P., Santhanam, R., Trotta, R., Notari, M., Blaser, B.W., Liu, S., Mao, H., Chang, J.S., Galletta, A., Uttam, A., Roy, D.C., Valtieri, M., Bruner-Klisovic, R., Caligiuri, M.A., Bloomfield, C.D., Marcucci, G., and Perrotti, D. *The tumor suppressor PP2A is functionally inactivated in blast crisis CML through the inhibitory activity of the BCR/ABL-regulated SET protein*. Cancer Cell, 8:355-368, 2005.
- [84] Ahuja, H., Bar-Eli, M., Advani, S.H., Benchimol, S., and Cline, M.J. *Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 86:6783-6787, 1989.
- [85] Guinn, B.A. and Mills, K.I. *p53 mutations, methylation and genomic instability in the progression of chronic myeloid leukaemia*. Leukemia & lymphoma, 26:211-226, 1997.
- [86] Stuppia, L., Calabrese, G., Peila, R., Guanciali-Franchi, P., Morizio, E., Spadano, A., and Palka, G. *p53 loss and point mutations are associated with suppression of*

- apoptosis and progression of CML into myeloid blastic crisis. Cancer genetics and cytogenetics*, 98:28-35, 1997.
- [87] Feinstein, E., Cimino, G., Gale, R.P., Alimena, G., Berthier, R., Kishi, K., Goldman, J., Zaccaria, A., Berrebi, A., and Canaani, E. *p53 in chronic myelogenous leukemia in acute phase*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 88:6293-6297, 1991.
- [88] Sill, H., Goldman, J.M., and Cross, N.C. *Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia*. Blood, 85:2013-2016, 1995.
- [89] Serra, A., Gottardi, E., Della Ragione, F., Saglio, G., and Iolascon, A. *Involvement of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor (CDKN2) gene in the pathogenesis of lymphoid blast crisis of chronic myelogenous leukaemia*. British journal of haematology, 91:625-629, 1995.
- [90] Hernandez-Boluda, J.C., Cervantes, F., Colomer, D., Vela, M.C., Costa, D., Paz, M.F., Esteller, M., and Montserrat, E. *Genomic p16 abnormalities in the progression of chronic myeloid leukemia into blast crisis: a sequential study in 42 patients*. Experimental hematology, 31:204-210, 2003.
- [91] Towatari, M., Adachi, K., Kato, H., and Saito, H. *Absence of the human retinoblastoma gene product in the megakaryoblastic crisis of chronic myelogenous leukemia*. Blood, 78:2178-2181, 1991.
- [92] Ahuja, H.G., Jat, P.S., Foti, A., Bar-Eli, M., and Cline, M.J. *Abnormalities of the retinoblastoma gene in the pathogenesis of acute leukemia*. Blood, 78:3259-3268, 1991.
- [93] Beck, Z., Kiss, A., Toth, F.D., Szabo, J., Bacsi, A., Balogh, E., Borbely, A., Telek, B., Kovacs, E., Olah, E., and Rak, K. *Alterations of P53 and RB genes and the evolution of the accelerated phase of chronic myeloid leukemia*. Leukemia & lymphoma, 38:587-597, 2000.
- [94] Delgado, M.D. and Leon, J. *Myc roles in hematopoiesis and leukemia*. Genes Cancer, 1:605-616, 2010.
- [95] Cleveland, J.L., Dean, M., Rosenberg, N., Wang, J.Y., and Rapp, U.R. *Tyrosine kinase oncogenes abrogate interleukin-3 dependence of murine myeloid cells through signaling pathways involving c-myc: conditional regulation of c-myc transcription by temperature-sensitive v-abl*. Molecular and cellular biology, 9:5685-5695, 1989.
- [96] Sawyers, C.L., Callahan, W., and Witte, O.N. *Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes*. Cell, 70:901-910, 1992.
- [97] Jiang, Q., Crews, L.A., Barrett, C.L., Chun, H.J., Court, A.C., Isquith, J.M., Zipeto, M.A., Goff, D.J., Minden, M., Sadarangani, A., Ruser, J.M., Dao, K.H., Morris, S.R., Goldstein, L.S., Marra, M.A., Frazer, K.A., and Jamieson, C.H. *ADAR1 promotes malignant progenitor reprogramming in chronic myeloid leukemia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110:1041-1046, 2013.
- [98] Steinman, R.A., Yang, Q., Gasparetto, M., Robinson, L.J., Liu, X., Lenzner, D.E., Hou, J., Smith, C., and Wang, Q. *Deletion of the RNA-editing enzyme ADAR1 causes regression of established chronic myelogenous leukemia in mice*. International journal of cancer, 132:1741-1750, 2013.

- [99] Li, L., Wang, L., Li, L., Wang, Z., Ho, Y., McDonald, T., Holyoake, T.L., Chen, W., and Bhatia, R. *Activation of p53 by SIRT1 inhibition enhances elimination of CML leukemia stem cells in combination with imatinib*. *Cancer Cell*, 21:266-281, 2012.
- [100] Yuan, H., Wang, Z., Li, L., Zhang, H., Modi, H., Horne, D., Bhatia, R., and Chen, W. *Activation of stress response gene SIRT1 by BCR-ABL promotes leukemogenesis*. *Blood*, 119:1904-1914, 2012.
- [101] Oehler, V.G., Yeung, K.Y., Choi, Y.E., Bumgarner, R.E., Raftery, A.E., and Radich, J.P. *The derivation of diagnostic markers of chronic myeloid leukemia progression from microarray data*. *Blood*, 114:3292-3298, 2009.
- [102] Radich, J.P., Dai, H., Mao, M., Oehler, V., Schelter, J., Druker, B., Sawyers, C., Shah, N., Stock, W., Willman, C.L., Friend, S., and Linsley, P.S. *Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103:2794-2799, 2006.
- [103] Nowicki, M.O., Pawlowski, P., Fischer, T., Hess, G., Pawlowski, T., and Skorski, T. *Chronic myelogenous leukemia molecular signature*. *Oncogene*, 22:3952-3963, 2003.
- [104] Zheng, C., Li, L., Haak, M., Brors, B., Frank, O., Giehl, M., Fabarius, A., Schatz, M., Weisser, A., Lorentz, C., Gretz, N., Hehlmann, R., Hochhaus, A., and Seifarth, W. *Gene expression profiling of CD34+ cells identifies a molecular signature of chronic myeloid leukemia blast crisis*. *Leukemia*, 20:1028-1034, 2006.
- [105] Sokal, J.E. *Evaluation of survival data for chronic myelocytic leukemia*. *American journal of hematology*, 1:493-500, 1976.
- [106] Hehlmann, R. *CML--Where do we stand in 2015?* *Annals of hematology*, 94 Suppl 2:S103-105, 2015.
- [107] Sasaki, K., Strom, S.S., O'Brien, S., Jabbour, E., Ravandi, F., Konopleva, M., Borthakur, G., Pemmaraju, N., Daver, N., Jain, P., Pierce, S., Kantarjian, H., and Cortes, J.E. *Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials*. *The Lancet. Haematology*, 2:e186-193, 2015.
- [108] Kantarjian, H.M., Dixon, D., Keating, M.J., Talpaz, M., Walters, R.S., McCredie, K.B., and Freireich, E.J. *Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia*. *Cancer*, 61:1441-1446, 1988.
- [109] Palandri, F., Castagnetti, F., Alimena, G., Testoni, N., Breccia, M., Luatti, S., Rege-Cambrin, G., Stagno, F., Specchia, G., Martino, B., Levato, L., Merante, S., Liberati, A.M., Pane, F., Saglio, G., Alberti, D., Martinelli, G., Baccarani, M., and Rosti, G. *The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up*. *Haematologica*, 94:205-212, 2009.
- [110] Sokal, J.E., Cox, E.B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G.A., Robertson, J.E., Tso, C.Y., Braun, T.J., Clarkson, B.D., Cervantes, F., and et al. *Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia*. *Blood*, 63:789-799, 1984.
- [111] Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., Allan, N.C., Baccarani, M., Kluijn-Nelemans, J.C., Alimena, G., Steegmann, J.L., and Ansari, H. *A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon*

- alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. Journal of the National Cancer Institute, 90:850-858, 1998.*
- [112] Hasford, J., Baccarani, M., Hoffmann, V., Guilhot, J., Saussele, S., Rosti, G., Guilhot, F., Porkka, K., Ossenkoppele, G., Lindoerfer, D., Simonsson, B., Pfirrmann, M., and Hehlmann, R. *Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score.* Blood, 118:686-692, 2011.
- [113] Dulucq, S., Bouchet, S., Turcq, B., Lippert, E., Etienne, G., Reiffers, J., Molimard, M., Krajcinovic, M., and Mahon, F.X. *Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia.* Blood, 112:2024-2027, 2008.
- [114] Ng, K.P., Hillmer, A.M., Chuah, C.T., Juan, W.C., Ko, T.K., Teo, A.S., Ariyaratne, P.N., Takahashi, N., Sawada, K., Fei, Y., Soh, S., Lee, W.H., Huang, J.W., Allen, J.C., Jr., Woo, X.Y., Nagarajan, N., Kumar, V., Thalamuthu, A., Poh, W.T., Ang, A.L., Mya, H.T., How, G.F., Yang, L.Y., Koh, L.P., Chowbay, B., Chang, C.T., Nadarajan, V.S., Chng, W.J., Than, H., Lim, L.C., Goh, Y.T., Zhang, S., Poh, D., Tan, P., Seet, J.E., Ang, M.K., Chau, N.M., Ng, Q.S., Tan, D.S., Soda, M., Isobe, K., Nothen, M.M., Wong, T.Y., Shahab, A., Ruan, X., Cacheux-Rataboul, V., Sung, W.K., Tan, E.H., Yatabe, Y., Mano, H., Soo, R.A., Chin, T.M., Lim, W.T., Ruan, Y., and Ong, S.T. *A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer.* Nature medicine, 18:521-528, 2012.
- [115] White, D.L., Dang, P., Engler, J., Frede, A., Zrim, S., Osborn, M., Saunders, V.A., Manley, P.W., and Hughes, T.P. *Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 28:2761-2767, 2010.
- [116] Lucas, C.M., Harris, R.J., Giannoudis, A., Davies, A., Knight, K., Watmough, S.J., Wang, L., and Clark, R.E. *Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript.* Haematologica, 94:1362-1367, 2009.
- [117] Hoffmann, V.S., Baccarani, M., Lindoerfer, D., Castagnetti, F., Turkina, A., Zaritsky, A., Hellmann, A., Prejzner, W., Steegmann, J.L., Mayer, J., Indrak, K., Colita, A., Rosti, G., and Pfirrmann, M. *The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib.* Leukemia, 27:2016-2022, 2013.
- [118] Hanfstein, B., Muller, M.C., and Hochhaus, A. *Response-related predictors of survival in CML.* Annals of hematology, 94 (Suppl 2):S227-239, 2015.
- [119] Hanfstein, B., Muller, M.C., Hehlmann, R., Erben, P., Lauseker, M., Fabarius, A., Schnittger, S., Haferlach, C., Gohring, G., Proetel, U., Kolb, H.J., Krause, S.W., Hofmann, W.K., Schubert, J., Einsele, H., Dengler, J., Hanel, M., Falge, C., Kanz, L., Neubauer, A., Kneba, M., Stegelmann, F., Pfreundschuh, M., Waller, C.F., Branford, S., Hughes, T.P., Spiekermann, K., Baerlocher, G.M., Pfirrmann, M., Hasford, J., Saussele, S., and Hochhaus, A. *Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML).* Leukemia, 26:2096-2102, 2012.
- [120] Fletcher, R.H. and Fletcher, S.W. *Klinische Epidemiologie*, pp. 147-171. Huber, Bern, 2007.

- [121] Simon, R. and Altman, D.G. *Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology*. British Journal of Cancer, 69:979-985, 1994.
- [122] Altman, D.G. *Systematic reviews of evaluations of prognostic variables*. BMJ : British Medical Journal, 323:224-228, 2001.
- [123] Moons, K.G., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D.E., and Altman, D.G. *Prognosis and prognostic research: what, why, and how?* BMJ : British Medical Journal, 338:b375, 2009.
- [124] Held, L., Rufibach, K., and Seifert, B. *Medizinische Statistik*, pp. 226-315. Pearson, München 2013.
- [125] Sargent, D.J., Conley, B.A., Allegra, C., and Collette, L. *Clinical Trial Designs for Predictive Marker Validation in Cancer Treatment Trials*. Journal of Clinical Oncology, 23:2020-2027, 2005.
- [126] Bradburn, M.J., Clark, T.G., Love, S.B., and Altman, D.G. *Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods*. British Journal of Cancer, 89:431-436, 2003.
- [127] Pfirrmann, M., Lauseker, M., Hoffmann, V.S., and Hasford, J. *Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death*. Annals of hematology, 94 Suppl 2:S209-218, 2015.
- [128] Meier, E.L.K.a.P. *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations* Journal of the American Statistical Association 53:457-481 1958.
- [129] Clark, T.G., Bradburn, M.J., Love, S.B., and Altman, D.G. *Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses*. British Journal of Cancer, 89:232-238, 2003.
- [130] Schumacher, M. and Schulgen, G. *Methodik klinischer Studien*, pp. 78-112. Springer, Berlin 2007.
- [131] Cox, D.R. *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B 34:187-220, 1972.
- [132] Pfirrmann, M. *Die Entwicklung und Validierung eines Prognosescores für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie unter Einbeziehung der zytogenetischen Remission als einer zeitabhängigen Kovariablen*, Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät 2007.
- [133] Kleinbaum, D.G. and Klein, M. *Survival analysis*, pp. 55-200. Springer, New York, ,2012.
- [134] Lausen, B. and Schumacher, M. *Maximally Selected Rank Statistics*. Biometrics, 48:73-85, 1992.
- [135] Breiman L., F.J.H., Ohlsen R.A., Stone C.J.,. *Classification and Regression Trees*, Wadsworth, Belmont,1984.
- [136] Sauerbrei, W., Royston, P., and Binder, H. *Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building*. Stat Med, 26:5512-5528, 2007.
- [137] Akaike, H. *Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle*. In: E. Parzen, K. Tanabe, and G. Kitagawa(Hrsg.), *Selected Papers of Hirotugu Akaike*, pp. 199-213, Springer New York,1998.
- [138] Fahrmeir, L., Kneib, T., and Lang, S. *Nichtparametrische Regression. Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen*, pp. 291-398, Springer Berlin Berlin,2009.

- [139] Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A.R., and Holford, T.R. *Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates.* Journal of Clinical Epidemiology, 48:1503-1510.
- [140] Teasdale, G. and Jennett, B. *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet, 2:81-84, 1974.
- [141] Apgar, V. *A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.* Current researches in anesthesia & analgesia, 32:260-267, 1953.
- [142] Wyatt, J.C. and Altman, D.G. *Commentary: Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten?* BMJ, 311:1539-1541, 1995.
- [143] Altman, D.G. and Royston, P. *What do we mean by validating a prognostic model?* Statistics in medicine, 19:453-473, 2000.
- [144] Hehlmann, R., Grimwade, D., Simonsson, B., Apperley, J., Baccarani, M., Barbui, T., Barosi, G., Bassan, R., Bene, M.C., Berger, U., Buchner, T., Burnett, A., Cross, N.C., de Witte, T.J., Dohner, H., Dombret, H., Einsele, H., Engelich, G., Foa, R., Fonatsch, C., Gokbuget, N., Gluckman, E., Gratwohl, A., Guilhot, F., Haferlach, C., Haferlach, T., Hallek, M., Hasford, J., Hochhaus, A., Hoelzer, D., Kiladjan, J.J., Labar, B., Ljungman, P., Mansmann, U., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Ribera, J.M., Rieder, H., Serve, H., Schrotz-King, P., Sanz, M.A., and Saussele, S. *The European LeukemiaNet: achievements and perspectives.* Haematologica, 96:156-162, 2011.
- [145] Pulte, D., Gondos, A., Redaniel, M.T., and Brenner, H. *Survival of patients with chronic myelocytic leukemia: comparisons of estimates from clinical trial settings and population-based cancer registries.* Oncologist, 16:663-671, 2011.
- [146] SAS Institute Inc, *SAS Studio 3.5 User's Guide.* 2016, Cary, NC.
- [147] Duller, C. *Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS und R,* Physica-Verlag, Heidelberg, 2008.
- [148] Mantel, N. *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.* Cancer chemotherapy reports, 50:163-170, 1966.
- [149] SAS Institute Inc, *SAS/STAT 14.3 User's Guide.* 2017, Cary, NC.
- [150] Lin, D.Y., Wei, L.J., and Ying, Z. *Model-checking techniques based on cumulative residuals.* Biometrics, 58:1-12, 2002.
- [151] Latagliata, R., Breccia, M., Carosino, I., Cannella, L., De Cuia, R., Diverio, D., Frustaci, A., Loglisci, G., Mancini, M., Santopietro, M., Stefanizzi, C., Volpicelli, P., Vozella, F., and Alimena, G. *"Real-life" results of front-line treatment with Imatinib in older patients (>= 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia.* Leukemia research, 34:1472-1475, 2010.
- [152] le Coutre, P.D., Giles, F.J., Hochhaus, A., Apperley, J.F., Ossenkoppele, G.J., Blakesley, R., Shou, Y., Gallagher, N.J., Baccarani, M., Cortes, J., and Kantarjian, H.M. *Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results.* Leukemia, 26:1189-1194, 2012.
- [153] Mason, J.E., Jr., DeVita, V.T., and Canellos, G.P. *Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia: incidence and clinical significance.* Blood, 44:483-487, 1974.

- [154] O'Dwyer, M.E., Mauro, M.J., Kurilik, G., Mori, M., Balleisen, S., Olson, S., Magenis, E., Capdeville, R., and Druker, B.J. *The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML*. *Blood*, 100:1628-1633, 2002.
- [155] O'Dwyer, M.E., Mauro, M.J., Blasdel, C., Farnsworth, M., Kurilik, G., Hsieh, Y.C., Mori, M., and Druker, B.J. *Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate*. *Blood*, 103:451-455, 2004.
- [156] Chen, Z., Wang, W., Cortes, J.E., Liu, E., Miranda, R.N., Zhao, C., Yuan, J., Lu, X., Yang, W., Ameri, M.D., Kantarjian, H.M., Medeiros, L.J., and Hu, S. *Differential clinical and prognostic impact of myeloid sarcoma vs medullary myeloid blast phase of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy*. *Blood cancer journal*, 6:e418-e418, 2016.
- [157] Kantarjian, H., Talpaz, M., O'Brien, S., Giles, F., Faderl, S., Verstovsek, S., Garcia-Manero, G., Shan, J., Rios, M.B., Champlin, R., de Lima, M., and Cortes, J. *Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience*. *Cancer*, 103:2099-2108, 2005.
- [158] Jiang, Q., Xu, L.P., Liu, D.H., Liu, K.Y., Chen, S.S., Jiang, B., Jiang, H., Chen, H., Chen, Y.H., Han, W., Zhang, X.H., Wang, Y., Qin, Y.Z., Liu, Y.R., Lai, Y.Y., and Huang, X.J. *Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase*. *Blood*, 117:3032-3040, 2011.
- [159] Royston, P. and Altman, D.G. *External validation of a Cox prognostic model: principles and methods*. *BMC Medical Research Methodology*, 13:33-33, 2013.

7 Eidesstattliche Versicherung

Bachl, Katharina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Prognosefaktoren für Patienten, die in fortgeschrittener Phase der chronisch
myeloischen Leukämie diagnostiziert wurden**

selbständig verfasst, mich außer der 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.

München, 18.12.2020

Katharina Bachl