

Entwicklung eines prognostischen Index für Patienten mit unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie

Natali Pflug, MD¹; Jasmin Bahlo¹; Tait Shanafelt, MD²; Barbara Eichhorst, MD¹; Manuela Bergmann, MD³; Thomas Elter, MD¹; Kathrin Bauer, MD¹; Gebhart Malchau, MD⁴; Kari G. Rabe⁵; Stephan Stilgenbauer, MD³; Hartmut Döhner, MD³; Ulrich Jäger, MD⁶; Michael J. Eckart, MD⁷; Georg Hopfinger, MD⁸; Raymonde Busch⁹; Anna-Maria Fink, MD¹; Clemens-Martin Wendtner, MD¹⁰; Kirsten Fischer, MD¹; Neil Kay, MD² & Michael Hallek, MD¹

¹ Klinik I für Innere Medizin und Centrum für Integrierte Onkologie Köln-Bonn, Uniklinik Köln (Köln, D); ² Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic (Rochester, US); ³ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm (Ulm, D); ⁴ Institut für klinische Chemie, Uniklinik Köln (Köln, D); ⁵ Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, (Rochester, US); ⁶ Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, AHK Wien (Wien, A); ⁷ Hämatologische und Onkologische Schwerpunktpraxis, (Erlangen, D); ⁸ Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie, Rheumatologie und Onkologisches Zentrum, Landeskrankenhaus Salzburg Universitätsklinik der PMU, (Salzburg, A); ⁹ Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München (München, D); ¹⁰ Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum Schwabing (München, D)

EINLEITUNG

- ▶ Zurzeit werden Prognose und Behandlungsindikation für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) anhand der klinischen Stadieneinteilung nach Binet oder Rai bestimmt.
- ▶ In den letzten zwanzig Jahren wurden zusätzlich eine Vielzahl von Prädiktoren des Gesamtüberlebens einschließlich genetischer Faktoren, Oberflächenmarker und Serumfaktoren identifiziert.
- ▶ Die unüberschaubare Vielfalt dieser neuen Marker sowie Unkenntnis wie teils diskordante Marker zu interpretieren sind, haben eine sinnvolle Verwendung in der täglichen klinischen Praxis sowie bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte in klinischen Studien bisher verhindert.
- ▶ Ziel der hier präsentierten Analyse war es einen prognostischen Index zu entwickeln, der die heute verfügbaren klinisch bedeutsamen Marker identifiziert und diese - je nach Einfluss gewichtet - zusammenfasst um Klinikern ein aussagekräftiges Werkzeug für die Beratung ihrer Patienten an die Hand zu geben und desweiteren eine Risiko adaptierte Therapieentwicklung in klinischen Studien ermöglicht.
- ▶ Hierzu führten wir eine umfassende Analyse anhand der Datenbasis der CLL Studiengruppe (DCLLSG) durch. Der entwickelte integrative prognostischen Index für unbehandelte CLL Patienten wurden anschließend in einer unabhängigen Patienten-Kohorte aus der „Mayo Clinic CLL Database“, Rochester, USA validiert.

METHODE

INDEX ENTWICKLUNG

- ▶ 3 DCLLSG Phase III Studien (Erhebung 1997-2006)
- ▶ **CLL1:** 710 Patienten in Binet Stadium A, ECOG zwischen 0 & 2; "Watch & Wait (w&w)" vs. Fludarabin (F) mono.
- ▶ **CLL4:** 410 Patienten mit aktiver Erkrankung in Binet-Stadium A-C, ECOG zwischen 0 & 2; F vs. F + Cyclophosphamid (FC)
- ▶ **CLL8:** 817 Patienten mit aktiver Erkrankung in Binet A-C, CIRS < 6; FC vs. FC + Rituximab (FCR)

Patienten Charakteristika	N	%	Median	Range
Gesamtzahl der Patienten	1948			
Beobachtungszeit (Monate)			63,4	
Alter (Jahre)			60,0	30 - 81
≤ 60	1019	52,3		
> 60 and ≤ 70	786	40,4		
> 70	143	7,3		
Binet Stadium (N=1886)				
A	799	42,4		
B	717	38,0		
C	370	19,6		
Verabreichte 1. Linien-Therapie				
F	282	14,5		
FC	571	29,3		
FCR	394	20,2		
w&w	701	36,0		

Tabelle 1: Patientencharakteristika Datensatz „Indexentwicklung“

EXTERNE VALIDIERUNG

- ▶ Konsekutiv erhobene Serie von 676 Patienten mit neu diagnostizierter CLL (Mayo Klinik, Rochester, USA)

Patienten Charakteristika	N	%	Median	Range
Gesamtzahl der Patienten	676			
Beobachtungszeit (Monate)			47,0	
Alter (Jahre)			61,5	32-89,0
Rai-Stadium				
0	396	57,1		
I-II	270	39,9		
III-IV	20	3,0		

Tabelle 2: Patientencharakteristika Datensatz „Externe Validierung“

STATISTISCHE ANALYSE

- ▶ Endpunkt aller Analysen: Gesamtüberleben (OS)
- ▶ Univariate Kaplan-Meier-Analysen von 23 Faktoren (Tab. 3)
- ▶ Multivariate "Cox proportional-hazards Regressionen" zur Identifizierung der Faktoren mit unabhängigem prognostischem Wert.
- ▶ Gewichtete Punktzahl auf Basis der Hazard-Ratio des jeweiligen Faktors (Tab. 4) zur Entwicklung des "prognostischen Scores".
- ▶ Entwicklung des "Prognostischen Index" auf Basis der additiven Punktzahl (Tab.5)

Basischarakteristika	Alter, Geschlecht, ECOG performance status, Delta*
Krankheitsstadium	Binet Stadium, Rai Stadium B-Symptome
Laborwerte	Hämoglobin (g/dl), Leukozyten (x 10 ⁹ /l), Thrombozyten (x 10 ⁹ /l), Neutrophile (x 10 ⁹ /l), LDH (U/L)
Molekulare Genetik	Del(17p), Del(11q), Trisomie 12, Del(13q), Del(6q) Expressions von ZAP-70 (%) und CD38 (%)
Mutationsstatus	IgHV mutational status
Serummarker	Serum-Thymidinkinase (U/l) (s-TK), Serum β2-Microglobulin (mg/l) (s-β2m)

* Zeit zwischen Diagnose und Studieneinschluss

Tabelle 3: Berücksichtigte Variablen zur Entwicklung des Prognostischen Index

ERGEBNISSE

- ▶ Identifizierung von 8 unabhängigen Faktoren für OS
- ▶ Identifizierung von 4 Risikogruppen
- ▶ Anhand des Index kann das individuelle Risiko bezogen auf das OS unabhängig vom klinischen Stadium vorhergesagt werden (p<0.0001) (Abb. 1)
- ▶ Die einzelnen Risikogruppen mit signifikant unterschiedlichem OS lassen sich unabhängig vom Krankheitsstadium in allen Binet und Rai Stadien identifizieren. (Abb. 2)
- ▶ Der Index ermöglicht eine akkurate Abschätzung der Zeit bis zur ersten Behandlung für neu diagnostizierte CLL Patienten.
- ▶ Die 4 Risikogruppen konnten in der externen Validierungskohorte reproduziert werden.

Variable	P-Wert	HR (95%CI)*	Punktwert (Grading)	
Del(17p)	< 0,001	6,0 (4,2-8,6)	6	
s-β2m	> 3,5 mg/l	0,001	2,3 (1,4-3,6)	2
S-TK	<10,0 U/l	<0,001	2,1 (1,5-2,9)	2
Geschlecht	Männl.	0,026	1,3 (1,04-1,74)	1
Del(11q)		0,03	1,4 (1,03-2,0)	1
IgHV	Unmutiert	<0,001	1,9 (1,5-2,5)	1
s-β2m	>1,7 mg/l - ≤3,5 mg/l	0,01	1,7 (1,12-2,66)	1
Alter	> 60 Jahre	0,45	1,3 (1,91-1,6)	1
ECOG	>0	<0,001	1,7 (1,3,2,1)	1

* HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenz Intervall

Tabelle 4: Finales Cox-Modell und Punktwerte der einzelnen Faktoren

Risikogruppe	Punkte	Patienten IE / VK N (%)	5-Jahres OS, % IE / VK	HR (95%CI) IE / VK	P-Wert IE / VK
Niedriges Risiko (grün in Abb 1)	0-2	300 (24,5) / 110 (16,4)	95,2 / 98,3		
Intermediäres Risiko (gelb in Abb 1)	3-5	460 (37,6) / 380 (56,5)	86,9 / 95,4	4,8 (2,9-8,0) / 2,3 (0,7-7,6)	<0,0001 / 0,2
Hohes Risiko (rot in Abb 1)	6-10	410 (33,5) / 162 (24,1)	67,6 / 75,4	12,5 (7,7 -20,5) / 8,7 (2,7 -28,7)	<0,0001 / 0,001
Sehr hohes Risiko (braun in Abb 1)	>10	53 (4,3) / 20 (3,0)	18,7 / 18,7	57,7 (33,0-101,2) / 53,1(14,7 - 191,8)	< 0,0001 / 0,001

* IE = „Index Entwicklungs“ Kohorte; VK = Validierungs Kohorte

Tabelle 5: 5-Jahres OS und Patientenverteilung der Risikogruppen

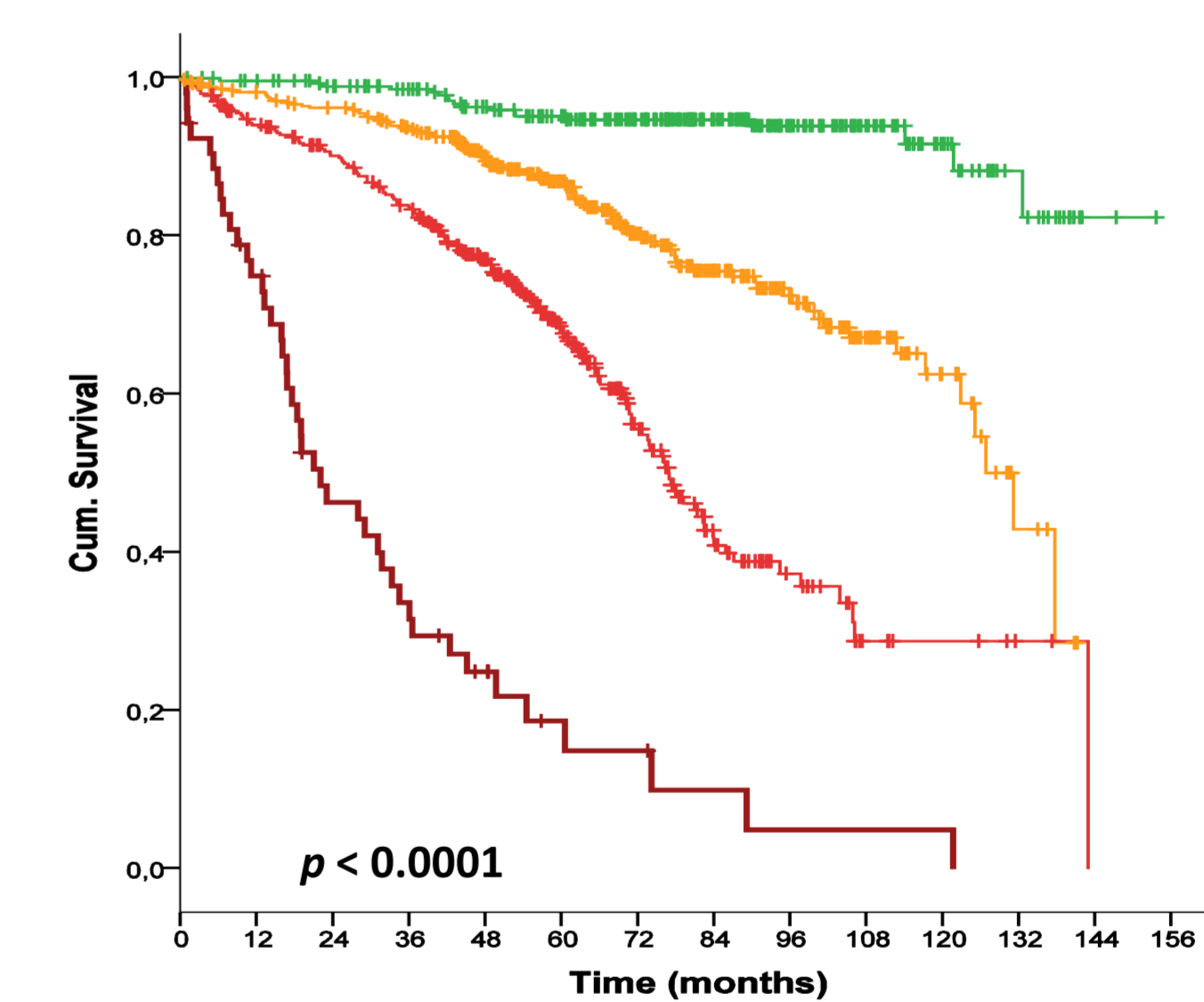


Abbildung 1: Überlebenskurven nach Risikogruppen auf Basis des prognostischen Index N = 1948

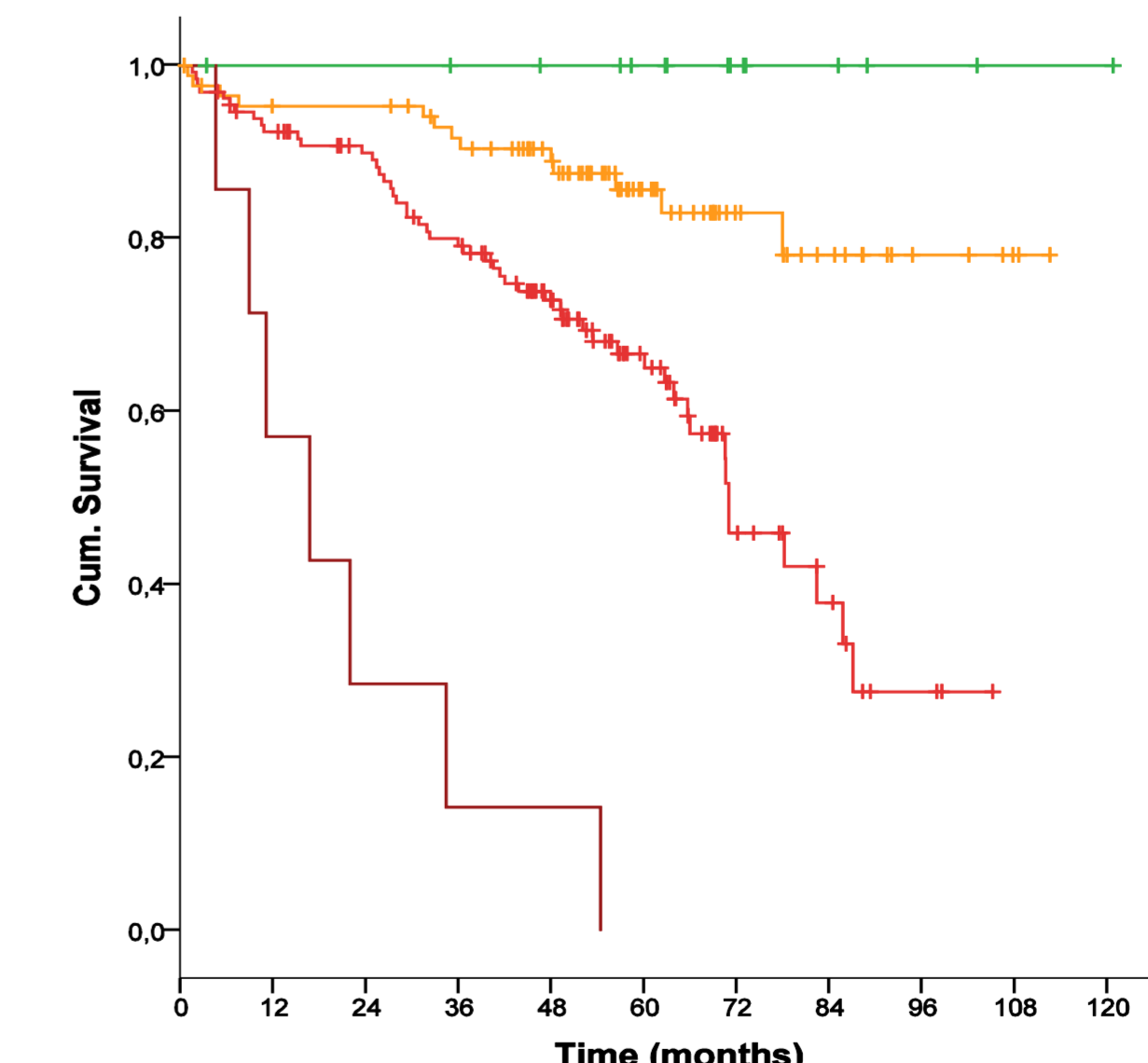


Abbildung 2: Überlebenskurven nach Risikogruppen des prognostischen Index innerhalb der Patienten mit Binet Stadium C N = 370

SCHLUSSFOLGERUNG

- ▶ 8 klinisch bedeutsame Risikofaktoren konnten identifiziert werden
- ▶ Der entwickelte Index erscheint allgemein anwendbar und erhöht die Genauigkeit der Risikoeinschätzung gegenüber der klassischen klinischen Stadieneinteilung um ein vielfaches