

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und
Hämatologie am Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kolorektale Karzinome und Zweitmalignome bei Patienten mit
Chronisch Myeloischer Leukämie unter Tyrosinkinase-Inhibitor-
Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nina Winkelmann
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1 Definition und Epidemiologie.....	11
1.2 Klinisches Bild.....	11
1.3 Genetischer Hintergrund.....	12
1.4 Diagnostik.....	14
1.4.1 Körperliche Untersuchung und Hämatologische Diagnostik.....	14
1.4.2 Molekulargenetische und zytogenetische Diagnostik.....	15
1.4.3 Stadien der CML.....	16
1.4.4 Risikobewertung und Prognose.....	17
1.5 Therapie.....	19
1.5.1 Nicht TKI-basierte Therapie.....	19
1.5.1.1 Zytostatika und Interferon α	19
1.5.1.2 Allogene Stammzelltransplantation.....	19
1.5.2 Therapiewandel.....	20
1.5.3 Imatinib.....	21
1.5.4 Zweit- und Drittgeneration von Tyrosinkinaseinhibitoren.....	22
1.5.4.1 Nilotinib.....	22
1.5.4.2 Dasatinib.....	22
1.5.4.3 Bosutinib.....	23
1.5.4.4 Ponatinib.....	24
1.5.5 Auswahl der Erstlinientherapie.....	25
1.5.6 Management bei Toxizität.....	26
1.5.7 Ansprechen auf die Therapie.....	26
1.5.8 Therapieziele.....	27
1.5.9 Absetzen der Therapie.....	27
1.5.10 Imatinib-Resistenz.....	29

1.6	Zweitmalignome	30
1.6.1	Pathomechanismen	30
1.6.2	Zweitmalignome bei CML.....	30
1.7	Fragestellung	32
2.	Methode	33
2.1	Studiendesign	33
2.2	Patientenkollektiv	33
2.3	Vergleichskollektiv.....	34
2.4	Fragebogen.....	34
2.4.1	Erstellen und Verteilung	34
2.4.2	Rücklauf.....	34
2.4.3	Zustimmung zur Auswertung.....	35
2.4.4	Erfragte Daten.....	35
2.4.4.1	Allgemeine Fragen	35
2.4.4.2	Fragen zur CML.....	36
2.4.4.3	Risiko einer kolorektalen Neoplasie.....	37
2.4.5	Fehlende Daten.....	38
2.4.6	Lagerung der Fragebögen	38
2.5	Datenbank.....	39
2.6	Auswertung und statistische Methoden.....	39
2.6.1	Vergleichbarkeit der Kollektive	39
2.6.2	Vergleich der CRC-Patienten mit ihrem Kollektiv.....	39
2.6.3	Vergleich der Malignom-Häufigkeit zwischen den Kollektiven.....	40
2.6.4	TKI-Einnahme und Zweitmalignome	40
3.	Ergebnisse	41
3.1	Rücklauf und Auswertung der Fragebögen	41
3.2	Patientencharakteristika	41
3.2.1	Allgemeine Merkmale.....	41
3.2.2	Vorerkrankungen.....	41
3.3	CML-Patienten und TKI-Einnahme.....	42
3.4	Auftreten kolorektaler Karzinome	44
3.4.1	Risikoprofile der Gruppen	44
3.4.2	Individuelle Risikoprofile der Patienten mit kolorektalem Karzinom	47

3.5	Auftreten weiterer Malignome	51
3.6	Zusammenhang zwischen Zweitmalignomen und TKI-Einnahme	51
4.	Diskussion	54
4.1	Diskussion der Methode und Studienlimitationen	54
4.1.1	Studiendesign	54
4.1.2	Vergleichsgruppe	55
4.1.3	Fragebogen.....	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.2.1	Patientencharakteristika	56
4.2.2	CML-Patienten und TKI-Therapie	57
4.2.3	Risikoprofile.....	58
4.2.3.1	Alter	58
4.2.3.2	Lebensstil.....	58
4.2.3.3	weitere Faktoren	59
4.2.3.3	Risikoprofile der Patienten mit Zweitmalignom	60
4.2.4	Zweitmalignome	61
4.2.4.1	Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome.....	61
4.2.4.2	Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen	62
4.2.3.3	Zusammenhang zwischen TKI-Therapie und Zweitmalignomen	63
5.	Schlussfolgerung.....	66
	Literaturverzeichnis	68
	Fragebogen	85
	Eidesstattliche Versicherung	93
	Lebenslauf.....	94
	Danksagung	96

Abkürzungsverzeichnis

AAPC	Abgemilderte adenomatöse Polyposis coli
ALP	Alkalische Leukozytenphosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Akzelerationsphase
ARG	<i>Abl-related gene</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	<i>Breakpoint cluster region</i>
BMI	Body-Mass-Index
BMT	Knochenmarktransplantation
BP	Blastenphase
CCA	Klonale Chromosomenabberationen
CCyR	Komplette zytogenetische Response
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMR	<i>Complete molecular response</i>
CP	Chronische Phase
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DMR	<i>Deep molecular response</i>
ED	Erstdiagnose
EFS	<i>Event free survival</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis

FDA	<i>Food and Durg Administration</i>
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HU	Hydroxyurea
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IFN α	Interferon α
IQR	<i>Interquartile range</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
LYN	Lynestrenol
M-/m-BCR	<i>Major-/minor-breakpoint cluster region</i>
MMR	<i>Major molecular response</i>
MR	<i>Molecular response</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria</i>
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NQO2	N-Ribosyldihydronikotinamid Quinone 2
OCT	Organischer Kationen Transporter
OS	<i>Overall survival</i>
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCyR	<i>Partial cytogenetic response</i>
PDGF-R	<i>Platelet-derived-growth-factor-receptor</i>
PFS	<i>Progression free survival</i>
Ph	Philadelphia
RF	Raumforderung
RFS	<i>Relapse free survival</i>
SCT	Stammzelltransplantation
SIR	<i>Standard incidence ratio</i>
TFR	<i>Therapy free remission</i>
TK	Tyrosinkinase

TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGFR	<i>Vaskular endothelial growth factor receptor</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klinische Symptome und hämatologische Befunde bei CML	12
Tabelle 2. Klinische und hämatologische Kriterien zur Definition von AP und BP nach WHO und ELN.....	17
Tabelle 3. CML-Risikoscores und deren Variablen	18
Tabelle 4. ELN-Guideline zum Management von Toxizitäten nach Schweregrad-einteilung	26
Tabelle 5. Patientencharakteristika der CML-Gruppe und Vergleichsgruppe	42
Tabelle 6. Prä-TKI und TKI-Therapie in der CML-Gruppe	43
Tabelle 7. Statistischer Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren der CRC-Patienten zwischen der CML-Gruppe und der Vergleichsgruppe	46
Tabelle 8. Vergleich zwischen Patienten mit Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms als (Zweit-) Malignoms anhand der Risikofaktoren zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms innerhalb der CML-Gruppe bzw. Vergleichsgruppe.....	48
Tabelle 9. Vergleich zwischen Patienten mit Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms in der CML-Gruppe und Vergleichsgruppe anhand der Risikofaktoren	50
Tabelle 10. Auftreten aller Tumore sowie statistischer Vergleich und Aufschlüsselung in Erst- und Zweitmalignome.....	51
Tabelle 11. Vergleich der krankheits- und therapiebezogenen Daten innerhalb der CML-Gruppe in Bezug auf die Entwicklung eines Zweitmalignoms.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Formation des Philadelphia Chromosoms durch die Translokation t(9;22)	13
Abbildung 2. Breakpoint Lokalisationen in BCR und ABL Genen und daraus resultierende chimäre mRNA Strukturen	14
Abbildung 3. Zeitliche Darstellung von Krankheitsbeginn der Chronisch myeloischen Leukämie, Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie und Zweitmalignomen.....	53

Gendererklärung

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit bei Daten, die sich zu gleichen Teilen auf Frauen und Männer beziehen, die männliche Sprachform verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint. Die verwendete Sprachform dient hierbei dem Lesefluss und einfacheren Verständnis des komplexen Inhalts und beinhaltet keinerlei Wertung oder Benachteiligung.

Abstrakt

Hintergrund

Durch die Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Therapie von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) und BCR-ABL1-Mutation sank die Mortalitätsrate der Patienten soweit, dass diese heutzutage mit der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Therapie mit TKI wird aktuell lebenslang empfohlen. Durch die gesunkene Mortalität bei gleichbleibender Inzidenz ist die Prävalenz gestiegen und die Forschung zu Langzeitnebenwirkungen wie Zweitmalignomen von großer Bedeutung.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Risikos für das Auftreten von gastrointestinalen Zweitmalignomen durch die TKI-Therapie anhand einer CML- und Vergleichsgruppe mit vergleichbarem Lebensstil. Um bei signifikanten Ergebnissen einen Zusammenhang zur TKI-Therapie sicherstellen zu können, erfolgte für das kolorektale Karzinom als Zweitmalignom außerdem die Erfassung spezifischer Risikofaktoren.

Methode

Im Zeitraum von 2015 bis 2017 wurden 91 Patienten aus der Sprechstunde für myeloproliferative Neoplasien der Charité am Campus Virchow Klinikum mit Philadelphia positiver (Ph1+) CML in die retrospektive Studie aufgenommen. Die Vergleichsgruppe von 76 Personen setzte sich dabei aus Angehörigen der Patienten zusammen. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv in Form eines Fragebogens und die Patienten- und Teilnehmerdaten wurden zur Erstellung der Datenbank mit Microsoft Excel anonymisiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS.

Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 4 (4,4%) von 91 CML-PatientInnen ein Zweitmalignom gefunden. In der Vergleichsgruppe erkrankten 8 (10,5%) Personen an einem Malignom. Es konnte somit kein signifikant erhöhtes Risiko für Zweitmalignome bei den CML-Patienten unter TKI-Therapie gefunden werden ($p=0,141$).

Ein kolorektales Karzinom entwickelten 2 (2,2%) der 91 CML-Patienten im Vergleich zu 4 (5,3%) von 76 Personen in der Vergleichsgruppe. Auch das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ist für die CML-Gruppe nicht signifikant erhöht ($p=0,414$). In Bezug auf die Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms gab es bei Alter, Body-Mass-Index, familiärer adenomatöser Polyposis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, benignen Raumforderungen, positiver Familienanamnese, Rauchen, Alkoholkonsum, risikoreicher Ernährung sowie Vorsorge keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb der Gruppen. Die Patienten der CML-Gruppe gaben signifikant mehr Stuhunregelmäßigkeiten ($p=0,0002$) an.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie ergeben für CML-Patienten unter TKI-Therapie kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen oder anderen Zweitmalignomen. Das Risikoprofil der CML-Patienten unterschied sich bis auf das signifikant erhöhte Auftreten von Stuhunregelmäßigkeiten nicht von dem der Vergleichsgruppe. Die Stuhunregelmäßigkeiten werden wir am ehesten als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Rahmen der TKI-Therapie. Eine statistische Auswertung des Zusammenhangs zwischen TKI-Einnahmedauer und dem Auftreten von Zweitmalignomen war im Rahmen dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich und sollte in größeren, prospektiven Studien untersucht werden.

Abstract

Background

Since the introduction of Tyrosine-Kinase-Inhibitors (TKI) as treatment for BCR-ABL1 positive Chronic Myeloid Leukemia (CML), mortality rates have decreased and life expectancy is now comparable to that of the general population. In most patients TKI are currently recommended as a lifelong therapy. The decrease of mortality rates and consistent incidence rates resulted in an increased prevalence and thus research of long-term side effects like secondary malignancies is necessary.

Aims

In this study we examined the risk of secondary malignancies as a result of TKI therapy in CML patients using a reference group leading a similar lifestyle. To ensure that potentially significant results could be attributed to TKI therapy we also collected data on specific risk factors for developing colorectal cancer.

Methods

During the years of 2015 and 2017, 91 patients of the myeloproliferative neoplasia clinic at Charité with BCR-ABL1 positive CML were included in the study. The reference group consisted of 76 people who were relatives of the patients. Data was collected retrospectively with a questionnaire and anonymised to create a database with Microsoft Excel and analysed with SPSS.

Results

In total 4 (4,4%) secondary malignancies were found in 91 CML patients while 8 (10,5%) malignancies occurred in the reference group. The risk of developing a secondary malignancy was not significantly higher for CML patients ($p=0,141$). 2 (2,2%) patients in the CML group developed colorectal cancer compared to 4 (5,3%) in the reference group. Therefore a significantly higher risk for CML patients to develop colorectal cancer could not be found ($p=0,414$). There were no significant differences for the risk factors age, Body Mass Index, familial adenomatous polyposis, irritable bowel syndrome, benign tumours, family history, smoking, drinking, hazardous diet and cancer screening between

the groups and within the groups. Patients in the CML group complained significantly more of irregular bowel habits ($p=0,0002$).

Conclusion

The results of this study suggest no significantly increased risk for CML patients undergoing TKI therapy to develop colorectal cancer or other secondary malignancies. Between groups there was no difference in the occurrence of risk factors apart from increased irregular bowel habits in the CML group, which we believe are most likely side effects of TKI therapy. Due to the low number of cases of secondary malignancies it was not possible to conduct statistical analysis to show a direct link between length of TKI therapy and occurrence of secondary malignancy. Thus this should be an objective in bigger, prospective studies.

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Die Chronisch myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Die Erkrankung verläuft in 3 Phasen: die chronische Phase (CP), die Akzelerationsphase (AP) und die Blastenphase (BP). Letztere präsentiert sich wie eine akute myeloische Leukämie (AML) (1, 2). Bei einer Inzidenz von 1,5/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr erkranken in Deutschland jährlich etwa 1200 Patienten, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Trotz gleichbleibender Inzidenz zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz sowie eine Abnahme der Mortalität der CML, was sich durch die mittlerweile gute Prognose erklären lässt. Die Erkrankung tritt in allen Altersstufen auf und hat einen Erkrankungsgipfel zwischen 55-60 Jahren. (3, 4, 5) Ein bekannter Risikofaktor ist eine Strahlenexposition und es besteht vermutlich ein Zusammenhang mit chemischen Agenzien wie Benzol, Chemotherapeutika und Immunsuppressiva. (6, 7)

1.2 Klinisches Bild

Bei der Mehrheit der Patienten verläuft die CML zunächst asymptomatisch, so dass die Diagnose oft bei einer Routine-Laborkontrolle gestellt wird. Die häufigsten Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, allgemeines Krankheitsgefühl oder links-abdominelle Schmerzen basieren auf Anämie und Splenomegalie (40-50%). Seltener können auch eine Hepatomegalie, Lymphadenopathie und Haut-/Gewebeinfiltrationen vorkommen. Auch Thrombozytopenien und Thrombozytosen können auftreten und können dazu führen, dass sich die Krankheit durch Blutungen oder Thrombosen manifestiert. Durch erhöhte Harnsäure kann es zu Gicht kommen und erhöhte Histaminwerte (durch Basophilie) können zu Priapismus, retinalen Blutungen, oberen gastrointestinalen (GI) Ulzerationen und Blutungen führen. Bei Fortschreiten der CML kann es bei Patienten verstärkt zu Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Arthralgien, Schmerzen durch Milzinfarkte sowie Fieber kommen. Die AP präsentiert sich dann oft mit zunehmender Anämie, Splenomegalie und Organinfiltration. Die BP hingegen präsentiert sich wie eine akute Leukämie mit Verschlechterung des Allgemeinzustands, Blutungen, Fieber und Infektionen. (8)

Tabelle 1. Klinische Symptome und hämatologische Befunde bei CML (9)

Klinische Merkmale	Peripheres Blut und Laborchemie
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche	Leukozytose ($>25.000/\text{mm}^3$)
Anorexie, Gewichtsverlust	Thrombozytose (bei 30-50% der Patienten)
Knochenschmerzen	Thrombozytopenie
Splenomegalie	Basophilie
Hepatomegalie	Erniedrigte ALP
Lymphadenopathie	Linksverschiebung mit allen Granulopoese-stufen im Blutaustrich
Priapismus	Histaminerhöhung
retinale Blutungen	
GI-Ulzerationen und -Blutungen	
Gicht	
Fieber	

Abkürzungen: Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP), Gastrointestinal (GI)

1.3 Genetischer Hintergrund

1960 fanden Nowell und Hungerford in CML-Patienten eine typische und konsistente chromosomale Abnormalität in Form eines kleinen Chromosoms, welches ein Autosom ersetzte. (9) Dies war ein Durchbruch in der Geschichte der Krebsforschung, da zum ersten Mal ein direkter Zusammenhang zwischen einer genetischen Abnormalität und einer spezifischen Malignität gefunden werden konnte. 1973 konnte Janet Rowley feststellen, dass das verkürzte Philadelphia-Chromosom (22q-) durch eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 22 und Chromosom 9 [t(9;22)(q34;q11)] entsteht. (10) Schließlich wurde ein Zusammenhang zwischen der Translokation t(9;22) und dem Protoonkogen c-ABL gefunden, welches normalerweise auf Chromosom 9 liegt sowie ein Zusammenhang mit einer typischen Region für Bruchstellen auf Chromosom 22, der sogenannten breakpoint cluster region (BCR). (11) (12) Das durch die Translokation entstehende hybride BCR-ABL-Gen kodiert für eine deregulierte Tyrosinkinase, die konstitutiv aktiviert ist. Dadurch kommt es zum Überwiegen der BCR-ABL positiven Zellklone sowie der Induktion von CML. (13, 14) Bei den meisten Patienten kommt es zu einem Bruch in der major breakpoint cluster region (M-BCR). Durch verschiedenes splicing entstehen so unterschiedliche Fusions-Transkripte (b2a2, b3a2). Beim Bruch in der M-BCR Region entsteht das 210-kd-Protein P210. Selten liegt die Bruchstelle weiter strangaufwärts der M-BCR Region in der minor

breakpoint cluster region (m-BCR) und das Fusions-Transkript (e1a2) kodiert für das 190-kd-Protein P190 oder die Bruchstelle liegt strangabwärts der M-BCR Region auf der μ -BCR Region von Exon 19 und das Fusions-Transkript kodiert für das 230-kd-Protein P230. (15) Im Vergleich zu P210 hat P190 eine höhere und P230 eine niedrigere Kinaseaktivität. (16)

Das Philadelphia-Chromosom tritt oft als einzige Mutation auf, wobei bei 10-15% der Patienten weitere Chromosomenaberrationen wie Trisomie 8, Isochromosom 17 oder ein doppeltes Philadelphia-Chromosom zu finden sind. Die typische Translokation $t(9;22)$ findet sich bei 90% der Patienten. 5% der Patienten präsentieren jedoch auch einfache oder komplexe Varianten der Translokation. Nur bei 2-5% der Patienten, die sich mit typischen CML-Symptomen vorstellen, findet sich kein Philadelphia-Chromosom. (8)

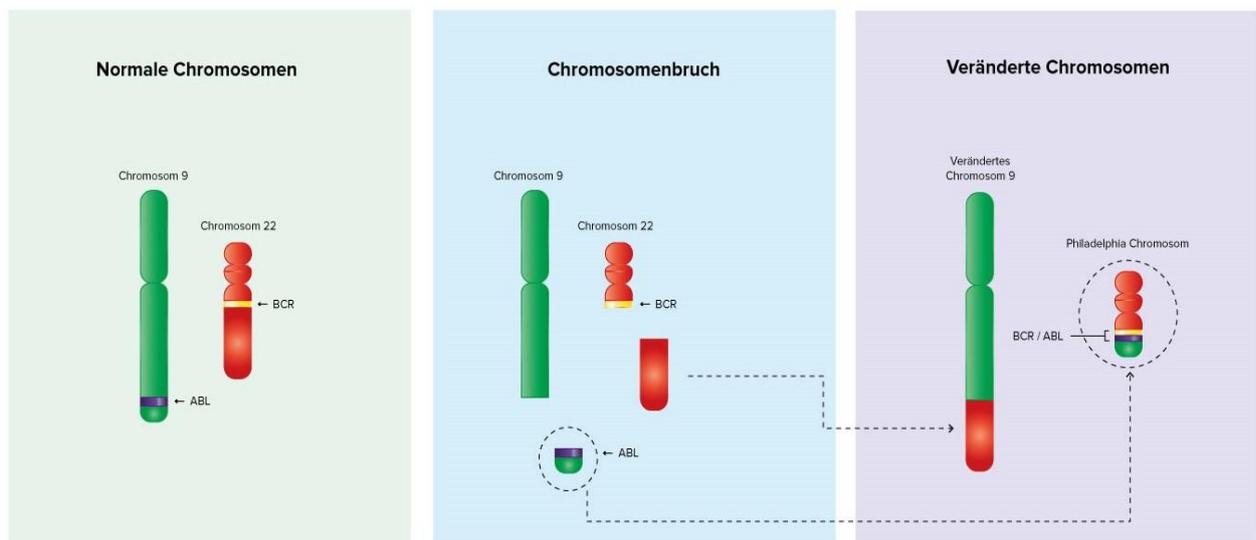


Abbildung 1. Formation des Philadelphia-Chromosoms durch die Translokation $t(9;22)$ (17)

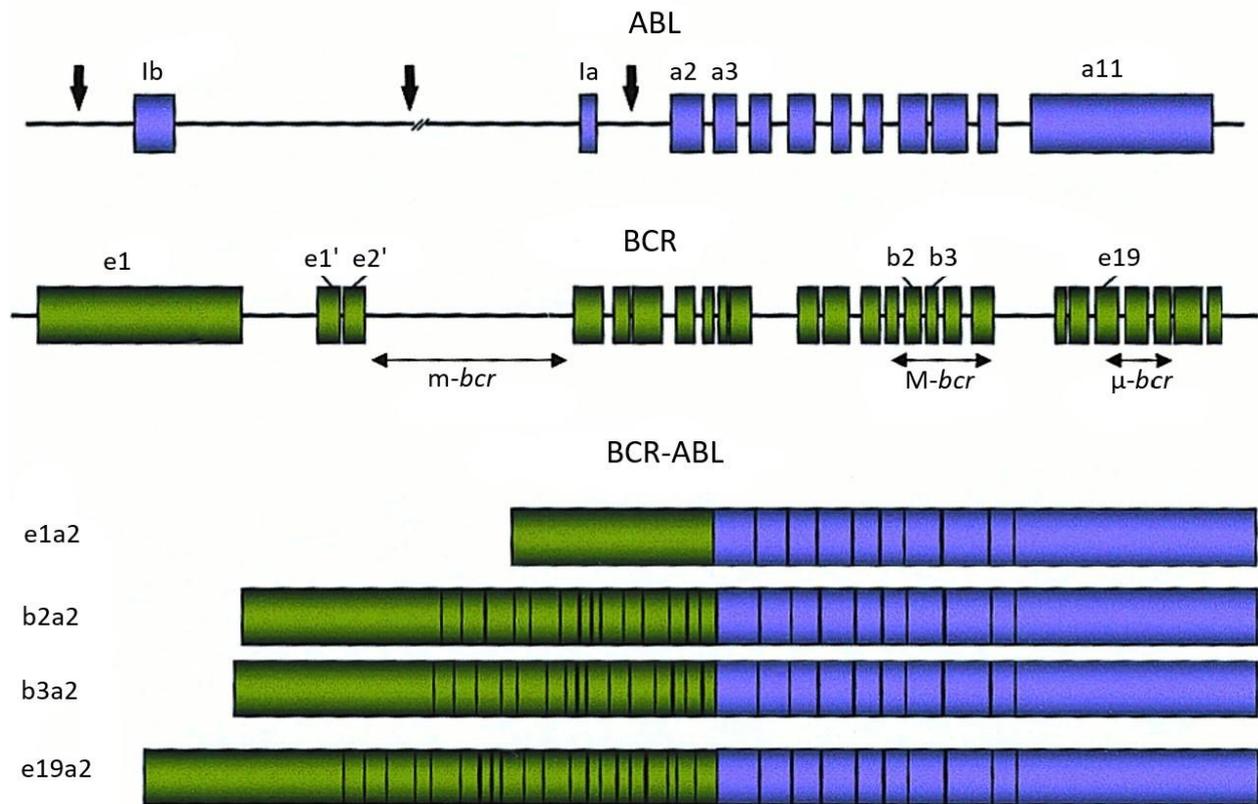


Abbildung 2. Bruchpunkt Lokalisationen in BCR und ABL Genen und daraus resultierende chimäre mRNA Strukturen (15)

1.4 Diagnostik

1.4.1 Körperliche Untersuchung und Hämatologische Diagnostik

Neben den bereits erwähnten unspezifischen klinischen Symptomen, die sich in der Anamnese erfassen lassen, präsentieren sich die Patienten oft mit Völlegefühl beziehungsweise Oberbauchschmerzen. Bei der körperlichen Untersuchung lässt sich häufig eine Splenomegalie tasten, seltener können extramedulläre Manifestationen wie Hautinfiltrate oder vergrößerte Lymphknoten gefunden werden. (18)

Die CML präsentiert sich im Blutbild mit einer Leukozytose und Linksverschiebung mit Auftreten unreifer Vorstufen der Granulopoese. Dabei liegt der Anteil der Blasten in der chronischen Phase der Erkrankung noch bei <10%, in der Blastenphase dann >10%. Zusätzlich finden sich häufig eine Eosinophilie, Basophilie sowie eine Thrombozytose. Laborchemisch lassen sich aufgrund des gesteigerten Zellumsatzes erhöhte

Konzentrationen der Laktatdehydrogenase (LDH) und des Harnsäurespiegels beobachten. (19, 20, 21).

Für die Beurteilung der Krankheitsphase ist eine Knochenmarkaspiration mit zytologischer Untersuchung wichtig. Bei CML findet sich ein stark hyperzelluläres Knochenmark (KM) aufgrund einer gesteigerter Granulopoese inklusive Linksverschiebung. Außerdem kommen gegebenenfalls Megakaryozyten, eine Eosinophilie und Basophilie vor. Bei Voranschreiten der Krankheit überwiegt die Granulopoese und verdrängt dann die anderen Zellreihen. (22) Zusätzlich kann es durch steigende Blastenzahlen zu einer Fibrosierung des Knochenmarks kommen, was sich durch eine Knochenmarksbiopsie beweisen lässt. (23)

1.4.2 Molekulargenetische und zytogenetische Diagnostik

Um bei anhaltender ungeklärter Leukozytose die Diagnose CML zu stellen, bedarf es des Nachweises des Philadelphia-Chromosoms mithilfe zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchung oder in seltenen Fällen der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Die höchste Sensitivität bei Diagnosestellung hat die qualitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Aus peripherem Blut kann mit dieser Methode das Vorhandensein von BCR-ABL-Transkripten bestätigt werden. Um die Diagnose zu sichern, sowie Kenntnis über eine Fibrosierung zu gewinnen, ist bei allen Patienten mit Verdacht auf CML eine Knochenmarkspunktion unerlässlich. (8)

Das Material aus der Knochenmarkaspiration dient neben der Zytologie auch der zytogenetischen Chromosomen-Analyse. Obwohl in der chronischen Phase die Translokation t(9;22) meist die einzige chromosomale Abnormalität ist, können Patienten bei Voranschreiten der Krankheit weitere chromosomale Abnormalitäten entwickeln, die in der zytogenetischen Analyse vor klinischen Symptomen sowie Veränderungen in Blutbild oder Knochenmark auftauchen. (24)

Falls mit der zytogenetischen Methode unter mindestens 20 Metaphasen keine Ph+ Metaphasen gefunden werden können, kann die sensitivere FISH-Methode angewendet werden. Um den Therapieerfolg sowie eine minimale Resterkrankung zu messen, ist die quantitative reverse Transkriptase-PCR die sensitivste Methode. (25) Die häufigsten sowie klinisch relevantesten Mutationen finden sich in der BCR-ABL-Kinase-Domäne. Bei Therapieversagen eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) kann ein Profiling dieser Domäne erfolgen, um die genaue Mutation zu finden. (26) Mit der konventionellen Sanger-

Sequenzierung können nur major-Mutationen gefunden werden. Durch sensitiveres Ultradeep sequencing (Next Generation Sequencing) können hingegen auch minor-Mutationen gefunden werden, die häufig wenig sensitiv gegenüber verabreichten TKIs sind. (27)

Das European Leukemia Net (ELN) empfiehlt die Mutationsanalyse bei Neudiagnose in Blastenphase, Akzelerationsphase oder bei Nichtansprechen beziehungsweise suboptimalem Ansprechen auf Imatinib. (28)

1.4.3 Stadien der CML

Die Einteilung der CML in Stadien erfolgt anhand der Knochenmark-Analyse. Die Kriterien für die Diagnose einer Akzelerationsphase beinhalten neben hämatologischen, morphologischen und zytogenetischen Parametern auch die Untersuchung weiterer genetischer Aberrationen. Herangezogen werden Splenomegalie, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Basophilenzahl, Blastenanteil im Blut oder Knochenmark sowie Chromosomenaberrationen. Entscheidend für die Diagnose einer Blastenphase ist lediglich der Blastenanteil im peripheren Blut beziehungsweise Knochenmark. Sie ist definiert durch einen Prozentsatz von mehr als 20% Blasten (WHO) bzw. 30% Blasten (ELN) oder dem Vorhandensein einer extramedullären Blastenakkumulation. (29) Da das Auftreten einer lymphatischen Blastenphase sehr rasch geschehen kann, sollte bereits bei der Detektion von Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark von einer drohenden Blastenphase ausgegangen werden und sofort hämatologische und genetische Untersuchungen folgen, um dies auszuschließen. Bei <10% Basophile und <15% Blasten und Promyelozyten befindet sich die Krankheit noch in der chronischen Phase. (30, 31)

Tabelle 2. Klinische und hämatologische Kriterien zur Definition von AP und BP nach WHO und ELN (32)

	Akzelerationsphase		Blastenphase	
	WHO	ELN	WHO	ELN
Milz	therapieresistente persistierende oder zunehmende Splenomegalie	-	-	-
Leukozyten	therapieresistente persistierende oder zunehmende Leukozytose (>10x10 ⁹ /L)	-	-	-
Blasten	10-19%	15-29%	≥ 20%	≥ 30%
Basophile	>20%	>20%	-	-
Thrombozyten	>1000x10 ⁹ /L trotz Therapie	-	-	-
	<100x10 ⁹ /L therapieunabhängig	Therapie-unabhängig	-	-
CCA/Ph+	Neue klonale Chromosomen-aberrationen während der Therapie			
	Major-Route-Aberrationen in Ph-Zellen bei Diagnose	vorhanden	-	-
Extramedulläre Beteiligung	-	-	vorhanden	vorhanden

Abkürzungen: World Health Organisation (WHO), European Leukemia Net (ELN), Klonale Chromosomenaberrationen (CCA), Philadelphia-Chromosom (Ph+)

1.4.4 Risikobewertung und Prognose

Um das outcome von Patienten vorausszusagen beziehungsweise nun die optimale sowie Risiko-angepasste Therapieoption zu wählen, sind Risikoscores von großer Bedeutung. Außerdem erlauben sie die Anpassung von Unterschieden in Therapie-Gruppen in klinischen Studien sowie den Vergleich des outcomes verschiedener Studien. Die heute verwendeten Risikoscores gelten für Philadelphia-Chromosom-positive Patienten in chronischer Phase. (32)

Der Sokal-Index aus dem Jahr 1984 war der erste Risikoscore. Er wurde aus Daten von Patienten entwickelt, die mit Chemotherapie behandelt wurden und ordnet Patienten einer niedrigen (<0,8), mittleren (0,8-1,2) und hohen Risikogruppe (>1,2) zu. Diese Zahl wird dabei in einer komplizierten Gleichung mit den 4 Variablen Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl und Blastenanteil im peripheren Blut berechnet. (33)

1998 wurde der EURO-Score für Patienten unter Interferon (IFN)-Therapie entwickelt, welcher jedoch auch prognostisch für Patienten mit Chemotherapie ist. Neben den

Variablen Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl und Blastenanteil, die auch Teil des Sokal-Indexes sind, bezieht der EURO-Score außerdem die Eosinophilenzahl und Basophilenzahl ein. Die Patienten werden auch hier in eine niedrige (≤ 780 Punkten), mittlere (781-1480 Punkte) und hohe (> 1480 Punkte) Risikogruppe eingeteilt. (34)

Der EUTOS-Score ist seit 2011 verfügbar und wurde für Patienten unter TKI-Therapie entwickelt. Er basiert auf dem Anteil der Basophilen im Blutbild (Zeichen der Krankheitsprogression) und der Milzgröße (signifikanter Prädiktor für Therapieerfolg). Durch nur 2 Variablen und Einfachheit der Berechnung ($7 \times \text{Basophile} + 4 \times \text{Milzgröße}$) ist er gut in der klinischen Praxis anwendbar. Die Patienten werden bei diesem Score in eine niedrige (≤ 87 Punkte) und eine hohe (> 87 Punkte) Risikogruppe eingeteilt. Dabei werden deutlich weniger Patienten der Hochrisikogruppe zugeteilt als bei den älteren Scores, was den Therapieerfolg im TKI-Zeitalter besser repräsentiert. (35) Der EUTOS-Score sagt außerdem overall survival (OS), progression free survival (PFS) und komplette zytogenetische Response (CCyR) besser voraus als Sokal-Index und EURO-Score. (36) Um einen Score zu entwickeln, der neben OS auch eine Aussage über die Sterbewahrscheinlichkeit machen kann, wurden die Patientendaten aus dem EUTOS-Register nach medianem follow-up von mindestens 5,5 Jahren nochmals untersucht. Als Faktoren, die Einfluss auf eine signifikante Erhöhung der Sterbewahrscheinlichkeit hatten, wurden Alter, Milzgröße, periphere Blastenzahl und Thrombozytenzahl gefunden. Diese Faktoren wurden 2016 im ELTS-Score vereint, der die Patienten in eine niedrige Risikogruppe ($\leq 1,5680$ Punkte), mittlere Risikogruppe (1,5681-2,2185 Punkte) und hohe Risikogruppe ($> 2,2185$ Punkte) einteilt. (37)

Tabelle 3. CML-Risikoscores und deren Variablen

	Sokal-Index	EURO-Score	EUTOS-Score	ELTS-Score
Alter	x	x		x
Milzgröße	x	x	x	x
Thrombozytenzahl	x	x		x
Blastenanteil	x	x		x
Eosinophilenzahl		x		
Basophilenzahl		x	x	
Risikogruppen	3	3	2	3

1.5 Therapie

1.5.1 Nicht TKI-basierte Therapie

1.5.1.1 Zytostatika und Interferon α

Eine Chemotherapie mit den Zytostatika Busulfan und Hydroxyurea (HU) wird heutzutage in der chronischen Phase der CML nicht mehr empfohlen, ist jedoch in Akzelerationsphase und Blastenphase eine Option und wird dann meist zur Vorbereitung auf eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) genutzt. (38)

In den 1980er konnten Studien zeigen, dass IFN α bei Patienten mit Ph-positiver-CML eine hämatologische Remission induziert und diese Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit Zytostatika-Therapie hatten (39,40) Die IFN α Therapie ist durch Kombination mit Cytarabin (Pyrimidin-Antagonist) noch effektiver, was sich durch Steigerung von Überlebensrate, sowie hämatologischer und zytologischer Response bemerkbar machte. (41)

Fast alle Patienten haben unter IFN α Nebenwirkungen. Diese sind meist mild bis moderat und beinhalten grippale Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Depressionen und Autoimmunphänomene. Es wurden aber auch gastrointestinale, psychiatrische, dermatologische, kardiopulmonale und neurologische UAW beschrieben. (42, 43)

1.5.1.2 Allogene Stammzelltransplantation

Lange Zeit stellte eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit dar, die CML zu heilen. Ihren Höhepunkt erreichte die Transplantationsrate der CML 1998 mit 30,7/10 Millionen. (44) Zu diesem Zeitpunkt erhielten Patienten unter 60 Jahren mit CML sofern möglich routinemäßig eine allogene SCT von Geschwistern oder Freunden, idealerweise in chronischer Phase. (45) Eine retrospektive Studie untersuchte Anwendung und Outcome von hämatopoetischer SCT für CML von 1990 bis 2004. Die Überlebensrate war höher für Patienten, die die Transplantation in chronischer Phase erhielten, sowie von einem HLA-identischem Spender. Patienten mit vorangeschrittener Krankheit hatten eine höhere Rückfallrate sowie eine höhere Transplantations-assoziierte Mortalitätsrate. (46)

Heute ist eine allogene SCT also Patienten mit sehr hohem Risiko vorbehalten. Allerdings steigen damit auch das Risiko und die Komplexität der allogenen SCT, da sich die

Patienten nun mit weit vorangeschrittenem Krankheitsbild präsentieren. Da das Krankheitsstadium ein wichtiger prognostischer Faktor für das Outcome einer Transplantation ist, muss überlegt werden, ob diese nicht eine frühere Option für ausgewählte Patienten sein könnte, bei denen man ein Nichtansprechen auf TKI voraussagen kann. (47)

1.5.2 Therapiewandel

Im Jahre 1996 gelang es Druker et al. ein Molekül zu untersuchen, das ABL inhibierte und somit spezifisch die Proliferation von BCR-ABL-positiven Zellen sowohl in Assays als auch in vivo hemmte. (48) In nachfolgenden Studien konnte gezeigt werden, dass dieser Tyrosinkinase-Inhibitor die Aktivität der BCR-ABL-Zellen sowohl selektiv als auch dosisabhängig hemmt und somit zu deren Apoptose führt. (49) Zwischen 1998 und 2002 folgten klinische Studien, die die klinische Aktivität und Verträglichkeit von Imatinib bewiesen. (50, 51, 52)

Durch die Einführung von Imatinib erlebte die Therapie der CML einen beispielhaften Wandel. Die vorher mit aggressiven Zytostatika behandelte Krankheit lässt sich nun gezielt und sehr effektiv mithilfe der täglichen Einnahme von TKI therapieren, was zu einer erheblichen Prognoseverbesserung geführt hat.

Hydroxyurea sollte heute nur vor Diagnosesicherung der CML und Therapieinitiierung mit TKI gegeben werden, wohingegen der Gebrauch von IFN α allein nur noch sehr selten empfohlen wird, wenn Kontraindikationen für TKI bestehen. Bei Kombination von IFN α mit Imatinib oder Nilotinib zeigten sich in Studien signifikant höhere MMR- und CcyR-Raten. Vor allem im ersten Jahr der Therapie scheint IFN α einen hohen Einfluss auf das Erreichen einer Molekularen Response (MR) zu haben, jedoch muss dabei mit erheblicher Toxizität gerechnet werden. (53, 54)

Obwohl TKI meist generell gut toleriert werden, sind sie auch für eine Vielzahl von Nebenwirkungen verantwortlich. Die meisten dieser Nebenwirkungen stellen sich allerdings spontan ein oder lassen sich gut mit symptomatischer Therapie behandeln. (55)

1.5.3 Imatinib

Imatinib inhibiert ABL, Platelet-derived-growth-factor Receptor (PDGF-R), die c-KIT-Tyrosinkinase und ABL-related gene (ARG). (8, 56) Es ist ein kompetitiver Hemmstoff an der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle des BCR-ABL-Fusionsproteins und verhindert die Phosphorylierung von Proteinen, die an der Signaltransduktion der Zelle beteiligt sind. Dabei geht Imatinib eine kompetitive Bindung mit der ATP-Bindungsstelle des BCR-ABL-Fusionsproteins ein. ATP kann so nicht mehr binden und keine Phosphatgruppe auf Tyrosin übertragen. Das Protein wird ohne die Phosphorylierung des am Substrat gebundenen Tyrosins nicht aktiviert und die proliferative Signaltransmission zum Zellkern blockiert, was letztendlich zur Apoptose der leukämischen Zellen führt. (57) Bemerkenswert ist dabei die extrem hohe Selektivität gegenüber ABL und somit auch BCR-ABL. (58)

Imatinib wurde im Februar 2001 von der European Medicine Agency (EMA) und im Dezember 2002 von der Food and Drug Association (FDA) als Erstlinien-Therapie für neu-diagnostizierte CML-Patienten zugelassen. (59, 60)

Die häufigsten nicht-hämatologischen UAW von Imatinib sind Ödeme, gastrointestinale Nebenwirkungen, Gelenk- und Muskelschmerz, Hauteffloreszenzen, Fatigue und neurologische Nebenwirkungen wie Kopfschmerz und Schwindel. Diese Nebenwirkungen können jedoch in den meisten Fällen durch Dosisreduzierung, Therapiepause oder -unterbrechung gut bewältigt werden. (61) Durch die Inhibierung von PDGF kann es durch Osteoklasten-Inhibierung zu Hypophosphatämie kommen. (62) Die Neigung zu Ödembildung lässt sich ebenfalls durch Inhibition von PDGFR erklären. (63) De- und Hypopigmentation sowie Hautausschläge sind vermutlich auf die Inhibierung von c-Kit durch Imatinib zurückzuführen. (64)

Die Standarddosis von Imatinib beträgt 400mg täglich. (29)

1.5.4 Zweit- und Drittgeneration von Tyrosinkinaseinhibitoren

1.5.4.1 Nilotinib

Nilotinib ist ein strukturelles Analogon von Imatinib mit einer um 30-50-fach erhöhten Bindungsaffinität an der ATP-Bindungsstelle. (8)

Nilotinib wurde 2007 für Patienten mit Imatinib-Resistenz zugelassen. In der ENESTnd Phase 3 Studie konnte gezeigt werden, dass Nilotinib Imatinib überlegen ist. Daraufhin erfolgte eine Zulassung für Nilotinib als Erstlinien-TKI. (65)

Nebenwirkungen von Nilotinib sind QT-Verlängerung, Pankreatitis, Hepatotoxizität, Ödeme, Ausschlag, Blutungen, Koronare Herzkrankheit (KHK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Dabei sind Ausschläge häufiger als bei Imatinib und Ödeme seltener. (66) Auch die Erhöhung beziehungsweise Steigerung der Werte für Lipase, Glukose, Gesamtcholesterol, ALT und Bilirubin lässt sich bei Nilotinib häufiger beobachten als bei Imatinib. (67) Jedoch gibt es eine Korrelation zwischen M. Meulengracht und Genotyp UGTA1A9 I399C/C, so dass das Risiko für Hyperbilirubinämie vor Therapiebeginn bestimmt werden könnte. (68)

Die zugelassene Dosierung von Nilotinib bei Erstlinien-Therapie ist 2-mal täglich 300mg. (69)

1.5.4.2 Dasatinib

Dasatinib inhibiert BCR-ABL mit einer 350-höheren Potenz (in-vitro) gegenüber Imatinib. (8)

Die DASISION Studie zeigte die Überlegenheit von Dasatinib über Imatinib als Erstlinien TKI und so wurde Dasatinib 2010 als Erstlinienmedikament zugelassen. (70) Die Zulassung von Dasatinib als Zweitlinienmedikament erfolgte im Juni 2006 durch die FDA und im November 2006 durch die EMA. (71)

Die häufigsten Nebenwirkungen von Dasatinib sind Blutungen, Pleuraergüsse, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Myalgesie, Arthralgie und Hautausschlag. Nach einem Studienzeitraum von 7 Jahren entwickelten 66% der Patienten Infektionen, wobei bei

17% eine Assoziation mit Dasatinib jedoch meist keine Assoziation mit Neutropenie bestand und die meisten Infektionen wieder abklangen. Dasatinib-assoziierte Pleuraergüsse traten bei 28% (100mg/d) auf. (72) In der DASISION Studie fand man nach 5 Jahren follow-up ebenfalls 28% Patienten mit Dasatinib-assoziierten Pleuraergüssen wobei diese bei 3% Grad 3/4 erreichten. (73)

Die Raten von Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie sind bei Dasatinib-Therapie höher als bei anderen TKIs, was vermutlich auf die inhibitorische Wirkung von Dasatinib auf Src-Kinasen zurückzuführen ist. Die Myelosuppression ist weniger stark ausgeprägt bei Dosisanpassung auf 100mg täglich. (64) Übelkeit, Muskelinflammation, Hautausschlag und Ödeme kommen bei Dasatinib seltener vor als bei Imatinib. (70)

Die Erstlinien-Therapie mit Dasatinib erfolgt mit 100mg täglich. (70)

1.5.4.3 Bosutinib

Bosutinib gehört zur Familie der Src-Kinasen bekannt und inhibiert die Src-ABL-Kinasen spezifisch, PDGFR und KIT jedoch nur ineffektiv. (74, 75) In Phase 1 und 2 Studien wurde Bosutinib an Patienten getestet, die resistent oder intolerant gegenüber Imatinib waren. Es wirkte auf alle BCR-ABL-Mutationen außer T315I. (76)

Die Effektivität von Bosutinib konnte in der BELA Phase 3 Studie bestätigt werden, es war aber Imatinib in Bezug auf eine CCyR nach 12 Monaten nicht überlegen. Jedoch hatte es eine höhere Major Molecular Response (MMR) nach 12 Monaten und sowohl CCyR als MMR konnten insgesamt schneller mit Bosutinib erreicht werden. (77) Auch in der BFORE Phase 3 Studie zeigte Bosutinib als Erstlinientherapie im Vergleich zu Imatinib nach 12 Monaten signifikant höheren MMR Raten. (78)

Außer für T315I und V299L-Mutationen ist Bosutinib bei allen ABL-Mutationen effektiv und wurde 2012 für Philadelphia-Chromosom positive und resistente Fälle von CML zugelassen. (79) Nach den Ergebnissen der BFORE Phase 3 Studie erfolgte die FDA-Zulassung als Erstlinientherapie im Dezember 2017. (80)

Die häufigste Nebenwirkung von Bosutinib ist Diarrhö gefolgt von Übelkeit, Hautausschlag und Erbrechen. (76) Das 24-monatige follow-up der BELA Studie fand eine erhöhte Rate von Patienten mit Leberwert-Erhöhung im Vergleich zu Imatinib, wobei

Alanin-Aminotransferase (ALT) bei 23% und Aspartat-Aminotransferase (AST) bei 12% erhöht war. Dies konnte mit Dosismodifizierung oder Einnahmepause gehandhabt werden. Die häufigste Nebenwirkung von Grad 3/4 war in dieser Studie Diarrhö mit 12%, am Häufigsten innerhalb des 1 Monats der Einnahme. (81) Im Vergleich zu anderen TKIs der Zweiten Generation scheint Bosutinib ein geringeres kardiovaskuläres Risikoprofil zu haben und ist damit möglicherweise geeignet für kardiovaskulär vorbelastete Patienten. (82)

Die Dosierung von Bosutinib beträgt 500mg täglich. (83) Es besteht jedoch die Möglichkeit zur Dosisreduktion auf 200-300 mg täglich unter Aufrechterhaltung des anti-leukämischen Effekts und mit geringeren Nebenwirkungen. (84)

1.5.4.4 Ponatinib

Ponatinib inhibiert sowohl BCR-ABL also auch Punktmutationen wie T315I und kann daher als pan-BCR-ABL-Inhibitor gelten, der auch bei Imatinib-resistenten ABL-Mutationen wirksam ist. (75) Außerdem inhibiert es Kinasen aus den vaskular endothelial growth factor Receptor (VEGFR)- und Fibroblast growth factor Receptor (FGFR)-Familien. Mit weitaus geringerer Selektivität werden Scr, Lynestrenol (LYN), PDGFR α und c-Kit inhibiert, Aurora-Kinasen hingegen gar nicht. (85)

Klinische Phase 1 und 2 Studien bestätigten die Effektivität von Ponatinib für Patienten, die resistent gegen andere bereits zugelassene TKI waren sowie die Wirksamkeit bei T315I Mutation (86, 87) Daraufhin wurde Ponatinib im Dezember 2012 von der FDA für Patienten mit Progression oder starken Nebenwirkungen unter anderen TKIs zugelassen. Ponatinib wurde jedoch aufgrund von hoher Zahl aufgetretener thromboembolischer Ereignisse vom Markt genommen und erst ab Januar 2014 wieder eingeführt, jedoch nur für Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver Leukämie und T315I Mutation oder für Patienten, bei denen es keine Indikation für anderen TKI gibt. (88) Patienten mit T315I Mutation in chronischer Phase zeigten unter Ponatinib in einer aktuellen Studie mit Daten aus der PACE-Studie außerdem eine bessere Überlebensrate als die Kohorte mit allogener SCT. (89) In nachfolgenden Studien zur Therapie mit Ponatinib als Erstlinien-TKI konnte die Effektivität von Ponatinib bestätigt werden. Jedoch zeigte sich auch hier das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse, die Ponatinib als Erstlinien-Therapie nicht geeignet machen. (90)

In der EPIC Phase 3 Studie, die zur Zulassung von Ponatinib führte, wurde Ponatinib 45mg mit Imatinib 100mg verglichen. Dabei hatten 10% der Ponatinib-Kohorte einen arteriellen Verschluss, 6% sogar als Grad 3/4. Diese fanden im Mittel 3-6 Monate nach Therapiestart statt. Ein Patient hatte einen ernsthaften venösen Verschluss und 3% hatten ischämische Ereignisse von Grad 3/4. Es muss jedoch beachtet werden, dass 91% der Patienten mit arteriellem Verschluss mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor hatten.

Die häufigsten Nebenwirkungen neben den kardiovaskulären Problemen waren Hautprobleme (Ausschlag, trockene Haut), Fieber und Kopfschmerz, gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation, Übelkeit), Hypertension sowie erhöhte ALT, AST und Lipase-Werte.

Weitere Nebenwirkungen von Grad 3/4 waren Pankreatitis, Vorhofflimmern und Thrombozytopenie. Außerdem erfuhren 68% der Patienten eine Steigerung des Hypertensions-Schweregrades. (91)

Die Standard-Dosierung von Ponatinib beträgt 45mg täglich. (84) Es besteht ein Zusammenhang zwischen Dosis und kardiovaskulären Risikofaktoren. Mit Dosisreduzierung kann dieses Risiko gesenkt werden, wobei mit verzögerter Wirkung von bis zu 6 Monaten gerechnet werden muss. (92)

1.5.5 Auswahl der Erstlinientherapie

Das ELN empfiehlt als Erstlinientherapie Imatinib (400mg täglich), Nilotinib (300mg zweimal täglich) oder Dasatinib (100mg täglich). Es gibt keine anerkannten Kriterien, die eine Auswahl erleichtern. Diese sollte daher anhand des individuellen Risikoprofils des Patienten (Alter, Komorbiditäten, Mutationen) und des Nebenwirkungsspektrums der TKI vorgenommen werden. (38) Eine Zulassung für Erstlinientherapie besteht außerdem für Bosutinib (400mg täglich). (80)

Bei Therapieversagen oder -unverträglichkeit besteht in Europa eine Zulassung für die Behandlung mit Ponatinib (45mg täglich). (38)

1.5.6 Management bei Toxizität

2016 empfiehlt das ELN ein Management basierend auf der Schwere der Nebenwirkungen. Die Grad-Einteilung kann dabei beispielsweise anhand der NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) erfolgen.

Zytopenien, Leuopenien und Thrombozytopenien sind bei allen für die CML zugelassenen TKI beobachtet worden, so dass es mittlerweile Leitfäden gibt, wie in einem solchen Fall die Dosis modifiziert werden kann. Um im Fall eines Auftretens dieser Nebenwirkungen schnell handeln zu können und individuelle Risikoprofile im Blick zu haben, sollten sowohl vor Therapiebeginn als auch während der Therapie regelmäßige Blutkontrollen erfolgen.

Tabelle 4. ELN-Guidelines zum Management von Toxizitäten nach Schweregradeinteilung (96)

UAW	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	spezifische Therapie	spezifische Therapie		
TKI	keine Änderung notwendig	Pausieren bis UAW <Grad 2, wenn nach 1 Woche keine Besserung. Dauerhafte Dosisreduktion, wenn mehrfache Episoden ohne Besserung	Pausieren bis UAW <Grad 3, dann Dosisreduktion oder Pausieren bis UAW Grad 1, dann Weitergabe. TKI-Wechsel, wenn nach 4 Wochen keine Besserung oder 3. Episode	TKI-Wechsel

Abkürzungen: European Leukemia Net (ELN), Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)

1.5.7 Ansprechen auf die Therapie

Um den Erfolg der Therapie zu messen, werden die Ansprechraten nach 3, 6 und 12 Monaten bestimmt. Dies kann zum einen mittels quantitativer PCR geschehen, wobei eine optimale Antwortrate durch BCR-ABL-Transkriptions-Level von $\leq 10\%$ nach 3 Monaten, $<1\%$ nach 6 Monaten und $<0,1\%$ nach 12 Monaten (MMR) definiert ist. Liegt das Level hingegen nach 6 Monaten $>10\%$ bzw. nach mehr als 12 Monaten $>1\%$, zeigt das ein Nichtansprechen der Therapie und diese sollte umgestellt werden.

Der Therapieerfolg lässt sich auch anhand einer zytogenetischen Response bemessen, wobei bei einem optimalen Ansprechen nach 3 Monaten eine partielle zytogenetische Response (PCyR) und nach 6 Monaten eine CCyR eingetreten ist. Bei keiner CyR (Ph+

>95%) nach 3 Monaten, keiner PCyR nach 6 Monaten oder keiner vollständigen CCyR muss dann ebenfalls von einem Therapieversagen gesprochen werden. (38)

1.5.8 Therapieziele

Das Ziel der Therapie mit TKI ist ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie und dadurch eine normale Lebenserwartung sowie Lebensqualität. Ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie ist heutzutage durch Erreichen der MMR definiert. Die Mortalitätsrate von Patienten, die eine CCyR innerhalb von 2 Jahren nach Therapiebeginn mit Imatinib erreichen, ist vergleichbar mit der normalen Bevölkerung. (93)

Mit Therapie durch TKIs der zweiten Generation gibt es immer mehr Patienten, die eine Response über die MMR ($\leq 0,1\%$ BCR-ABL) hinaus erreichen. MR₄ ist definiert als $\leq 0,01\%$, MR_{4,5} als $\leq 0,0032\%$ und MR₅ als $\leq 0,001\%$ (94) Eine tiefere MR steht in Zusammenhang mit besserem PFS (progression free survival), EFS (event-free survival) und OS (overall survival) und verringert das Risiko für ein Fortschreiten der CML. (95)

1.5.9 Absetzen der Therapie

Obwohl das ELN zurzeit bei Ansprechen auf TKI eine lebenslange Fortführung der Therapie empfiehlt, gibt es immer mehr Studien, die ein Ende der Therapie und das progressionsfreie Überleben danach untersuchen. (38) Die ersten Studien waren Fallberichte, die sowohl von Patienten berichteten, die nach Therapieeinstellung in CMR blieben, sowie von Patienten, die nach Monaten bis Jahren ein Rezidiv hatten. (96, 97) Aufgrund der Inhomogenität der Patientengruppe war es sehr schwierig, Richtlinien zur Auswahl von geeigneten Patienten für eine erfolgreiche und sichere Therapieeinstellung zu erstellen.

Ein wichtiges Kriterium für ein erfolgreiches Rezidiv-freies Überleben (relapse free survival-RFS) ist ein MR_{4,5} von mindestens 24 Monaten vor Einstellung der Therapie. Dies ist daher auch in allen neueren Studien Voraussetzung. (95, 98)

In der STOP Imatinib Studie (STIM) wurden 100 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten überwacht. Nachdem sie Imatinib abgesetzt hatten, konnten 39% der Patient in MR_{4,5} oder besser bleiben. Die meisten Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, hatten dieses innerhalb von 6 Monaten nach Beenden der Therapie. Diese

Studie zeigte jedoch auch, dass alle Patienten, die nach Rezidiv wieder mit Imatinib Therapie begannen, immer noch sensitiv auf diesen TKI waren. (99)

Vorläufige Ergebnisse der EURO-SKI Studie mit 758 Patienten, die vom ELN in Auftrag gegeben wurde, zeigen, dass neben der Dauer der deep molecular response (DMR) auch die Dauer der Therapie mit TKI einen prognostischen Wert hat. Von den Patienten, die eine DMR von weniger als 3,1 Jahren hatten behielten 44% diese auch 6 Monate nach Beenden der TKI Therapie im Gegensatz zu 61% in der Patientengruppe, deren DMR länger als 3,1 Jahre anhielt. Nach über 5,8 Jahren TKI Therapie hatten 63% der Patienten auch nach 6 Monaten noch ein molekulargenetisches RFS im Gegensatz zu 41% der Patienten, deren Therapie kürzer als 5,8 Jahre war. (100) Andere Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, sind Sokal-Score (nicht hoch), BCR-ABL-Transkript (b2a2 oder b3a2), keine stattgefundene AP oder BP und eine MR von 4.5. (101)

Da die Response-Rates von verschiedenen TKIs variieren, variierte auch die Chance auf eine therapy free remission (TFR) je nach Therapie. Die TKIs der Zweitgeneration, die höhere MRs als Imatinib präsentieren, könnten daher im Hinblick auf TFR die Therapie der Wahl sein. (102)

Obwohl es keine Garantie gibt, dass Patienten nach Ende der TKI-Therapie ohne Rezidiv bleiben, sollte bei Erfüllen der beschriebenen Kriterien ein Beenden der Therapie in Betracht gezogen werden. Es gibt keine Hinweise, dass Patienten im Falle eines Rezidivs ihre Sensitivität gegenüber TKIs verlieren. Aufgrund der erhöhten Rezidivrate innerhalb der ersten 6 Monate müssen jedoch Verfügbarkeit und Zugang zu regelmäßigen molekularen Untersuchungen gewährleistet sein, um eine deep molecular response zu identifizieren beziehungsweise ein Rezidiv schnellstmöglich zu erkennen.

Ein weiterer Faktor bei der Beendigung der TKI Therapie ist der Kostenfaktor, der extrem reduziert werden könnte, wenn eine TKI Therapie nicht mehr lebenslang Standard ist.

1.5.10 Imatinib-Resistenz

Obwohl die Mehrheit der CML-Patienten durch Therapie mit Imatinib in Remission gebracht werden kann, zeigen Studien Rückfallquoten bis zu 80%. In diesem Fall erreichte die Kinase-Aktivität wieder prätherapeutische Werte.

Mutationen von Y253, E255, T315 und M251 machen dabei 60% der erkannten Mutationen zum Zeitpunkt des Rückfalls aus, die am häufigsten vorkommende Punktmutation T315I scheint hingegen keinen Einfluss auf die Tyrosinkinase-Aktivität zu haben.

Eine durch die CML ohnehin erhöhte Mutationsrate begünstigt die Chance der Entstehung von Resistenzen. Mit zusätzlicher Therapie von Imatinib, welches vermutlich ebenso Mutationen hervorruft, ist die Chance von Genveränderungen also noch höher. (103)

Durch Punktmutationen nahe der Imatinib Bindungsstelle (z.B. T315I) kann dessen Bindungsaffinität direkt reduziert werden. Indirekt können Mutationen zur Destabilisierung der katalytisch inaktiven Kinase, zu Strukturveränderungen des P-Loops/ATP-Bindungsstelle oder A-Loops/Aktivierungsdomäne führen, was ebenfalls Auswirkungen auf die Bindung und Bindungsaffinität hat. (104, 105)

Da einige gegen Imatinib resistente Mutationen auch gegen TKI neuerer Generationen resistent sind, ist die genaue Identifizierung der Mutation extrem wichtig für die weitere Therapie.

So sind V299L und F317L gegen Dasatinib resistent und Patienten sollten daher Nilotinib erhalten. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit F359V/C, Y253H und E255K/V Mutationen keinen Erfolg durch Nilotinib und werden daher mit Dasatinib therapiert. (106)

Neben den gerade beschriebenen Resistenzmechanismen, die direkt mit BCR-ABL in Zusammenhang stehen, gibt es auch Mechanismen, die davon unabhängig wirken. Diese sind bisher noch nicht ausreichend erforscht und zum Teil unklar. Diskutiert wird aber beispielsweise ein Zusammenhang mit P-Glykoprotein, der Aktivität des Organischen Kationen Transporter 1 (OCT-1) sowie resistente Stammzellen. (106)

1.6 Zweitmalignome

1.6.1 Pathomechanismen

Sowohl Chemotherapie als auch Radiotherapie erhöhen das Risiko für ein Auftreten von Zweitmalignomen. (107, 108) Ein Beispiel für eine hämatologische Neoplasie mit vielen Zweitmalignomen ist das Hodgkin-Lymphom (HL). Diese treten beim HL oft mit einer Latenz von über 10 Jahren auf und erreichen in Studien Raten von bis zu 22% in 25 Jahren. (109) Als alleinig ursächlich wurden dabei oft Chemo- und Radiotherapie angenommen, allerdings konnten Genomstudien SNP (single nucleotide polymorphismen) ermitteln, die bei Patienten mit HL das Risiko für therapieinduzierte Zweitmalignome erhöhten. (110) Ähnliche Studien fanden für verschiedene Chromosomenaberrationen ein genetisch höheres Risiko, nach Chemotherapie eine therapieinduzierte AML zu entwickeln. (111) Bei genetischen Untersuchungen von CML-Patienten finden sich oft Mikrosatelliteninstabilität, erhöhte Telomeraseaktivität und andere zytogenetische Veränderungen. Die Produktion von Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führt zu genetischer Instabilität und damit zu DNA-Schäden, was das Voranschreiten der CML beschleunigt und möglicherweise das Auftreten von Zweitmalignomen begünstigt. (112, 113, 114)

1.6.2 Zweitmalignome bei CML

Die Zweitmalignome werden der dritten Kategorie von Nebenwirkungen beziehungsweise sogenannten 'off-target' Komplikationen zugeordnet. Diese Komplikationen treten erst spät auf und sind vor allem bei Zweitlinien-TKIs noch unzureichend erforscht. (38)

2005 wurde in einer Studie erstmals das Auftreten von Zweitmalignomen beschrieben. Nach 5-jähriger Überwachung von 189 Patienten, entwickelten 6 Patienten (3,2%) ein Zweitmalignom. Darunter waren jeweils 1 Patient mit Urothelkarzinom, Sigmoid-Adenokarzinom und Plattenzellkarzinom und 3 Patienten mit einem Prostatakarzinom. Die Inzidenz für Zweitmalignome war damit zwar generell nicht erhöht, die Inzidenz für Prostatakrebs jedoch deutlich. Da die Patienten jedoch mit IFN α vortherapiert waren, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass dies einen Einfluss auf die Zweitmalignomrate hatte. (115)

In einer größeren Studie aus dem Jahr 2011 mit 1445 Patienten wurde mithilfe der standardisierten Inzidenzrate (SIR) eine geringere Zahl von Zweitmalignomen festgestellt (SIR 0,6) als in der Gesamtbevölkerung erwartet. Jedoch traten Melanome, endokrine Tumore, Nierenzellkarzinome und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) häufiger auf. (116)

Eine Studie aus Schweden (2015) fand unter 868 CML-Patienten 49 Patienten mit invasivem Zweitmalignom (exklusive heller Hautkrebs). Darunter vor allem Prostata-, GI-, Mamma- und gynäkologische Tumore. Die SIR war hierbei insgesamt höher als die der Normalbevölkerung (1,52), vor allem für GI- und Nasopharynx Tumore. (117)

Miranda et al konnten 2016 unter 1525 CML-Patienten 64 Patienten mit Zweitmalignomen finden, darunter am häufigsten Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome, Lungenkarzinome und Non-Hodgkin Lymphome (NHL), Melanome, hellen Hautkrebs und Brustkrebs. Für alle Zweitmalignome fand auch diese Studie keine erhöhte SIR, jedoch war die SIR für NHL bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. (118)

Die größte und neueste Studie stammt von Kumar et al. aus dem Jahr 2018 aus den USA. Unter 9200 amerikanischen CML-Patienten fanden sie eine um 30% höhere Krebsrate als die SIR der Bevölkerung. Jedoch war das Risiko insgesamt nur für Männer höher. Das größte Risiko bestand für CLL, Gingiva-, Dünndarm-, Schilddrüsen-, Magen-, Lungen-, Prostatakarzinomen und Melanome. Für Frauen bestand nur ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs und Kolonkrebs. Die meisten der Zweitmalignome wurden im 1. Jahr diagnostiziert und nach 10 Jahren bestand nur noch ein erhöhtes Risiko für NHL, so dass ein Zusammenhang der Zweitmalignome zur CML selbst diskutiert wird. (119)

Einige Studien zeigen diesen Zusammenhang zwischen CML selbst und einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome. Jedoch wurden die meisten Patienten in diesen Studien mit Zytostatika und IFN α therapiert und das Ergebnis könnte auch dadurch zu erklären sein. (120) Alle bisherigen Studien zu Zweitmalignomen unter TKI-Therapie bei CML waren nicht prospektiv und hatten keine Vergleichsgruppen.

1.7 Fragestellung

Die Mortalitätsrate von CML-Patienten unter TKI-Therapie ist heutzutage mit der der Normalbevölkerung vergleichbar und eine Therapie mit TKI wird aktuell lebenslang empfohlen. (38, 93)

Das Verstehen von Langzeitnebenwirkungen der TKI ist daher von hoher Bedeutung, um diese frühzeitig zu diagnostizieren und eine sichere Therapie zu gewährleisten. Zweitmalignome stellen einen wichtigen Teil der Spätkomplikationen dar. Obwohl es immer mehr Studien gibt, die das Auftreten von Zweitmalignomen untersuchen, kommen diese zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Studien finden keine erhöhte Inzidenz von Zweitmalignomen, in anderen Studien ist die Inzidenz insgesamt erhöht und teilweise findet sich eine erhöhte Inzidenz nur für bestimmte Malignome. (116, 117, 118)

Die Interpretation ist aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse schwierig, außerdem stellt die Krankheit CML vermutlich selbst einen Risikofaktor für das Auftreten von Zweitmalignomen dar und die meisten Patienten sind mit anderen Medikamenten wie IFN vortherapiert. Es ist zusätzlich möglich, dass sich das Risikoprofil der CML-Patienten aufgrund einer Änderung des Lebensstils nach CML-Diagnose von gesunden Vergleichsgruppen unterscheidet sowie aufgrund engmaschiger medizinischer Überwachung Zweitmalignome früher diagnostiziert werden können.

Das Ziel dieser Arbeit ist daher die Untersuchung des Risikos für das Auftreten von Zweitmalignomen anhand einer CML- und Vergleichsgruppe, deren Lebensstil vergleichbar ist.

Ein genaueres Augenmerk wurde dabei auf das Auftreten von kolorektalen Karzinomen gelegt und in beiden Gruppen das Vorhandensein von spezifischen Risikofaktoren für dieses Karzinom erfasst.

2. Methode

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie.

Die Datenerhebung erfolgte mittels eines Fragebogens dessen 1. Teil vom Patientenkollektiv und dessen 2. Teil vom Vergleichskollektiv ausgefüllt wurde. Den Fragebögen war ein Informationsschreiben vorangestellt und zu jedem Teil war eine Einverständniserklärung zur Verarbeitung der Daten angehängt.

Von einem Ethikantrag wurde aufgrund des nicht-interventionellen, retrospektiven Studiendesigns ohne Veröffentlichung von Namen oder persönlichen Merkmalen der Betroffenen und nach Gespräch und Beratung mit der Ethikkommission abgesehen.

Jedem Studienteilnehmer wurde eine ID zugewiesen, die anschließende Verarbeitung der Daten erfolgte anonymisiert.

2.2 Patientenkollektiv

Die Patienten dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung alle Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité und waren an die Hämato-onkologische Hochschulambulanz angebunden. Die Befragung der Patienten erfolgte durch einen Fragebogen, welcher den Patienten in der Sprechstunde für myeloproliferative Neoplasien der Charité Campus Virchow Klinikum (CVK) ausgehändigt wurde. Die Patienten besuchen diese Sprechstunde nach ELN-Guidelines mindestens alle 3 Monate. Einige Patienten werden jedoch auch im Rahmen klinischer Studien behandelt und besuchten die Sprechstunde daher alle 4 Wochen oder öfter.

Die Verteilung sowie der Rücklauf der Fragebögen erfolgten im Zeitraum von 2015 bis 2017.

Die Patienten wurden in die Studie mit einbezogen, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Gesicherte Diagnose einer BCR-ABL+ CML
- Aktuelle oder vergangene Therapie mit TKI
- Alter \geq 18 Jahren

2.3 Vergleichskollektiv

Das Vergleichskollektiv besteht aus Personen, die den 2. Teil des Fragebogens ausgefüllt haben. Dieser war an den 1. Teil des Fragebogens angeheftet, der den CML-Patienten ausgehändigt wurde. Die Patienten wurden gebeten, diesen Teil von ihren nächsten Angehörigen und Lebenspartnern ausfüllen zu lassen. Das Vergleichskollektiv besteht somit zum größten Teil aus Ehepartnern und Lebenspartnern der CML-Patienten. In Einzelfällen wurde der Fragebogen auch von Geschwistern, Kindern oder Eltern ausgefüllt.

Um in das Vergleichskollektiv mit aufgenommen zu werden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden:

- Keine CML-Diagnose aktuell oder in der Vergangenheit
- Keine Therapie mit TKI aktuell oder in der Vergangenheit
- Alter über 18 Jahren
- Wenn möglich, gemeinsamen Haushalt mit CML-Patienten

2.4 Fragebogen

2.4.1 Erstellen und Verteilung

Der Fragebogen wurde innerhalb der CML-Arbeitsgruppe erstellt. Auf die Auswahl der spezifischen Fragen wird genauer im Teil der Datenerfragung eingegangen.

Beim Aushändigen der Fragebögen wurden die Patienten über Inhalt und Sinn der Studie sowie das nicht-interventionelle Studiendesign und die anonymisierte Verarbeitung aufgeklärt.

2.4.2 Rücklauf

Es liegen keine Aufzeichnungen darüber vor, wie viele Fragebögen an Patienten ausgehändigt wurden.

Der Rücklauf der Fragebogen fand entweder auf postalischem Wege statt oder persönlich in der CML-Sprechstunde der Hämato-onkologischen Hochschulambulanz. Ein Zeitintervall von 24h zwischen Aushändigung und Rücklauf des Fragebogens wurde

sichergestellt, um den Patienten ausreichend Zeit zu geben, sich mit dem Fragebogen und der Teilnahme an der Studie auseinanderzusetzen.

Es wurden 94 Fragebögen zurückgesendet, von denen bei 78 auch der 2. Teil für die Vergleichsgruppe ausgefüllt wurde. Von den 94 CML-Patienten wurden letztendlich 91 in die Studie mit aufgenommen. 2 Patientinnen hatten den Fragebogen doppelt erhalten und zurückgesendet und bei 1 Patient stellte sich nach Auswertung des Fragebogens heraus, dass er nie eine TKI-Therapie erhalten hatte.

Bei 2 dieser Patienten, wurde auch der 2. Teil von einer Person der Vergleichsgruppe ausgefüllt, so dass in der Vergleichsgruppe von 78 zurückgesendeten Fragebögen schließlich 76 Personen in die Studie mit einbezogen wurden.

2.4.3 Zustimmung zur Auswertung

Die Patienten hatten die Möglichkeit durch Unterschrift ihre Zustimmung zur anonymisierten Datenauswertung zu erteilen. Bei einigen Patienten fehlte diese Unterschrift. Die freiwillige Rücksendung der Fragebögen wurde in diesen Fällen trotz fehlender Unterschrift als Zustimmung gewertet.

2.4.4 Erfragte Daten

Der Fragebogen des Patientenkollektivs unterscheidet sich nur gering von dem des Kontrollkollektivs. So beinhaltete der Fragebogen des Patientenkollektivs 33 Fragen und der des Vergleichskollektivs 29 Fragen. Beide Kollektive wurden nach allgemeinen Informationen sowie zu Risiken zur Entwicklung einer kolorektalen Neoplasie befragt. Im Fragebogen für die CML-Gruppe wurden außerdem Fragen zu ihrer CML-Erkrankung und deren Therapie gestellt. Es wurden sowohl offene als auch dichotome Fragen mit Ja/Nein-Optionen oder geschlossene Fragen gestellt.

Der vollständige und originale Fragebogen findet sich im Anhang.

2.4.4.1 Allgemeine Fragen

In diesem Teil wurden Daten erhoben, die bei der Auswertung Informationen zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Kollektive liefern sollten. Zusätzlich kommen Alter sowie Body-Mass-Index (BMI) als Risikofaktoren für eine Neoplasie hinzu.

Dieser Teil beinhaltete folgende Fragen:

- Name, Vorname (zur Anonymisierung)
- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Größe
- Geschlecht
- Verhältnis zum Patienten
- Vorerkrankungen (multiple choice: Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Artherosklerose, Koronare Herzerkrankung/ stattgehabter Herzinfarkt, Krebserkrankung)
- Medikamenteneinnahme (zusätzlich zur CML-Medikation)

2.4.4.2 Fragen zur CML

Dieser Teil richtete sich nur an die CML-Patienten und zielte darauf ab, die Einnahme der spezifischen TKI-Präparate, Einnahmedauer sowie Erstdiagnosezeitpunkt zu erfragen. Dies sollte einen Abgleich mit Daten aus den Patientenakten ermöglichen, um aus den Daten die Krankheitsdauer und ggf. Zusammenhänge zwischen Krankheitsdauer, TKI-Einnahmedauer und dem Auftreten einer Neoplasie erkennen zu können.

Dieser Teil beinhaltete folgende Fragen:

- Datum der CML-Diagnose
- Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (Chronische Phase, Akzelerierte Phase, Blastenkrise)
- Medikamentöse Therapie der CML bei Erstdiagnose (Hydroxyurea, IFN α)
- TKI-Therapie und Beginn- Ende (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib)
- Toxizitäten

2.4.4.3 Risiko einer kolorektalen Neoplasie

Um geeignete, aussagekräftige und wissenschaftlich belegte Risikoparameter für das kolorektale Karzinom erheben zu können, wurden die Risikofaktoren den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum Kolonkarzinom entnommen. (121) Diese Erhebung sollte nicht nur das Risiko der einzelnen Teilnehmer, sondern auch einen Vergleich im Risikoprofil der Kollektive bezüglich des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms ermöglichen. Besonders die Daten zur genetischen Krankheitsätiologie sowie anamnestisch genetischen Belastung, CED und Adenomen/Polypen haben hier eine hohe Aussagekraft. Die Leitlinie nennt außerdem Risikofaktoren mit Assoziation zu Toxizität, Ernährung und Lebensstil. Adipositas als Risikofaktor des Bereichs Lebensstil wurde nicht in diesem Teil des Fragebogens erfragt, sondern aus den Gewicht- und Größenangaben des allgemeinen Teils berechnet.

Um einen Vergleich in der Früherkennung der kolorektalen Karzinome machen zu können, wurde außerdem nach erfolgten Vorsorgeuntersuchungen gefragt.

Die Nennung anderer Neoplasien als kolorektale Karzinome erfolgte in einer offenen Frage ohne vorgegebene Antwortmöglichkeiten. Auch wurden keine direkten und umfassenden Risikofaktoren für diese andere maligne Neoplasien erhoben. Die Patienten hatten jedoch die Möglichkeit, eine familiäre Häufung anderer Krebsarten anzugeben.

Folgende Fragen wurden gestellt:

- Diagnose Dickdarmkrebs in der Vergangenheit
- Diagnose Dickdarmkrebs und familiäre Häufung von Darmkrebs
- Familiäre Häufung von Darmkrebs: >3 in >2 Generationen (Personenanzahl)
- Familiäre Häufung anderer Krebserkrankung: >3 in >2 Generationen (Art der Tumorerkrankung, Personenanzahl)
- Alter der betroffenen Familienmitglieder bei Diagnose < 50 J
- Diagnose von Adenomen oder Polypen im Dickdarmbereich
- Diagnose von Familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)/abgemilderte adenomatöse Polyposis coli (AAPC) o.ä. bei Befragten oder Familienmitglied

- Diagnose einer Chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa)
- Diagnose eines Tumors oder einer Geschwulsterkrankung in der Vergangenheit (neben CML)
- Nikotinkonsum (Raucher, Ex-Raucher, niemals geraucht)
- Alkoholkonsum (abstinent, gelegentlich, regelmäßig)
- Ernährung (ballaststoffarm, fettreich, hoher Anteil an Fleisch und Wurstwaren, geringer Anteil an Gemüse, nichts des Genannten)
- Lebensstil (bewegungsreich, Bewegungsmangel)
- Regelmäßige (tägliche) Acetylsalicylsäure (ASS)-Einnahme (seit)
- Erfolgte Vorsorgeuntersuchungen zum Dickdarmkrebs
- Erfolgte Koloskopie (Datum, Ergebnis)
- Erfolgter Hämoccult-Test (Datum, Ergebnis)
- Stuhlunregelmäßigkeiten (Obstipation, Diarrhö, nichts)
- Abdominelle Schmerzen (Welche)
- Untersuchungen in den letzten 5 Jahren (Abdomen-Sonographie, Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT)-Abdomen, Röntgen Thorax)

2.4.5 Fehlende Daten

Einige Patienten beantworteten Fragen unvollständig, andere beantworteten einige Fragen gar nicht. Um die fehlenden Daten zu erhalten, wurden die Kontaktdaten (E-mail oder Telefonnummer) über das SAP-System der Charité ermittelt sowie nach den fehlenden Informationen im SAP-System gesucht. Bei den fehlenden Informationen handelte es sich größtenteils um Therapiezeiträume der TKI-Einnahme aber auch Diagnosezeitpunkte von Neoplasien, Dignität von Neoplasien sowie allgemeinen Informationen. Bei 5 von 7 Patienten konnten die Daten dadurch vervollständigt werden.

2.4.6 Lagerung der Fragebögen

Die Lagerung der Fragebögen erfolgte vor deren Auswertung sowie nach vollständiger Aufnahme in die Datenbank im Studiensekretariat.

2.5 Datenbank

Den Teilnehmern wurde zunächst eine individuelle ID zugeteilt. Die Datenbank wurde dann im Rahmen dieser Arbeit mit Microsoft Excel erstellt. Alter bei CML-Diagnose in Jahren, BMI, TKI-Einnahmedauer in Monaten sowie Zeiträume zwischen CML-Diagnose, TKI-Einnahmebeginn und Entwicklung einer sekundären malignen Neoplasie in Monaten wurden mithilfe der Tabellenkalkulation berechnet.

2.6 Auswertung und statistische Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit SPSS. Dazu wurde die Excel-Datenbank auf SPSS übertragen und angepasst. Eine Beratung zur statistischen Analyse dieser Studie erfolgte im Institut für Biometrie der Charité.

2.6.1 Vergleichbarkeit der Kollektive

Häufigkeiten Für den Vergleich wurden die Häufigkeiten der verschiedenen Risikofaktoren berechnet.

Mittelwert Aufgrund der Normalverteilung wurden für Alter und BMI die Mittelwerte mit der Standardabweichung berechnet.

T-Test Zum Vergleich der Mittelwerte für Alter und BMI wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Chi-Quadrat-Test Zum Vergleich der Geschlechtsverteilung sowie der Häufigkeiten der Risikofaktoren zwischen den beiden Kollektiven wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

2.6.2 Vergleich der CRC-Patienten mit ihrem Kollektiv

Häufigkeiten Für den Vergleich wurden die Häufigkeiten der Risikofaktoren berechnet.

Mittelwert Für Alter und BMI wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet.

T-Test und Fisher-Test Der Vollständigkeit halber wurden der T-Test zum Vergleich vom Alter und BMI sowie der Fisher-Test zum Vergleich der Häufigkeit der Risikofaktoren verwendet. Aufgrund des großen Unterschiedes der Vergleichsgruppen sind die Ergebnisse jedoch nicht verwertbar.

2.6.3 Vergleich der Malignom-Häufigkeit zwischen den Kollektiven

Fisher-Test Zum Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von kolorektalen Karzinomen und anderen Malignomen zwischen den Kollektiven wurde der Fisher-Test verwendet

2.6.4 TKI-Einnahme und Zweitmalignome

Mittelwert Für das Alter bei Erstdiagnose wurde der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet

Median Für die TKI-Gesamteinnahmedauer in Monaten sowie die CML-Dauer in Monaten wurde der Median mit Interquartilsabstand berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Rücklauf und Auswertung der Fragebögen

Insgesamt wurden von den ausgeteilten Fragebögen 94 zurückgeschickt. Bei 76 (80,9%) dieser Fragebögen wurde neben dem Patiententeil auch der Vergleichsgruppen-Teil ausgefüllt. In 15 Fällen (16%) wurde dieser Teil nicht ausgefüllt, weswegen die Vergleichsgruppe deutlich kleiner als die CML-Gruppe ist. Von den 94 zurückgesendeten Fragebögen der CML-Gruppe wurden 3 (3,2%) nicht in die Analyse mit aufgenommen. So dass sich am Ende 91 Patienten in der CML-Gruppe und 76 Patienten in der Vergleichsgruppe fanden.

3.2 Patientencharakteristika

3.2.1 Allgemeine Merkmale

Nach Rücklauf der Fragebögen und Überprüfung auf Vollständigkeit der Angaben, fanden sich 91 Patienten in der CML-Gruppe und 76 Patienten in der Vergleichsgruppe.

Das mittlere Alter der CML-Gruppe betrug $57,96 \pm 14,28$ Jahre (Range 19-81 Jahre) und das der Vergleichsgruppe $56,48 \pm 15,09$ (Range 16-80 Jahre). In der CML-Gruppe fanden sich 53 (58%) Männer sowie 38 (42%) Frauen, in der Vergleichsgruppe fanden sich 34 (45%) Männer sowie 42 (55%) Frauen. Der mittlere BMI betrug in der CML-Gruppe $27,27 \pm 5,53$ und in der Vergleichsgruppe $25,92 \pm 4,72$. Die statistischen Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht oder BMI, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben ist.

3.2.2 Vorerkrankungen

Die Frage nach Vorerkrankungen beantworteten in der CML-Gruppe und in der Vergleichsgruppe alle Patienten. So hatten 46 (51%) der CML-Patienten zum Zeitpunkt der Befragung eine arterielle Hypertension, 12 (13%) einen Diabetes mellitus, 11 (12%) eine Artherosklerose, 15 (16%) ein weiteres Krebsleiden und 12 (13%) eine KHK bzw. einen stattgehabten Herzinfarkt in der Vorgeschichte.

In der Vergleichsgruppe hatten 29 (38%) eine arterielle Hypertension, 9 (12%) einen Diabetes mellitus, kein Patient eine Artherosklerose, 8 (11%) eine Krebserkrankung und 5 (7%) eine KHK bzw. einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte. Eine Erfassung anderer seltenerer Vorerkrankungen erfolgte nicht.

Zwischen den Gruppen ergaben sich in Bezug auf die Häufigkeit der Vorerkrankungen durch statistische Tests ein signifikanter Unterschied für Artherosklerose ($p=0,001$). Für alle anderen Vorerkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Tabelle 5. Patientencharakteristika der CML-Gruppe (n=91) und Vergleichsgruppe (n=76)

	CML				Vergleichsgruppe				Fisher-Test (p)
	Anzahl	Prozent	Mean	SD	Anzahl	Prozent	Mean	SD	
Anzahl	91				76				
Alter in Jahren			57,96	±14,28			56,48	±15,09	
Geschlecht									0,089
m	53	58,24%			34	44,74%			
w	38	41,76%			42	55,26%			
BMI			27,27	±5,53			25,92	±4,72	
Vorerkrankungen									
Hypertension	46	50,55%			29	38,16%			0,120
DM	12	13,19%			9	11,84%			0,820
Artherosklerose	11	12,09%			0	0,00%			0,001
KHK/Infarkt	12	13,19%			5	6,58%			0,202
andere									0,368
Krebsdiagnose	15	16,48%			8	10,53%			
Nikotinabusus	14	15,56%			16	21,05%			0,420
Alkoholabusus	4	4,40%			9(75)	12,00%			0,085
risikoreiche Ernährung	46	50,55%			27(73)	36,99%			0,114

Angabe der absoluten Häufigkeiten und relativen Häufigkeiten (%) sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung (SD). P-Wert Berechnung mit Fisher-Test (signifikant, wenn $p<0,05$).

Abkürzungen: männlich (m), weiblich (w), Body-Mass-Index (BMI), Diabetes mellitus (DM), Koronare Herzkrankheit (KHK)

3.3 CML-Patienten und TKI-Einnahme

Das mediane Alter der CML-Patienten bei Erstdiagnose betrug 49 ($\pm 12,8$) Jahre. Zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens betrug die mediane Dauer der CML 89 (IQR 101) Monate.

Von 90 CML-Patienten erhielten 35 (39%) einer Prä-TKI-Therapie, davon 6 (6,7%) ausschließlich IFN α , 16 (17,8%) ausschließlich Hydroxyurea und 13 (14,4%) sowohl IFN α als auch Hydroxyurea.

90 von 91 Patienten der CML-Gruppe beantworteten die Fragen zur TKI-Einnahme. Es waren hierbei Mehrfachnennungen möglich. Insgesamt hatten bis zum Zeitpunkt der Befragung 63 (70%) Patienten jemals Imatinib genommen, 52 (57,8%) Nilotinib, 25 (27,8%) Dasatinib, 4 (4,4%) Bosutinib und 13 (14,4%) Ponatinib. Als Erstlinie bekamen 58 (64,4%) Imatinib, 22 (24,2%) Nilotinib, 5 (5,6%) Dasatinib, 2 (2,2%) Bosutinib und 3 (3,3%) Ponatinib. Von den 90 Patienten war beim Zeitpunkt der Befragung die noch anhaltende oder bereits abgeschlossene Therapie bei 46 (51,1%) die Erstlinie, bei 25 (27,8%) Zweitlinie und bei 19 (21,1%) mindestens Drittlinie.

Die mediane Gesamteinnahme-Dauer von TKI betrug 82 (IQR 95) Monate.

Tabelle 6. Prä-TKI und TKI-Therapie in der CML-Gruppe (n=91)

	Anzahl	Prozent	Mean (SD)	Median (IQR)
Anzahl	91			
beantwortet	90	98,9%		
Alter bei ED in Jahren			48,63 (\pm 12,8)	
CML Dauer in Monate				88,5 (101)
Prä-TKI Therapie	35	38,88%		
IFN α	6	6,67%		
HU	16	17,78%		
IFN α +HU	13	14,44%		
TKI-Einnahme bis Zeitpunkt der Auswertung				
Imatinib	63	70%		
Nilotinib	52	57,77%		
Dasatinib	25	27,77%		
Bosutinib	4	4,44%		
Ponatinib	13	14,44%		
Linien zum Zeitpunkt der Auswertung				
Erstlinie	46	51,10%		
Zweitlinie	25	27,78%		
Drittlinie+	19	21,11%		
Gesamteinnahmedauer in Monaten				82 (95)

Angabe der absoluten Häufigkeiten und relativen Häufigkeiten (%) sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung (SD) bzw. Mediane mit Interquartilsabstand (IQR).

Abkürzungen: Erstdiagnose (ED), Chronisch myeloische Leukämie (CML), Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), Interferon α (IFN α), Hydroxurea (HU).

3.4 Auftreten kolorektaler Karzinome

Um einen Bezug zur Therapie mit TKI zu gewährleisten wurden in der CML-Gruppe nur die Malignome gezählt, die nach Therapiebeginn mit TKI auftraten. Von 91 Patienten in der CML-Gruppe entwickelten 2 (2,2%) ein kolorektales Karzinom. Diese waren beide weiblich. In der Vergleichsgruppe fanden sich bei 76 Patienten 4 (5,3%) kolorektale Karzinome. Darunter waren 3 Männer und 1 Frau.

Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,414 und somit konnte keine erhöhte Rate an kolorektalen Karzinomen in der CML-Gruppe gefunden werden.

3.4.1 Risikoprofile der Gruppen

Durch das direkte Abfragen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ist es möglich, die Risikoprofile der CML- und Vergleichsgruppe zu vergleichen, sowie einen Vergleich zu den Patienten, die ein kolorektales Karzinom entwickelten, anzustellen.

In der CML-Gruppe waren 20 (22,2%) Patienten adipös, in der Vergleichsgruppe 13 (17,8%).

Über eine familiäre Häufung von kolorektalen Karzinomen berichteten in der CML-Gruppe 3 (3,5%) Patienten und in der Vergleichsgruppe 6 (8,1%) Patienten, über benigne Raumforderungen jeweils 10 (11,5%) und 3 (4%) Patienten.

In keiner der Gruppen hatten Patienten eine FAP.

2 (2,3%) Patienten in der CML-Gruppe hatten eine CED, und zwar beide Colitis ulcerosa.

In der Vergleichsgruppe hatte 1 (1,4%) Patient eine CED, und zwar Morbus Crohn.

In der CML-Gruppe fanden sich 45 (50%) Nichtraucher, 31 (34,4%) ehemalige Raucher und 14 (15,6%) Raucher. In der Vergleichsgruppe fanden sich 35 (46,1%) Nichtraucher, 25 (32,9%) ehemalige Raucher und 16 (21,1%) Raucher.

Zum Alkoholkonsum gaben in der CML-Gruppe 32 (35,2%) Patienten an, nie zu trinken, 55 (60,4%) Patienten an, gelegentlich zu trinken und 4 (4,4%) an, regelmäßig zu trinken.

In der Vergleichsgruppe gaben 21 (28%) Patienten an, nie zu trinken, 45 (60%) Patienten an, gelegentlich zu trinken und 9 (12%) an, regelmäßig zu trinken.

Die Patienten wurden nach ihrer Ernährung gefragt. Bei der Auswertung werden Angaben von ballaststoffarmer, fettreicher Ernährung sowie der Konsum von viel rotem Fleisch und wenig Gemüse zu einer risikoreichen Ernährung gezählt. In der CML-

gruppen ernährten sich somit 46 (51,7%) Patienten risikoreich und in der Vergleichsgruppe 27 (37%).

An einer Vorsorgeuntersuchung für kolorektale Karzinome nahmen in der CML-Gruppe 60 (68,5%) der Patienten teil. Von diesen 60 Patienten erhielten 54 (90,2%) eine Koloskopie und 41 (68,9%) eine Hämoccult-Untersuchung. In der Vergleichsgruppe nahmen 49 (64%) an einer Vorsorgeuntersuchung teil und von diesen 49 Patienten erhielten 39 (79,6%) eine Koloskopie und 33 (67,4%) eine Hämoccult-Untersuchung.

In der CML-Gruppe berichteten 23 (25,8%) Patienten über abdominale Schmerzen, in der Vergleichsgruppe waren es 10 (13,9%) Patienten.

Bei dem statistischen Vergleich aller bisher aufgezählten Risikofaktoren ließ sich bei keinem Risikofaktor ein signifikanter Unterschied zwischen der CML- und der Vergleichsgruppe finden.

Der einzige Risikofaktor, für den statistische Tests einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigten waren Stuhlunregelmäßigkeiten. Über diese berichteten in der CML-Gruppe 35 (38,9%) und in der Vergleichsgruppe 10 (14,5%). Der p-Wert für diesen Risikofaktor betrug 0,000203. Die Häufigkeit der Risikofaktoren innerhalb der Gruppen und die statistischen Unterschiede sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Statistischer Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren für die Entwicklung eines CRC zwischen der CML-Gruppe (n=91) und der Vergleichsgruppe (n=76)

	CML			Control			p-Wert	
	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Fisher-Test	Chi ² -Test
Anzahl	91			76				
Alter			57,96 (14,28)			56,48 (15,09)		
Geschlecht								
männlich	53	58,24		34	44,74			0,082
weiblich	38	41,76		42	55,26			
BMI			27,27 (5,53)			25,92 (4,72)		
Adipositas	20(90)	22,22		13(73)	17,81		0,559	0,486
Familiäre Häufung	3(89)	3,50		6(74)	8,11		0,302	0,187
benigne RF	10(89)	11,50		3(75)	4,00		0,145	0,087
FAP	0	0,00		0(75)	0,00		1	
CED	2(88)	2,30		1(74)	1,35		1	0,665
Colitis Ulcerosa	2(88)	2,30		0(74)	0,00		0,501	
Morbus Crohn	0(88)			1(74)	1,35		0,457	
Rauchen								
Nie	45(90)	50		35	46,05		0,642	0,612
Ex-Raucher	31(90)	34,44		25	32,90		0,87	0,833
Raucher	14(90)	15,55		16	21,05		0,42	0,359
Alkohol								
Nie	32	35,16		21(75)	28,00		0,403	0,324
Gelegentlich	55	60,44		45(75)	60,00		1	0,954
Regelmäßig	4	4,40		9(75)	12,00		0,085	0,070
risikoreiche								
Ernährung	46	51,70		27(73)	36,99		0,114	0,82
Vorsorge	60	68,50		49	64		0,871	0,844
Koloskopie	54	59,34		39	51,32			
Hämoccult	41	45,05		33	43,42			
Stuhlunregelmäßig-								
keiten	35(90)	38,88		10	13,16		0,0002	0,000203
Abominelle								
Schmerzen	23(89)	25,84		10(72)	13,88		0,078	0,062
CRC	2	2,20		4	5,30		0,414	0,296

Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (%) sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung. Angabe der beantworteten Angaben in Klammer, wenn sie von der zugehörigen Gesamtanzahl abweicht. Angabe der p-Werte, signifikant bei $p < 0,05$.

Abkürzungen: Chronisch myeloische Leukämie (CML), Body-Mass-Index (BMI), Raumforderung (RF), Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), kolorektales Karzinom (CRC).

3.4.2 Individuelle Risikoprofile der Patienten mit kolorektalem Karzinom

Um zu untersuchen, ob die Patienten mit kolorektalem Karzinom ein anderes Risikoprofil haben als das ihrer zugehörigen Gruppe wurden die bereits oben genannten Risikofaktoren verglichen.

Von den 2 kolorektalen Karzinom-Patienten aus der CML-Gruppe waren beide weiblich. Ihr mittleres Alter betrug $75 \pm 2,83$ Jahre. Ihr mittlerer BMI betrug $25,61 \pm 2,45$. Es fand sich bei keinem der 2 Patienten eine FAP, CED, benigne Raumforderung oder familiäre CRC-Häufung. Es gab jeweils 1 Nichtraucher und Raucher und beide Patienten gaben an, nie Alkohol zu konsumieren. 1 Patient ernährte sich risikoreich. Beide Patienten erhielten als Vorsorgeuntersuchungen Koloskopie, 1 zusätzlich eine Hämoccult-Untersuchung. Jeweils 1 Patient berichtete über Stuhlnregelmäßigkeiten sowie abdominelle Schmerzen.

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Vorkommen eines Risikofaktors und somit des Risikoprofils zum Rest der CML-Gruppe, die kein kolorektales Karzinom entwickelten.

Von den 4 kolorektalen Karzinom-Patienten aus der Vergleichsgruppe waren 3 männlich und 1 weiblich. Ihr mittleres Alter betrug $73,75 \pm 14,9$ Jahre und der mittlere BMI $24,25 \pm 1,99$. Damit war 1 Patient adipös. Keiner der 4 Patienten berichtete über eine familiäre Häufung von kolorektalen Karzinomen, eine CED oder FAP, 1 Patient berichtete über eine benigne Raumforderung. 2 Patienten waren Nichtraucher und 2 ehemalige Raucher. 2 berichteten über gelegentlichen Alkoholkonsum, 2 Patienten tranken nie. 1 Patient ernährte sich risikoreich. Alle 4 Patienten erhielten als Vorsorgeuntersuchung eine Koloskopie, 2 ebenso eine Hämoccult-Untersuchung. Über Stuhlnregelmäßigkeiten berichtete 1 Patient, über abdominelle Schmerzen keiner der 4 Patienten.

Insgesamt ergab sich auch durch statistische Tests bei den kolorektalen Karzinom-Patienten der Vergleichsgruppe im Vergleich zu dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied im Vorkommen eines Risikofaktors und des gesamten Risikoprofils.

Tabelle 8. Vergleich zwischen Patienten mit Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms als (Zweit-) Malignoms anhand der Risikofaktoren zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms innerhalb der CML-Gruppe (n=90) bzw. Vergleichsgruppe (n=76)

	CML																	
	kolorektales Karzinom						kein kolorektales Karzinom											
	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Fisher-Test	T-Test		Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Fisher-Test	T-Test							
Anzahl	2	2,2				88	96,7					4	5,3	72	94,7			
Alter			75 (2,83)		0,82			57,34 (14,1)						73,75 (14,9)		55,51 (14,9)		0,18
männlich	0	0				53	60,2					3	75	31	43,1			
weiblich	2	100				35	39,8					1	25	41	56,9			
BMI			25,61 (2,45)		0,672			27,31 (5,61)						24,25 (1,99)		26 (4,79)		0,534
A	0	0				20(87)	22,99			1		1	25	12(70)	17,14			0,45
Familiäre Häufung	0	0				3(86)	3,5			1		0	0	6(70)	8,6			1
benigne RF	0	0				9(86)	10,5			1		1	25	2(71)	2,8			0,154
FAP	0	0				0(86)	0			1		0	0	0(71)	0			1
CED	0	0				2(86)	2,3			1		0	0	1(70)	0,1			1
Colitis Ulcerosa	0	0				2(86)	2,3					0	0	0(70)	0			
Morbus Crohn	0	0				0(86)	0					0	0	1(70)	0,1			
Rauchen																		
Nie	1	50				44(87)	50,6					2	50	33	45,83			
Ex-Raucher	0	0				30(87)	34,5					2	50	23	31,94			
Raucher	1	50				13(87)	14,9			0,291		0	0	16	22,22			0,573
Alkohol																		
Nie	2	100				30(89)	33,71					2	50	19(71)	26,8			
Gelegentlich	0	0				55(89)	61,8					2	50	43(71)	60,6			
Regelmäßig	0					4(89)	4,5			1		0	0	9(71)	12,7			1

Tabelle 8. Vergleich zwischen Patienten mit Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms als (Zweit-) Malignoms anhand der Risikofaktoren zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms innerhalb der CML-Gruppe (n=90) bzw. Vergleichsgruppe (n=76)

	CML						Vergleichsgruppe						
	kolorektales Karzinom			kein kolorektales Karzinom			kolorektales Karzinom			kein kolorektales Karzinom			
	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Anzahl	Prozent (%)	Mean (SD)	Fisher-Test
risikoreiche Ernährung	1	50	44(88)	50	1	1	25	26(69)	37,7	1	1		
Vorsorge	2	100	57(88)	64,8	0,543	4	100	45	62,5	0,291			
Koloskopie	2	100	51(57)	89,5		4	100	35(45)	77,8				
Hämoccult	1	50	39(57)	68,4		2	50	31(45)	68,9				
Stuhlnregel-mäßigkeiten	1	50	33(87)	37,93	1	1	25	9	12,5	0,438			
abdominelle Schmerzen	1	50	22(86)	25,6	0,457	0	0	10(69)	14,5	1			

Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (%) sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung. Angabe der beantworteten Angaben in Klammer, wenn sie von der zugehörigen Gesamtanzahl abweicht.

Abkürzungen: Chronische myeloische Leukämie (CML), Body-Mass-Index (BMI), Raumforderung (RF), Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Chronische entzündliche Darmerkrankung (CED)

Tabelle 9. Vergleich zwischen Patientin mit Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms in der CML-Gruppe (n=2) und Vergleichsgruppe (n=4) anhand der Risikofaktoren

	CML		Vergleichsgruppe	
	Anzahl	Mean (SD)	Anzahl	Mean (SD)
Gruppenanzahl	90		76	
Anzahl	2		4	
Alter		75 (2,83)		73,75 (14,9)
Geschlecht				
männlich	0		3	
weiblich	2		1	
BMI		25,61 (2,45)		24,25 (1,99)
Adipositas	0		1	
Familiäre Häufung	0		0	
benigne RF	0		1	
FAP	0		0	
CED	0		0	
Colitis Ulcerosa	0		0	
Morbus Crohn	0		0	
Rauchen				
Nie	1		2	
Ex-Raucher	0		2	
Raucher	1		0	
Alkohol				
Nie	2		2	
Gelegentlich	0		2	
Regelmäßig	0		0	
risikoreiche Ernährung	1		1	
Vorsorge	2		4	
Koloskopie	2		4	
Hämoccult	1		2	
Stuhlnunregelmäßigkeiten	1		1	
abdominelle Schmerzen	1		0	

Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (%) sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung.

Abkürzungen: Chronische myeloische Leukämie (CML), Body-Mass-Index (BMI), Raumforderung (RF), Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED)

3.5 Auftreten weiterer Malignome

Obwohl nicht nach spezifischen Risikofaktoren für andere Malignomen gefragt wurde, hatten die Patienten die Gelegenheit, im Fragebogen eine Angabe zu weiteren Malignomen zu machen. Bei den CML-Patienten wurden auch hier nur die Zweitmalignome gezählt, um einen Zusammenhang zur Einnahme von TKI zu gewährleisten.

Insgesamt fanden sich in der CML-Gruppe neben den kolorektalen Karzinomen 2 weitere Zweitmalignome und in der Vergleichsgruppe 4 weitere Malignome.

Sowohl in der CML-Gruppe als auch der Vergleichsgruppe fand sich 1 Patient mit Basalzellkarzinom und 1 Patient mit Prostatakarzinom. Außerdem fand sich in der Vergleichsgruppe zusätzlich 1 Patient mit Mamma-Karzinom sowie 1 Patient mit einem Malignen Melanom. Die statistischen Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Karzinomen und Zweitmalignomen zwischen den Gruppen.

Tabelle 10. Auftreten aller Tumore sowie statistischer Vergleich und Aufschlüsselung in Erst- und Zweitmalignome in der CML-Gruppe (n=91) und der Vergleichsgruppe (n=75).

	CML	Vergleichsgruppe	Fisher-Test
	Post-TKI (Insgesamt)		
Kolorektales Karzinom	2(3)	4	0,414(0,703)
Basalzellkarzinom	1(3)	1	1(0,627)
Plattenepithel	0(1)	0	1(1)
Prostata	1(1)	1	1(1)
Nierenzellkarzinom	0(2)	0	1(0,502)
Mamma	0(3)	1	0,455(0,627)
Malignes Melanom	0(1)	1	0,455(1)
Myxofibrosarkom	0(1)	0	1(1)
Nasopharynx	0(1)	0	1(1)
andere	0(1)	0	1(1)
gesamt	4(17)	8	0,141(0,285)

P-Wert des Fisher-Test mit Signifikanz $p < 0,05$.

Abkürzungen: Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI).

3.6 Zusammenhang zwischen Zweitmalignomen und TKI-Einnahme

Von den 4 Patienten mit Zweitmalignomen in der CML-Gruppe, erhielten 3 Patienten eine prä-TKI-Therapie. Die Erstlinie war bei allen 4 Patienten und bei 2 Patienten

ausschließlich Imatinib. 2 Patienten erhielten außerdem als Zweitlinie Nilotinib, gefolgt von Dasatinib und als Drittlinie Ponatinib.

Im Fragebogen wurden keine Angaben zur Compliance erfasst.

Das mediane Alter der 4 Patienten bei Erstdiagnose der CML betrug 59,5 Jahre (IQR 7) und das der CML-Gruppe, die kein Zweitmalignom entwickelten 48 Jahre (IQR 20).

Die mittlere CML-Dauer der 4 Patienten mit Zweitmalignom betrug 167,5 Monate (IQR 12) und die der restlichen CML-Gruppe 87 Monate (IQR 101).

Außerdem betrug die TKI-Gesamteinnahmedauer der 4 Zweitmalignom-Patienten 134 Monate (IQR 44) im Vergleich zu 81 Monaten (IQR 92) im Teil der CML-Gruppe ohne Zweitmalignome.

Die individuellen Zeitfenster der Zeit zwischen Diagnose und TKI-Therapiebeginn, der TKI-Einnahmedauer und Diagnose eines Zweitmalignoms sind in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 11. Vergleich der krankheits- und therapiebezogenen Daten innerhalb der CML-Gruppe in Bezug auf die Entwicklung eines Zweitmalignoms.

	Zweitmalignom			kein Zweitmalignom		
	Anzahl	Mean (SD)	Median (IQR)	Anzahl	Mean (SD)	Median (IQR)
Anzahl	4			86		
Familiäre Häufung	0			3		
Alter bei ED (in J)		58,25 (3,78)			48,19 (12,9)	
CML-Dauer (in M)			167,5 (129)			87 (101)
Prä-TKI Therapie	3			32		
IFN α	2			17		
Imatinib	4			59		
Nilotinib	2			50		
Dasatinib	2			23		
Bosutinib	0			4		
Ponatinib	2			11		
Gesamteinnahmedauer (in M)			134 (44)			81 (92)
ED bis Zweitmalignom (in M)			135 (153)			
TKI-Start bis Zweitmalignom (in M)			107 (53)			

Angabe der absoluten Häufigkeiten sowie der Mittelwerte (Mean) mit Standardabweichung (SD) bzw. Mediane mit Interquartilsrange (IQR).

Abkürzungen: Erstdiagnose (ED), Chronische myeloische Leukämie (CML), Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), Interferon a (IFN a), Jahr (J), Monat (M).

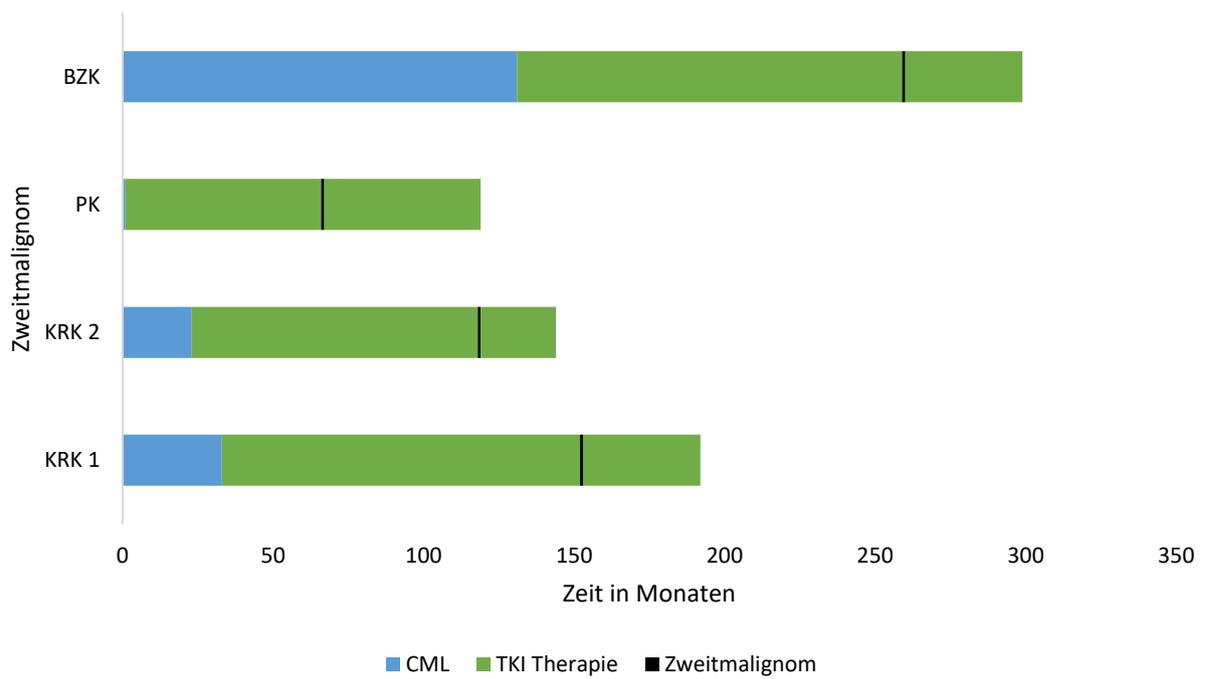


Abbildung 3. Zeitliche Darstellung von Krankheitsbeginn der Chronischen myeloischen Leukämie (CML), Abkürzungen: Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), kolorektales Karzinom (KRK), Basalzellkarzinom (BZC), Prostatakarzinom (PK).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode und Studienlimitationen

4.1.1 Studiendesign

Durch das Studiendesign fand die Datenerhebung ausschließlich retrospektiv, monozentrisch und mittels Fragebogen statt. Nach der Erhebung entstehende Zweitmalignome konnten daher nicht erhoben werden. Durch Verteilung und Rücklauf der Fragebögen zwischen 2015 und 2017 war das Zeitintervall der Befragung zwar relativ kurz, dennoch gab es in der CML-Gruppe zum Zeitpunkt der Befragung eine große Spanne der Krankheitsdauer von 1-299 Monaten und somit auch der TKI-Einnahmedauer von 1-179 Monaten.

Die Gruppen waren außerdem mit Fallzahlen von 91 Patienten und 76 Kontrollpersonen eher klein. Der statistische Vergleich zwischen den Patienten mit kolorektalem Karzinom bzw. Zweitmalignom untereinander und mit ihrer zugehörigen Gruppe gestaltete sich aufgrund geringer Fallzahlen schwierig. Um bessere Aussagen machen zu können, bedarf es daher weiteren prospektiven Studien mit größeren Studienpopulationen.

Durch die Erfassung von Zweitmalignomen im Rahmen eines Fragebogens besteht keine vollkommene Sicherheit über die richtige Angabe der Patienten bezüglich Diagnose, Dignität der Raumforderung und Diagnosezeitpunkten. Eine Möglichkeit, diesen Faktor zu verbessern wäre eine interventionelle Studie mit Durchführung von Screening und Diagnostik von kolorektalen Karzinomen durch die Studiengruppe selbst. Die Patienten in dieser Arbeit erhielten eine CML-Therapie mit verschiedenen TKIs und befanden sich auch in verschiedenen Linien.

2016 untersuchte die deutsche CML-Studiengruppe unter Miranda et al. das Auftreten von Zweitmalignomen in einer randomisierten prospektiven Studie mit deutlich größerer Studienpopulation von 1525 CML-Patienten jedoch ohne Kontrollgruppe. Die Daten stammen aus der CML IV-Studie, in der ein Vergleich von Monotherapie mit Imatinib 400mg oder Imatinib 800mg sowie Imatinib 400mg in Kombination mit IFN α stattfand. Die Therapie dieser Studie ist daher homogener und die Patienten befanden sich alle in Erstlinien-Therapie. (99) Durch die unterschiedliche Behandlung mit 5 TKI und dem Durchlaufen verschiedener Therapie-Linien durch die CML-Patienten ist die Therapie in dieser Arbeit uneinheitlicher. Dadurch ist das Follow-up mit einer durchschnittlichen CML-

Dauer von 89 Monaten im Vergleich zu 67,5 Monaten in der CML-IV-Studie länger. In der CML-IV Studie wurden keinerlei Angaben zu Risikofaktoren der CML-Patienten erhoben und es fand keine Auswertung des Zusammenhangs von TKI-Einnahmedauer und Zweitmalignomrate statt. (118, 122)

4.1.2 Vergleichsgruppe

Durch Ausfüllen des Fragebogens durch Angehörige, im besten Fall (Ehe-) Partnern sollte eine Vergleichsgruppe gefunden werden, die der CML-Gruppe (n=91) unter anderem in Bezug auf Alter und Lebensstil ähnelt. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist zwar statistisch gegeben, jedoch nicht perfekt. So ist die Fallzahl der Gruppe (n=76) deutlich niedriger, da einige Patienten den 2. Teil des Fragebogens unausgefüllt ließen. Außerdem findet sich eine Umkehr des Geschlechterverhältnisses, da in der CML-Gruppe mehr Männer waren und die meisten CML-Patienten den 2. Teil des Fragebogens durch eine Person des anderen Geschlechts ausfüllen ließen. Vereinzelt wurde der 2. Teil auch durch Eltern oder Kinder der CML-Patienten ausgefüllt, was die Vergleichbarkeit der Gruppen reduziert.

Dadurch, dass die Vergleichsgruppe aus Angehörigen von CML-Patienten besteht, ist eine erhöhte Sensibilisierung der Gruppe für Krebserkrankungen und damit eine erhöhte Bereitschaft zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen möglich. So gibt es Studien über das subjektiv wahrgenommene Risiko, an einer Erkrankung zu erkranken. Diese zeigen, dass nicht nur Personen mit positiver Familienanamnese ihr eigenes Risiko zu erkranken überschätzten. (123, 124) Auch Erkrankungen im Freundeskreis hatten zumindest bei Frauen den gleichen Effekt. (125)

Um eine ideale Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten sowie oben genannte Faktoren auszuschließen, könnte in weiteren Studien eine Vergleichsgruppe aus Personen mit ähnlicher Geschlechter- und Altersverteilung wie die der CML-Gruppe zufällig aus der Bevölkerung ausgewählt werden.

In der oben genannten Studie von Miranda et al. wurde beispielsweise auf eine Vergleichsgruppe verzichtet, stattdessen wurden altersspezifische SIR der deutschen Bevölkerung mithilfe von Zahlen des Robert Koch-Institutes berechnet. (118)

4.1.3 Fragebogen

Der Fragebogen beinhaltet eine Mischung aus offenen, dichotomen und geschlossenen Fragen. Die Frage nach Vorerkrankungen erfolgte als Frage mit 5 Antwortmöglichkeiten, um Beantwortung und Auswertung zu vereinfachen. Weiter Vorerkrankungen konnten jedoch nicht erfasst werden. Offene Fragen wie beispielsweise die nach Medikamenteneinnahme, ließen andererseits sehr viel Spielraum, so dass einige Patienten eine hohe Anzahl an Medikamente inklusive natürliche Präparate auflisteten, andere Patienten diese Frage trotz behandlungspflichtigen Vorerkrankungen gar nicht beantworteten.

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms sowie dessen Auftreten wurden direkt erfragt. Die Erhebung für kolorektale Karzinome ist daher in dieser Studie qualitativ hochwertiger als beispielsweise in der Studie von Miranda et al., wo nicht direkt nach dem Auftreten von Zweitmalignomen gefragt wurde. (99)

Die Frage nach anderen Zweitmalignomen war jedoch als offene Frage formuliert. Dadurch gibt der Fragebogen keine Auskunft über das Vorhandensein von Risikofaktoren für die Entwicklung von anderen Zweitmalignomen und möglicherweise wurden nicht alle weiteren Zweitmalignome erfasst.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientencharakteristika

Die Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und BMI ist ohne signifikante statistische Unterschiede gegeben.

Die Anzahl von Patienten in der CML-Gruppe ist in dieser Studie 91 mit einer Geschlechterverteilung von 58% Männern und 42% Frauen.

Bisherige Studien waren deutlich größer mit Studienpopulationen von 1445 Patienten in einer Studie aus Texas (2011) oder der Studie der deutschen CML-Gruppe (2016) mit 1525 Patienten. (116, 118).

In einer schwedischen Studie von Gunnarson et al. (2015) fand sich bei 868 CML-Patienten eine Geschlechterverteilung von 55% Männern und 45% Frauen, welche mit dieser Studie vergleichbar ist. (117) Diese Studien sind Erstlinienstudien sowie multizentrisch und repräsentieren daher vermutlich die CML und CML-Patienten besser. Bei der CML-Gruppe in dieser Arbeit handelt es sich aufgrund der sehr variablen

Krankheitsdauer sowie der monozentrischen Erhebung eher um eine Kohorte. Die erklärt auch die größeren Altersunterschiede und veränderte Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe im Vergleich zu CML-Gruppen aus Erstlinienstudien.

4.2.2 CML-Patienten und TKI-Therapie

Die Patienten der CML-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein medianes Alter von 49 Jahren (IQR 19). Die mediane Krankheitsdauer betrug zum Zeitpunkt der Befragung 89 Monate (IQR 101). Es erhielten 35 (39%) Patienten eine Prä-TKI-Therapie. Die mediane Gesamteinnahmedauer vom TKI betrug zum Zeitpunkt der Befragung 82 Monate (IQR 95).

Das mediane Alter dieser Studienpopulation bei Erstdiagnose ist mit 49 Jahren niedriger im Vergleich zu 60 Jahren in der schwedischen Studie und 52 Jahren bei der Studie der deutschen CML-Gruppe. (117, 118) Eine Erklärung für das niedrigere Alter bei Erstdiagnose wäre die monozentrische Behandlung und Betreuung der Patienten dieser Arbeit in der Charité Universitätsklinik mit Schwerpunkt. In den anderen Studien erfolgte die Rekrutierung multizentrisch bzw. aus einem CML-Register. (117, 118) Vor allem junge Patienten wurden an die Sprechstunde angebunden, um sie in Studien einzuschließen und mit der Fragestellung nach Transplantation.

Die mediane Krankheitsdauer wurde nur in letzterer Studie angegeben, da sie dem Follow-up entspricht. Sie ist mit 67,5 Monaten etwa niedriger als in dieser Studie. (117, 118)

In anderen Studien wurden Parameter wie die Gesamteinnahmedauer von TKI nicht veröffentlicht. Auch die Daten zur Prä-TKI-Therapie sind nicht mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichbar, da in einigen Studienarmen weiterhin beispielsweise IFN α in Kombination mit TKI gegeben wurde.

4.2.3 Risikoprofile

4.2.3.1 Alter

Laut Robert Koch-Institut lag das mittlere Erkrankungsalter für kolorektale Karzinome 2014 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen. (126)

Mit einem mittleren Alter von 58 Jahren in der CML-Gruppe betrug und 56,5 Jahren in der Vergleichsgruppe besteht somit für die Kollektive dieser Arbeit anhand des Alters allein kein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

4.2.3.2 Lebensstil

Studien zeigen eine signifikante Erhöhung der Inzidenz von kolorektalen Karzinomen bei Adipositas, vor allem bei Männern. (127) Eine Quantifizierung dieses Risikos in Abhängigkeit vom BMI ergab eine Risikozunahme um 19% für einen BMI von 25,0-27,4 und 24% für einen BMI von 27,5-29,9. (128) In dieser Arbeit betrug der mittlere BMI in der CML-Gruppe 27,27 und in der Vergleichsgruppe 25,92. Somit ergab sich sowohl für die CML-Gruppen als auch die Vergleichsgruppe ein theoretisch erhöhtes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome.

Neben dem BMI erhöhen eine Reihe weiterer Lebensstil-Faktoren das Risiko, ein kolorektales Karzinome zu entwickeln. Dazu gehören neben Alkohol- und Nikotinkonsum auch risikoreiche Ernährung sowie Bewegungsmangel. (129)

Für Alkohol- und Nikotinkonsum gibt es Studien, die eine dosisabhängige Risikoerhöhung zeigen. So erhöht ein moderater Alkoholkonsum (12,6-49,9g/d Ethanol) das Risiko um 21%, ein starker Konsum (≥ 50 g/d Ethanol) das Risiko um 52%. (130) Ehemalige Raucher haben ebenso wie Raucher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen, welches erst nach 20 Jahren Abstinenz auf das Risiko eines Nichtraucher sinkt. (131)

Es gab in Bezug auf die Risikofaktoren Rauchen, Alkoholkonsum, risikoreicher Ernährung und Bewegungsmangel keine signifikanten Unterschiede zwischen CML-Gruppe und Vergleichsgruppe. Mit einem Raucheranteil von 15,4% in der CML-Gruppe und 21,1% in der Vergleichsgruppe sowie regelmäßigem Alkoholkonsum bei 4,4% in der CML-Gruppe und 12% in der Vergleichsgruppe, ist ein risikoreiches Verhalten in Bezug auf diese Parameter jedoch etwas häufiger in der Vergleichsgruppe. Eine quantitative

Analyse der Antworten und dementsprechende Risikobewertung erfolgte in dieser Studie aufgrund der Fragestellung und Antwortmöglichkeiten nicht. Westmaas et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine Krebsdiagnose die Wahrscheinlichkeit für einen konsekutiven Nikotinverzicht bei Patienten erhöht. (132) Es ist möglich, dass die CML-Patienten aufgrund ihrer CML ein insgesamt erhöhtes Gesundheitsbewusstsein haben und regelmäßige Besuche in der CML-Sprechstunde zusätzliche Motivation zu Abstinenz und gesundheitsfördernder Ernährung und Aktivität fördern.

4.2.3.3 weitere Faktoren

Einen signifikanten Unterschied in der familiären Vorbelastung gab es zwischen den Gruppen nicht. So gab es eine familiäre Häufung kolorektaler Karzinome bei 3,5% in der CML-Gruppe und 8,1% in der Vergleichsgruppe. FAP gab es in keiner Gruppe.

Auch CED gab es nur sehr selten mit 2 Fällen (2,3%) in der CML-Gruppe und 1 Person (1,4%) in der Vergleichsgruppe. Benigne Raumforderungen fanden sich bei 11,5% in der CML-Gruppe und 4% in der Vergleichsgruppe.

Man könnte erwarten, dass die Patienten der CML-Gruppe aufgrund ihrer Anbindung an die CML-Sprechstunde, regelmäßige Arztkontakte und möglicherweise erhöhtes Gesundheitsbewusstsein, Vorsorgeuntersuchungen für kolorektale Karzinome häufiger in Anspruch nahmen. Dies war in dieser Studie nicht der Fall. An einer Vorsorgeuntersuchung (Koloskopie und/oder Hämoccult-Test) nahmen 68,5% der CML-Gruppe teil sowie 64% der Vergleichsgruppe. Damit ist die Teilnahme deutlich höher als die der deutschen Bevölkerung. Die Kassenärztliche Vereinigung berechnete für die Jahre 2003-2014 die prozentuale Anzahl an Teilnehmern an der Darmkrebsvorsorge bei den 55-74-jährigen. Eine Koloskopie machten 23,8% der Frauen und 21,3% der Männer, einen Test auf okkultes Blut im Stuhl 13,7% der Frauen und 9,6% der Männer. (133)

Abdominelle Schmerzen sind ein sehr häufiges Symptom bei kolorektalen Karzinomen und sollten vor allem ernst genommen werden, wenn andere Ursachen nicht gefunden werden können. (134) In dieser Studie berichteten in der CML-Gruppe berichteten 23 (25,8%) Patienten über abdominelle Schmerzen, in der Vergleichsgruppe waren es 10 (13,9%) Patienten. Mit einem p-Wert von 0,062 ist dieses Ergebnis sehr nah an einem signifikanten Niveau.

Ebenso wie abdominelle Schmerzen sind Stuhlnunregelmäßigkeiten wie Diarrhö und Obstipation mit kolorektalen Karzinomen assoziiert. Dabei ist das Risiko bei Diarrhö höher als bei Obstipation. (134)

Über Stuhlnunregelmäßigkeiten berichteten in der CML-Gruppe 35 (38,9%) Patienten und in der Vergleichsgruppe 10 (14,5%) Personen. Für diesen Risikofaktor besteht mit einem p-Wert von 0,000203 ein signifikant höheres Auftreten in der CML-Gruppe.

Das häufigere Auftreten von Stuhlnunregelmäßigkeiten und abdominellen Schmerzen lassen sich vermutlich durch die Nebenwirkungsprofile der TKIs erklären. Studien zur Sicherheit von TKIs zeigten, dass sowohl Stuhlnunregelmäßigkeiten als auch abdominelle Schmerzen häufige UAW von Imatinib, Bosutinib und Ponatinib sind. (61, 76, 91) Für Nilotinib werden Diarrhö und Obstipation und für Dasatinib Diarrhö als häufige UAW beschrieben. (67)

Es ist also zu vermuten, dass die Häufigkeit von Stuhlnunregelmäßigkeiten und abdominellen Schmerzen in der CML-Gruppe dieser Studie im Zusammenhang mit der TKI-Therapie steht und nicht auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome hinweist.

4.2.3.3 Risikoprofile der Patienten mit Zweitmalignom

Anhand der Risikoprofile wurden nicht nur die CML-Gruppe und die Vergleichsgruppe auf Unterschiede untersucht. Auch die Patienten mit Zweitmalignom wurden mit den CML-Patienten ohne Zweitmalignom verglichen, sowie die Personen aus der Vergleichsgruppe mit und ohne Malignom. Keiner der erhobenen Risikofaktoren war signifikant erhöht bei Patienten mit Zweitmalignom bzw. Personen mit Malignom im Vergleich zu ihrer zugehörigen Gruppe. Vor allem bei den CML-Patienten mit Zweitmalignom (n=4) bzw. kolorektalem Karzinom als Zweitmalignom (n=2) sind die Fallzahlen jedoch sehr gering, so dass statistische Tests nur bedingt aussagekräftig sind. In anderen Studien, die Zweitmalignome nach TKI-Therapie untersuchen, wurden keine Risikofaktoren für kolorektale Karzinome oder andere Zweitmalignome erhoben.

4.2.4 Zweitmalignome

4.2.4.1 Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome

Es konnte in dieser Arbeit keine erhöhte Rate an kolorektalen Karzinomen bei CML-Patienten mit TKI-Therapie gegenüber der Vergleichsgruppe gefunden werden.

2 (2,2%) Patienten in der CML Gruppe entwickelten ein kolorektales Karzinom als Zweitmalignom und 4 (5,3%) Patienten in der Vergleichsgruppe hatten ein kolorektales Karzinom.

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit denen von Miranda et al. und der deutschen CML-IV-Studie, in der ebenfalls kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome gefunden wurde. Von 1525 CML-Patienten entwickelten in dieser Studie 6 (0,4%) ein kolorektales Karzinom als Zweitmalignom. Die SIR war mit 0,5 sogar niedriger als die SIR der deutschen Bevölkerung für kolorektale Karzinome (ca. 1,1). (118)

Ein erhöhtes Risiko wurde wiederum durch Gunnarsson et al. beschrieben. Von 868 Patienten entwickelten 13 GI-Tumore (1,5%). Nach SIR wären nur 4 Tumore erwartet worden, so dass das Risiko hier deutlich höher ist. (117) Allerdings ist hier ein Vergleich schwierig, da in dieser Studie alle GI-Tumore zusammengezählt wurden. Es ist gut möglich, dass bei Aufschlüsselung dieser Tumore das Ergebnis für kolorektale Karzinome anders wäre.

Kumar et al. fanden für CML-Patienten unter TKI-Therapie ein insgesamt höheres Risiko für Kolonkarzinome und ein niedrigeres Risiko für Rektumkarzinome. Von 9200 CML-Patienten entwickelten 42 (0,46%) ein Kolonkarzinom und 5 (0,05%) ein Rektumkarzinom. Signifikant war jedoch nur die erhöhte Rate an Kolonkarzinomen für Frauen ($p=0,02$). Die meisten der Zweitmalignome in dieser Studie wurden innerhalb von 12 Monaten nach CML-Erstdiagnose diagnostiziert. Bei Ausschluss dieser Fälle ergab sich kein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome. (119)

Insgesamt sind die Prozentwerte in dieser Arbeit deutlich höher als die in den o.g. Studien. Dies mag daran liegen, dass diese Studie sehr klein ist und sich daher eine Überrepräsentation ergab. Das Risiko, dass Patienten mit kolorektalem Karzinom als Zweitmalignom dieses nicht angegeben ist durch die direkte Befragung im Fragebogen sehr gering. Es konnte durch die direkte Erfragung von Risikofaktoren außerdem ausgeschlossen werden, dass eine der beiden Gruppen ein erhöhtes Risikoprofil für kolorektale Karzinome aufwies. Eine Miteinbeziehung der Risikofaktoren ist in anderen Studien bisher nicht erfolgt. Ein signifikanter Unterschied der Risikoprofile ist aufgrund

der großen Fallzahlen zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht komplett ausgeschlossen werden. Dies gilt demnach ebenso für entsprechende Auswirkungen auf die Zweitmalignomrate.

4.2.4.2 Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen

Neben 2 kolorektalen Karzinomen traten in der CML-Gruppe nach Beginn der TKI-Einnahme außerdem ein Basalzellkarzinom und ein Prostatakarzinom auf. Insgesamt fanden sich also 4 (4,4%) Zweitmalignome. In der Vergleichsgruppe gab es inklusive der kolorektalen Karzinome 8 (10,7%) Karzinome. Mit einem p-Wert von 0,141 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und damit keine erhöhte Rate von Zweitmalignomen durch TKI-Therapie bei CML-Patienten. Die erhöhte Prozentzahl an Karzinomen würde sogar eher von einem verminderten Risiko für die CML-Gruppe sprechen. Jedoch wurden insgesamt nur die Zweitmalignome gezählt und Karzinome, die vor Beginn der TKI-Therapie auftraten, wurden nicht mitgezählt, um einen Zusammenhang mit der TKI-Therapie zu gewährleisten. Bei der Vergleichsgruppe erfolgte wiederum eine Berechnung aller Karzinome über die gesamte Lebensspanne bis zum Zeitpunkt der Befragung. Jedoch ergibt sich in der CML-Gruppe auch bei Miteinbeziehen der Karzinome vor TKI-Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe. Betrachtet man die anderen Zweitmalignome individuell so fand sich in der CML-Gruppe 1 Patient (1,1%) mit Basalzellkarzinom und 1 Patient (1,1%) mit Prostatakarzinom als Zweitmalignom. In der Vergleichsgruppe hatte ebenso 1 Patient (1,3%) ein Basalzellkarzinom und 1 Patient (1,3%) ein Prostatakarzinom. Auch für diese Zweitmalignome besteht damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch ist die Interpretation aufgrund der geringen Fallzahl schwierig.

Auch in Bezug auf die allgemeine Zweitmalignomrate decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen von Miranda et al. und der CML-IV-Studie, in der kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen gefunden werden konnte. In dieser Studie entwickelten 64 (4,2%) Patienten ein Zweitmalignom. Die SIR war im Vergleich zur deutschen Bevölkerung 0,88 für Männer und 1,06 für Frauen. Die häufigsten Zweitmalignome waren Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome, Melanome, Hauttumore, Mammakarzinome, Pankreaskarzinome und Nierenzellkarzinome. Es ergab sich für keine dieser Zweitmalignome ein signifikant

erhöhte Inzidenzrate. Ein signifikant erhöhtes Risiko konnte jedoch für NHL gefunden werden mit einer SIR von 3.33 für Männer und 4.29 für Frauen. (118)

Ein der Bevölkerung gegenüber geringeres Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen, fanden Verma et al. im Jahr 2011. In dieser Studie entwickelten 66 (4,6%) Patienten Zweitmalignome, darunter am häufigsten Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Prostatakarzinome, Melanome und GI-Tumore. Die SIR für Zweitmalignome insgesamt war 0,6. Für einzelne Zweitmalignome wie Melanome, endokrine Tumore, Nierenzellkarzinome sowie CLL war das individuelle Risiko jedoch höher. (116)

Einige Studien zeigten ein insgesamt höheres Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen, darunter die Studien von Gunnarsson et al. (2015) und Kumar et al. (2018). Bei Gunnarsson et al. ergab sich um 50% erhöhtes Risiko. Dieses Risiko war jedoch nur signifikant für Patienten über 60 Jahren und der mediane Diagnosezeitpunkt lag 2 Jahren nach Erstdiagnose. Am häufigsten fanden sich Prostatakarzinome, GI-Tumore, Mammakarzinome und gynäkologische Karzinome, wobei ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nur für die GI-Tumore und Nasopharynxkarzinome bestand. (117) Kumar et al. observierten die CML-Patienten im Durchschnitt 4,2 Jahre und fanden ein um 30% erhöhtes Zweitmalignomrisiko im Vergleich zur Bevölkerung. Dieses Risiko war aber nur für Männer erhöht. Das größte Risiko bestand für CLL, Gingivakarzinome, Dünndarmkarzinome, Schilddrüsenkarzinome, Magenkarzinome, Melanome, Lungenkarzinome und Prostatakarzinome. Für Frauen bestand generell kein erhöhtes Zweitmalignomrisiko aber ein individuell höheres Risiko für die Entwicklung von Magenkarzinomen und kolorektalen Karzinomen. Die meisten der Zweitmalignome wurden im 1. Jahr diagnostiziert, so dass nach 5 Jahren war das Zweitmalignomrisiko dem der Bevölkerung ähnelte und ein statistisch erhöhtes Risiko nur noch für Gingivakarzinome, Hautkarzinome und Magenkarzinome, nach 10 Jahre sogar nur noch für NHL bestand. (119)

4.2.3.3 Zusammenhang zwischen TKI-Therapie und Zweitmalignomen

Die CML-Patienten, die ein Zweitmalignom entwickelten, hatten im Vergleich zu den CML-Patienten ohne Zweitmalignom sowohl ein erhöhtes Alter bei Erstdiagnose, eine längere CML-Dauer sowie einen längere TKI-Einnahmedauer bei Zweitmalignom-Diagnose. So betrug das mediane Alter der 4 Patienten mit Zweitmalignom bei

Erstdiagnose der CML 59,5 Jahre (IQR 7) und das mediane Alter der CML-Gruppe ohne Zweitmalignom 48 Jahre (IQR 20). Die mittlere CML-Dauer der 4 Patienten mit Zweitmalignom betrug 167,5 Monate (IQR 129) und die der restlichen CML-Gruppe 87 Monate (IQR 101). Außerdem betrug die TKI-Gesamteinnahmedauer der 4 Zweitmalignom-Patienten 134 Monate (IQR 44) im Vergleich zu 81 Monaten (IQR 92) im Teil der CML-Gruppe ohne Zweitmalignome. Die mediane Zeitspanne zwischen CML-Erstdiagnose und Zweitmalignom lag bei 135 (Range 153) Monaten und die Zeitspanne zwischen TKI-Therapiebeginn und Zweitmalignom lag bei 107 (Range 53) Monaten.

Diese Zahlen lassen einen Zusammenhang zwischen CML-Krankheitsdauer, TKI-Einnahmedauer sowie Entstehen eines Zweitmalignoms vermuten. Vermutungen darüber, ob die CML selbst für die Zweitmalignome verantwortlich sein könnte oder die TKI-Therapie, lassen mit den erhobenen Daten und Ergebnissen dieser Studie nicht anstellen. Aufgrund des erhöhten Alters bei Erstdiagnose ist es jedoch auch möglich, dass diese Patienten ein Zweitmalignom aufgrund des höheren Alters entwickelten. Insgesamt sind die Fallzahlen auch hier zu klein, um verwertbare statistische Tests durchzuführen.

Ein ebenso erhöhtes Risiko für die Entwicklung solider Zweitmalignome mit längerer CML-Erkrankungsdauer und TKI-Einnahmedauer fanden Frederiksen et al. in ihrer dänischen Studie. Sie untersuchten das Zweitmalignomrisiko bei 1026 CML-Patienten und einem durchschnittlichen Follow-up von 2,4 Jahren (28,8 Monate). Dabei fanden ein generell erhöhtes Risiko für solide Zweitmalignome mit einer SIR von 1,6 und sowie 5,2 für hämatologische Zweitmalignome. Das Risiko für die Entwicklung von soliden Zweitmalignomen nahm in dieser Studie mit der Zeit zu, das für hämatologische Zweitmalignome hingegen nahm mit längerem Follow-up ab. In dieser Studie fanden sich sowohl Patienten, deren Therapie vor der TKI-Ära lag als auch Patienten, die überwiegend mit TKIs behandelt wurden. Das Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen blieb auch nach der Einführung von TKI gleich und ein erhöhtes Risiko ist daher möglicherweise auf die CML selbst zurückzuführen. (120)

Bei Kumar et al. sank das Risiko für Zweitmalignome bei einem Follow-up von durchschnittlich 4,2 Jahren (50,4 Monaten) mit Beobachtungszeit. Die meisten Zweitmalignome traten zwischen 2-11 Monaten nach CML-Diagnose auf. Auch für die Entwicklung von Kolonkarzinome bestand in diesem Zeitfenster das höchste Risiko. (119)

Es ist daher möglich, dass die erhöhte Zweitmalignomrate eher auf die CML-Erkrankung selbst als auf die TKI-Therapie zurückzuführen ist.

In der deutschen CML-IV-Studie betrug das Follow-up durchschnittlich 67,5 Monate. Hier betrug die durchschnittliche Zeit von CML-ED bis zur Diagnose eines Zweitmalignom 2,4 Jahre (28,8 Monate). (118) Auch dieser Zeitraum ist eher klein und möglicherweise die Zeitspanne zu kurz, als dass man schon Zweitmalignome aufgrund der TKI-Therapie erwarten könnte. Diese Studie unterstützt daher die Hypothese von Kumar et al., dass ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko auf die CML selbst zurückzuführen sei.

Mit einem medianen Follow-up von 89 Monaten ist der Beobachtungszeitraum in dieser Studie länger als in den anderen Studien. Dieser längerer Beobachtungszeitraum sowie das höhere Alter der Patienten mit Zweitmalignom könnte die erhöhte Zahl von Zweitmalignomen nach längerer CML-Dauer und TKI-Therapie erklären. Da in den größeren Studien die meisten Zweitmalignome in den ersten Jahren nach CML-Diagnose auftraten, ist es sehr wahrscheinlich, dass in dieser Studie der größte Teil der Zweitmalignome erfasst werden konnten.

5. Schlussfolgerung

Seit der Einführung von TKI stellen diese die hauptsächliche Therapie von CML-Patienten mit einer BCR-ABL-Mutation dar. Diese Therapie wird aktuell lebenslang empfohlen und die Lebenserwartung der Patienten gleicht der Normalbevölkerung. Aufgrund der daraus folgenden langen Einnahmedauer von TKI, sind Forschung und Bewusstsein über mögliche Spätkomplikationen durch die Therapie unerlässlich. Ziel dieser Studie war es, das Risiko zwischen der Einnahme von TKI und dem Auftreten von Zweitmalignomen als Spätkomplikation zu untersuchen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine Vergleichsgruppe mit ähnlichem Lebensstil gewählt. Außerdem lag ein besonderes Augenmerk auf der Erfassung von kolorektalen Karzinomen als Zweitmalignom und es erfolgte erstmals eine direkte Erfragung von Risikofaktoren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen für CML-Patienten unter TKI-Therapie kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Zweitmalignomen. Ebenso besteht kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von kolorektalen Karzinomen als Zweitmalignom. Die Erhebung von Lebensstil und Risikofaktoren erlaubte einen adäquaten Vergleich der Gruppen, um andere Ursachen als die TKI-Therapie, für mögliche signifikante Ergebnisse auszuschließen. Es gab sowohl bei Geschlecht, Mehrheit der Vorerkrankungen, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum, Ernährung, Bewegung und familiärer Vorbelastung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen als auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Zweitmalignom-Patienten und nicht-Zweitmalignom-Patienten innerhalb der CML-Gruppe. In der CML-Gruppe fand sich eine Häufung von abdominellen Schmerzen und Stuhlregelmäßigkeiten, die mit großer Wahrscheinlichkeit eher als Nebenwirkungen der TKI-Therapie gewertet werden können als Risikofaktoren für die Entwicklung kolorektaler Karzinome.

Insgesamt entwickelten 4 von 91 CML-Patienten Zweitmalignome. Diese Patienten hatten im Vergleich zum Rest der CML-Gruppe ein erhöhtes Alter bei CML-Erstdiagnose, eine längere CML-Dauer sowie TKI-Einnahmedauer. Dies könnte sowohl auf einen Zusammenhang zwischen Zweitmalignomen und Alter, CML oder TKI hindeuten, jedoch sind statistisch verwertbare Aussagen bei dieser geringen Fallzahl nicht möglich.

Die bisherige Forschung zu Zweitmalignomen durch TKI mit größeren Fallzahlen zeigt unterschiedliche Ergebnisse.

Für eine bessere Aussagekraft bedarf es größeren, prospektiven Studien mit Erhebung von spezifischen Risikofaktoren für Zweitmalignome, um bei signifikanten Ergebnissen eine Kausalität mit der TKI-Therapie sicherzustellen. Darüber hinaus wäre eine Untersuchung zum Zusammenhang zwischen TKI-Einnahmedauer und dem Auftreten von Zweitmalignomen interessant. Denn obwohl Studien vermuten lassen, dass ein Absetzen der TKI-Therapie unter Beibehaltung einer CMR möglich ist, erhalten momentan die meisten Patienten weiterhin eine lebenslange Therapie.

Literaturverzeichnis

1. Zhou H, Xu R. Leukemia stem cells: The root of chronic myeloid leukemia. *Protein and cell*. 2015;6(6):403–412.
2. Bedi A, Zehnbauser BA, Collector MI, Barber JP, Zicha MS, Sharkis SJ, Jones RJ. BCR-ABL gene rearrangement and expression of primitive hematopoietic progenitors in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1993;81:1898–2902.
3. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice and Research Haematology*. 2009;22:295–302.
4. Huang X, Cortes JE, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123–3127.
5. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016.
6. Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948-2004. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162710.
7. Gudzenko N, Hatch M, Bazyka D, Dyagil I, Reiss RF, Brenner A, Chumak V, Babkina N, Zablotska LB, Mabuchi K. Non-radiation risk factors for leukemia: A case-control study among chornobyl cleanup workers in Ukraine. *Environmental Research*. 2015;142:72–76.
8. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2016;91(2):252–265.
9. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132:1497.
10. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290–293.
11. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, Spurr NK, Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR. A cellular oncogene is

- translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300(5894):765–767.
12. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93–9.
 13. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte OW. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079–1082.
 14. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247(4944):824–830.
 15. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343–3356.
 16. Shaoguang L, Ilaria RL, Million RP, Daley GQ, Van Etten RA. The P190, P210, and P230 Forms of the BCR/ABL Oncogene Induce a Similar Chronic Myeloid Leukemia-like Syndrome in Mice but Have Different Lymphoid Leukemogenic Activity. *The Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(9):1399–1412.
 17. Winkelmann T. Das Philadelphia Chromosom. 2020.
 18. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, Queisser W, Löffler H, Hochhaus A, Heinze B. Randomized Comparison of Interferon- α With Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood*. 1994;84(12):4064–4077.
 19. Hochhaus A. Chronische myeloproliferative Neoplasien (CMPN): In: Possinger K, Regierer AC, eds. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 3rd ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2015:26.
 20. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians. *Korean J Fam Med*. 2015;36(5):197–202.
 21. Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*;1990(340):1330–1340.
 22. Burchert A, Neubauer A. Chronische myeloische Leukämie. Diagnostik, Therapie und Zukunftsstrategie. *Internist*. 2011;52(3):283-296.

23. Eliacik E, Isik A, Aydin C, Uner A, Aksu S, Sayinalp N, Demiroglu H, Goker H, Buyukasik Y, Ozcebe O, Haznedaroglu IC. Bone marrow fibrosis may be an effective independent predictor of the 'TKI drug response level' in chronic myeloid leukemia. *Hematology*. 2015;20(7):392–396.
24. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(1):11–15.
25. Schoch C, Schnittger S, Bursch S, Gerstner D, Hochhaus A, Berger U, Hehlmann R, Hiddemann W, Haferlach T. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: A study on 350 cases. *Leukemia*. 2002;16(1):53–59.
26. Soverini S, de Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL1 Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(1):120-128.
27. Soverini S, de Benedittis C, Machova Polakova K, Brouckova A, Horner D, Iacono M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Papayannidis C, Iacobucci I, Venturi C, Bochicchio MT, Klamova H, Cattina F, Russo D, Bresciani P, Binotto G, Giannini B, Kohlmann A, Haferlach T, Roller A, Rosti G, Cavo M, Baccarani M, Martinelli G. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood*. 2013;122(9):1634–1648.
28. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, Pane F, Müller MC, Ernst T, Rosti G, Porkka K, Baccarani M, Cross NCP, Martinelli G. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208–1215.
29. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederweiser D, Silver R, Hehlmann R.. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809–1820.

30. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, Merx K, Schwindel U, Schoch C, Hehlmann R, Hochhaus A. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: A 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659–1669.
31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
32. Pffirmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol*. 2015;94(2):209-218.
33. Sokal JE, Cox EB BM, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–799.
34. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, 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*. 1998;90(11):850–858.
35. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pffirmann M, Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686–692.
36. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A, Hellmann A, Prejzer W, Steegmann JL, Mayer J, Indrak K, Colita A, Rosti G, Pffirmann M. The EUTOS prognostic score: Review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013;27(10):2016–2022.
37. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann VS, Castagnetti F, Hasford J, Hehlmann R, Simonsson B. Prognosis of

- long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48–56.
38. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Straussele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
 39. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1983;62(3):689–692.
 40. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Long-Term Follow-Up of the Italian Trial of Interferon- α Versus Conventional Chemotherapy in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 1998;92(5):1541–1518.
 41. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, Bouabdallah R, Guyotat D, Cheron N, Nicolini F, Abgrall JF, Tanzer J. Interferon Alfa-2b Combined with Cytarabine versus Interferon Alone in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med*. 1997;337(4):223–229.
 42. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, Goldman JM, Guilhot F, Kantarjian HM, Lichtin AE, Talpaz M, Tura S. An Evidence-Based Analysis of the Effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon, and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94:1517–1536.
 43. Steegmann JL, Requena MJ, Martín-Regueira P, De La Cámara R, Rodrigues Salvanés F, Fernández Ranada JM. High incidence of autoimmune alterations in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon- α . *Am J Hematol*. 2003;72(3):170–176.
 44. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002;100(7):2374–2386.

45. Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplantation*. 1998;21:1–7.
46. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, Carreras E, Devergie A, Guglielmi C, Kolb HJ, Niederwieser D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results: An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006;91:513–521.
47. Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: Striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):79–91.
48. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nature Medicine*. 1996;2:561–566.
49. Gambacorti-Passerini C, Le Coutre P, Mologni L, Fanelli M, Bertazzoli C, Marchesi E, Di Nicola M, Biondi A, Corneo GM, Belotti D, Pogliani E, Lydon NB. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis*. 1997;23(3):380–394.
50. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, 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. *N Engl J Med*. 2001;345(3):232.
51. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, Talpaz M, Guilhot F, Deininger MWN, Fischer T, O'Brien SG, Stone RM, Gambacorti-Passerini CB, Russell NH, Reiffers JJ, Shea TC, Chapuis B, Coutre S, Tura S, Morra E, Larson RA, Saven A, Peschel C, Gratwohl A, Mandelli F, Ben-Am M, Gathmann I, Capdeville R, Paquette RL, Druker BJ . Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002;99(10):3530–3539.
52. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL,

- Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994–1004.
53. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, Björeman M, Flogegård M, Koskenvesa P, Lindblom A, Malm C, Mustjoki S, Myhr-Eriksson K, Ohm L, Räsänen A, Sinisalo M, Sjölander A, Strömberg U, Bjerrum OW, Ehrencrona H, Gruber F, Kairisto V, Olsson K, Sandin F, Nagler A, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Porkka K; Nordic CML Study Group. Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(12):3228–3235.
 54. Nicolini FE, Etienne G, Dubruille V, Roy L, Huguet F, Legros L, Giraudier S, Coiteux V, Guerci-Bresler A, Lenain P, Cony-Makhoul P, Gardembas M, Hermet E, Rousselot P, Amé S, Gagnieu MC, Pivot C, Hayette S, Maguer-Satta V, Etienne M, Dulucq S, Rea D, Mahon FX. Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (NiloPeg): A multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. *The Lancet Haematology*. 2015;2(1):e37-e46.
 55. Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94(2):149-158.
 56. Okuda K, Weisberg E, Gilliland DG, Griffin JD. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood*. 2001;97(8):2440–2448.
 57. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: An overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014007.
 58. Deininger MWN, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev*. 2003;55(3):401–423.
 59. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Imatinib mesilate for treatment of chronic myeloid leukaemia, 2015. (Accessed March 3rd, 2018 at

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000052.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)

60. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Conversion of Imatinib Mesylate (STI571; Gleevec) Tablets from Accelerated Approval to Full Approval. *Clin Cancer Res.* 2005;11:12–19.
61. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, Hanfstein B, Proetel U, Fabarius A, Krause SW, Rinaldetti S, Dengler J, Falge C, Oppliger-Leibundgut E, Burchert A, Neubauer A, Kanz L, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Scheid C, Pffirmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: Data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* 2015;29(5):1123–1132.
62. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, Wilson BA, Heller G, Sauter NP. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2006–2013.
63. Jayson GC, Parker GJM, Mullamitha S, Valle JW, Saunders M, Broughton L, Lawrance J, Carrington B, Roberts C, Issa B, Buckley DL, Cheung S, Davies K, Watson Y, Zinkewich-Péotti K, Rolfe L, Jackson A. Blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta by CDP860, a humanized, PEGylated di-Fab', leads to fluid accumulation and is associated with increased tumor vascularized volume. *Journal of clinical oncology.* 2005;23(5):973–981.
64. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23(10):1698–1707.
65. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251–2259.
66. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26(10):2197–2203.

67. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–1054.
68. Takahashi N, Miura M, Kuroki J, Mitani K, Kitabayashi A, Sasaki O, Kimura H, Imai K, Tsukamoto N, Noji H, Kondo T, Motegi M, Kato Y, Mita M, Saito H, Yoshida C, Torimoto Y, Kimura T, Wano Y, Nomura J, Yamamoto S, Mayama K, Honma R, Sugawara T, Sato S, Shinagawa A, Abumiya M, Niioka T, Harigae H, Sawada K. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res*. 2014;2(1):2–6.
69. Giles FJ, Rosti G, Beris P, Clark RE, le Coutre P, Mahon FX, Steegmann JL, Valent P, Saglio G. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: The ENESTnd study. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(6):665–673.
70. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;32(24):2260–2270.
71. Junker A. Dasatinib überwindet Resistenzen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(19):1330.
72. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, Mohamed H, Healey D, Kantarjian H, Hochhaus A, Saglio G. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869–874.
73. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian H, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2340.

74. Puttini M, Coluccia AML, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, Ahmed S, Redaelli S, Piazza R, Magistrone V, Andreoni F, Scapozza L, Formelli F, Gambacorti-Passerini C. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Research*. 2006;66(23):11314–11322.
75. Yilmaz M, Jabbour E. Tyrosine Kinase Inhibitors Early in the Disease Course: Lessons From Chronic Myelogenous Leukemia. *Semin Oncol*. 2015;42(6):876–886.
76. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567–4576.
77. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian H, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486–3492.
78. Cortes, J.E., Gambacorti-Passerini, C., Deininger, M.W. Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Crescenzo R, Mamolo C, Reisman A, Hochhaus A, Brümmendorf TH. Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;(145):1589–1599.
79. Hill BG, Kota VK, Khoury HJ. Bosutinib: A third generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(7):765–770.
80. FDA grants accelerated approval to bosutinib for treatment of newly diagnosed PH+ CML, 2017. (Accessed April 5th at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-bosutinib-treatment-newly-diagnosed-ph-cml>)
81. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillié L, Pavlov D, Gogat K, Countouriotis AM, 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. *Br J Haematol*. 2015;168(1):69–81.
82. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, Brümmendorf TH, Mauro MJ, Matczak E, Pavlov D, Aguiar JM, Fly KD, Dimitrov S, Leip E, Shapiro M, Lipton JH, Durand JB, Gambacorti-Passerini C. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016;91(6):606–616.
 83. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, Pavlov D, Gogat Marchant K, Duvillié L, Khattry N, Kantarjian HM, Brümmendorf TH. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947–953.
 84. Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, Piazza R. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *Am J Hematol*. 2016;91(1):67–75.
 85. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, Adrian LT, Zhou T, Huang WS, Xu Q, Metcalf CA 3rd, Tyner JW, Loriaux MM, Corbin AS, Wardwell S, Ning Y, Keats JA, Wang Y, Sundaramoorthi R, Thomas M, Zhou D, Snodgrass J, Commodore L, Sawyer TK, Dalgarno DC, Deininger MW, Druker BJ, Clackson T. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401–412.
 86. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Narasimhan NI, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MWN, Talpaz M. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075–2088.
 87. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783–1796.

88. Sanford DS, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Cortes J, Ravandi F. The role of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(4):365–373.
89. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, Apperley JF, Hughes T, Niederwieser D, Mauro MJ, Chuah C, Hochhaus A, Martinelli G, DerSarkissian M, Duh MS, McGarry LJ, Kantarjian HM, Cortes JE. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer.* 2017;123(15):2875–2880.
90. Jain P, Kantarjian H, Jabbour E, Gonzalez GN, Borthakur G, Pemmaraju N, Daver N, Gachimova E, Ferrajoli A, Kornblau S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *The Lancet Haematology.* 2015;2(9):e376-e383.
91. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, Etienne G, Nicolini FE, le Coutre P, Clark RE, Stenke L, Andorsky D, Oehler V, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Baccarani M, Cortes JE, Guilhot F, Hochhaus A, Hughes T, Kantarjian HM, Shah NP, Talpaz M, Deininger MW; EPIC investigators. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(5):612–621.
92. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M, Haluska FG. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016;48:84–91.
93. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C, Nagler A, Della Casa CM, Morra E, Abruzzese E, D'Emilio A, Stagno F, le Coutre P, Hurtado-Monroy R, Santini V, Martino B, Pane F, Piccin A, Giraldo P, Assouline S, Durosini MA, Leeksma O, Pogliani EM, Puttini M, Jang E, Reiffers J, Piazza R, Valsecchi MG, Kim DW. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(7):553–561.

94. Cross NCP, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172–2175.
95. Mahon F-X, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? *Clin Cancer Res*. 2014;20(2):310–322.
96. Breccia M, Diverio D, Pane F, Nanni M, Russo E, Biondo F, Frustaci A, Gentilini F, Alimena G. Discontinuation of imatinib therapy after achievement of complete molecular response in a Ph(+) CML patient treated while in long lasting complete cytogenetic remission (CCR) induced by interferon. *Leuk Res*. 2006;30(12):1577–1579.
97. Guastafierro S, Falcone U, Celentano M, Coppola M, Ferrara MG, Sica A. Is it possible to discontinue imatinib therapy in Chronic Myeloid Leukemia patients with undetectable BCR/ABL? A case report and a review of the literature. *Leuk Res*. 2009;33(8):1079–1081.
98. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, Usui N, Okamoto S, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, Yamamoto M, Teshima H, Motoji T, Tamaki T, Sawada K, Ohyashiki K. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(6):903–906.
99. Mahon FC, Réa D, Guilhot J, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1029–1035.
100. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen JJWM, Mayer J, Koskenvesa P, Panayiotidis P, Olsson-Strömberg U, Martinez-Lopez J, Rousselot P, Vestergaard H, Ehrencrona H, Kairisto V, Machová Poláková K, Müller MC, Mustjoki S, Berger MG, Fabarius A, Hofmann WK, Hochhaus A, Pffirmann M, Mahon FX; EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): A prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):747–757.

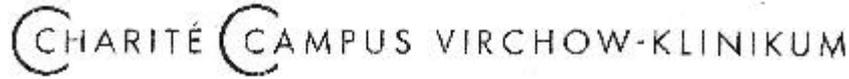
101. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23.
102. Caldemeyer L, Akard LP. Rationale and motivating factors for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(12):2739–2751.
103. Denis GV. Imatinib Mesylate (Gleevec®) and the Emergence of Chemotherapeutic Drug-Resistant Mutations. In: Kaufman HL, Wadler S, Antman K, eds. *Molecular Targeting in Oncology*. 1st ed. USA: Humana Press; 2008:545-557.
104. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):345–356.
105. Druker BJ. Imatinib as a Paradigm of Targeted Cancer Therapies. In: *The Biomedical & Life Sciences Collection*, 2007. (Accessed April 21st at <https://www.ibiology.org/human-disease/imatinib-paradigm-targeted-cancer-therapies/>)
106. Hughes TP, Ross DM, Melo JV. Challenges of treatment: tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia. In: Hughes TP, Ross DM, Melo JV, eds. *Handbook of Chronic Myeloid Leukemia*. 1st ed. Basel, Switzerland: Springer International Publishing; 2016:53-62.
107. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: A review article. *Radiat Oncol J*. 2018;36(2):85–94.
108. Liang F, Zhang S, Xue H, Chen Q. Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMC Cancer*. 2017;17(1):871.
109. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(16):3484–3494.
110. Varszegi D, Duga B, Melegh BI, Sumegi K, Kisfali P, Maasz A, Melegh B. Hodgkin disease therapy induced second malignancy susceptibility 6q21 functional variants in roma and hungarian population samples. *Pathol Oncol Res*. 2014;20(3):529–533.

111. Knight JA, Skol AD, Shinde A, Hastings D, Walgren RA, Shao J, Tennant TR, Banerjee M, Allan JM, Le Beau MM, Larson RA, Graubert TA, Cox NJ, Onel K. Genome-wide association study to identify novel loci associated with therapy-related myeloid leukemia susceptibility. *Blood*. 2009;113(22):5575–5582.
112. Krem MM, Press OW, Horwitz MS, Tidwell T. Mechanisms and clinical applications of chromosomal instability in lymphoid malignancy. *Br J Haematol*. 2015;171(1):13–28.
113. Sallmyr A, Fan J, Rassool FV. Genomic instability in myeloid malignancies: Increased reactive oxygen species (ROS), DNA double strand breaks (DSBs) and error-prone repair. *Cancer Lett*. 2008;270(1):1–9.
114. Ohyashiki K, Iwama H, Tauchi T, Shimamoto T, Hayashi S, Ando K, Kawakubo K, Ohyashiki JH. Telomere Dynamics and Genetic Instability in Disease Progression of Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;40(1-2):49–56.
115. Roy L, Guilhot J, Martineau G, Larchée R, Guilhot F. Unexpected occurrence of second malignancies in patients treated with interferon followed by imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2005;19(9):1689–1692.
116. Verma D, Kantarjian H, Strom SS, Rios MB, Jabbour E, Quintas-Cardama A, Verstovsek S, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*. 2011;118(16):4353–4358.
117. Gunnarsson N, Stenke L, Höglund M, Sandin F, Björkholm M, Dreimane A, Lambe M, Markevörn B, Olsson-Strömberg U, Richter J, Wadenvik H, Wallvik J, Sjölander A. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Br J Haematol*. 2015;169(5):683–688.
118. Miranda MB, Lauseker M, Kraus MP, Proetel U, Hanfstein B, Fabarius A, Baerlocher GM, Heim D, Hossfeld DK, Kolb HJ, Krause SW, Nerl C, Brümmendorf TH, Verbeek W, Fauser AA, Prümmer O, Neben K, Hess U, Mahlberg R, Plöger C, Flasshove M, Rendenbach B, Hofmann WK, Müller MC, Pffirmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R, Sauße S. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: Long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016;30(6):1255–1262.

119. Kumar V, Garg M, Chaudhary N, Chandra AB. An observational study on risk of secondary cancers in chronic myeloid leukemia patients in the TKI era in the United States. *PeerJ*. 2018;6e4342.
120. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbach HC, Sorensen HT. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: A Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(25):6515–6520.
121. Onkopedia Leitlinien: Kolonkarzinom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, 2018. (Accessed March 2nd 2020 at https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html)
122. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, Proetel U, Haferlach C, Schlegelberger B, Balleisen L, Hänel M, Pfirrmann M, Krause SW, Nerl C, Pralle H, Gratwohl A, Hossfeld DK, Hasford J, Hochhaus A, Saussele S. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(12):1634–1642.
123. Evans DGR, Burnell LD, Hopwood P, Howell A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. *British journal of Cancer*. 1993;(67):612–614.
124. Harwell TS, Dettori N, Flook BN, Priest L, Williamson DF, Helgerson SD, Gohdes D. Preventing Type 2 Diabetes: Perceptions about risk and prevention in a population-based sample of adults ≥ 45 years of age. *Diabetes Care*. 2001;24(11):2007–2008.
125. Montgomery GH, Erlich J, DiLorenzo T, Bovbjerg DH. Family and friends with disease. *Preventive Medicine*. 2003;37(3):242–249.
126. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2013/2014: Darm*. 11th ed. Berlin; 2017.
127. Bardou M, Barkun AN., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933–947.
128. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: Findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19–30.

129. Omran S, Barakat H, Muliira JK, McMillan S. Dietary and Lifestyle Risk Factors for Colorectal Cancer in Apparently Healthy Adults in Jordanian Hospitals. *J Cancer Educ.* 2017;32(3):447–453.
130. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958–1972.
131. Leufkens AM, van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, Gram IT, Weiderpass E, Dahm C, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Palli D, Grioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Herman S, Kaaks R, Steffen A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, van Gils CH, van Kranen H, Lund E, Dumeaux V, Engeset D, Rodríguez L, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Manjer J, Almquist M, van Guelpen B, Hallmans G, Khaw KT, Wareham N, Tsilidis KK, Straif K, Leon-Roux M, Vineis P, Norat T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):137–144.
132. Westmaas JL, Newton CC, Stevens VL, Flanders WD, Gapstur SM, Jacobs EJ. Does a Recent Cancer Diagnosis Predict Smoking Cessation? An Analysis from a Large Prospective US Cohort. *J Clin Oncol.* 2015;33(15):1647–52.
133. Altenhofen L (Im Auftrag des GKV-Spitzenverbands und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung). Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichtszeitraum 2014. 2nd ed. Berlin/Köln; 2016:12.
134. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: A population-based case-control study. *British journal of Cancer.* 2005;93(4):399–405.

Fragebogen



Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Campus Virchow-Klinikum, 13353 Berlin

Dr. PD Dr. med. Philippe Coutre,
Chemische Klinik,
Tel.: +49 30 78 55 550077
Fax: +49 30 78 450 521164
Philippe.coutre@charite.de

Fragebogen zum Risiko für kolorektale Neoplasien bei CML Patienten und Angehörigen

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin, sehr geehrte Angehörige,

bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) haben die therapeutischen Veränderungen der vergangenen 15 Jahre zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität geführt. Im Zeitalter der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Gleevec, Tasigna, Sprycel, Iclusig oder Bosulif) haben viele Patienten nun eine normale Lebenszeit mit fast normaler Lebensqualität gegenüber Patienten, die noch vor über 15 Jahren mit anderen Therapieformen behandelt wurden.

Vor diesem Hintergrund möchten wir untersuchen, ob bei Patienten mit CML ein verändertes Risiko für Darmkrebs besteht. Aus diesem Grunde bitten wir Sie um die Beantwortung der unten stehenden Fragen. Um eine adäquate Vergleichsgruppe zu haben, bitten wir Sie gleichzeitig die (fast) identischen Fragen von der Ihnen am nächsten stehenden Person (Ehegatte, Lebenspartner o.ä.) ausfüllen zu lassen.

Selbstverständlich werden Ihre Daten vertraulich behandelt und in anonymisierter Form ausgewertet.

Mit herzlichem Dank,

Dr. PD Dr. med. Philippe Coutre & Dr. med. Michaela Schwarz

Patientenetikett:

Datum:

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin | Telefon +49 30 450 30 | www.charite.de
Bachstr. 179 | 10119 Berlin | Telefon +49 30 263 71 000

1. Allgemeine Fragen (nur vom Patienten auszufüllen)	Antworten (Bitte die zutreffenden Antworten einkreisen)
Name, Vorname	
Geburtstag (TT.MM.JJJJ)	
Heutiges Alter (in Jahren)	
Gewicht (in kg)	
Größe (in cm)	
Geschlecht (m / w)	
Haben Sie eine der rechts aufgeführten Erkrankungen?	<ul style="list-style-type: none">• Bluthochdruck• Diabetes mellitus (Erhöhter Blutzucker)• Atherosklerose (Arterienverkalkung)• Koronare Herzerkrankung bzw schon einmal einen Herzinfarkt gehabt• Krebserkrankung
Nehmen Sie, abgesehen von Ihren CML Medikamenten, andere Medikamente ein?	<ul style="list-style-type: none">• Nein• Ja Weiche:

2. Fragen zur CML (nur vom Patienten auszufüllen)	Antworten (Bitte die zutreffenden Antworten einkreisen)
Wann wurde bei Ihnen die Diagnose CML gestellt (TT.MM.JJJJ)?	
In welchem Krankheitsstadium waren Sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose?	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Phase • Akzelerierte Phase <li style="padding-left: 20px;">Blastenkrise?
Haben Sie wegen der CML jemals eines der rechts genannten Medikamente erhalten?	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea (Litalir, Syrea) <li style="padding-left: 20px;">Interferon-alpha
Welche Medikamente (Tyrosinkinaseinhibitoren) haben Sie wegen der CML bisher eingenommen?	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib (Glivec) <li style="padding-left: 20px;">Beginn: Ende: • Nilotinib (Tasigna) <li style="padding-left: 20px;">Beginn: Ende: • Dasatinib (Sprycel) <li style="padding-left: 20px;">Beginn: Ende: • Bosutinib (Bosulif) <li style="padding-left: 20px;">Beginn: Ende: • Ponatinib (Iclusig) <li style="padding-left: 40px;">Beginn: Ende:
Welche Toxizitäten haben Sie unter den einzelnen Medikamenten erlebt?	

3. Fragen zum Risiko einer kolorektalen Neoplasie (nur vom Patienten auszufüllen)	Antworten (Bitte die zutreffenden Antworten einkreisen)
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit die Diagnose Dickdarmkrebs gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Wann: • Nein:
Falls Sie die letzte Frage mit „ja“ beantwortet haben: Wurde - zusätzlich zur Diagnose „Darmkrebs“ eine familiäre Häufung von Darmkrebserkrankungen festgestellt?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Wann: • Nein:
Ist in Ihrer Familie eine Häufung von Darmkrebsfällen bekannt (mehr als 3 betroffene Familienmitglieder in mindestens 2 aufeinanderfolgender Generationen)?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Wie viele Personen waren betroffen? • Nein:
Ist in Ihrer Familie eine Häufung anderer Krebserkrankungen bekannt (mehr als 3 betroffene Familienmitglieder in mindestens 2 aufeinanderfolgender Generationen)?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Welche Art von Tumorerkrankung: Wie viele Personen waren betroffen? • Nein:
Falls Sie eine der beiden letzten Fragen mit „ja“ beantwortet haben: war einer der betroffenen Familienmitglieder bei Diagnosestellung der Krebserkrankung jünger als 50 Jahre alt?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit die Diagnose einer oder mehrerer gutartiger Wucherungen im Bereich des Dickdarms („Adenom“, „Polyp“) gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Wann: • Nein:
Falls Sie die letzte Frage mit „ja“ beantwortet haben: wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Familienangehörigen ersten Grades die Diagnose einer „Familiären adenomatösen coli“ (FAP), einer attenuierten familiären adenomatösen Polyposis (AAPC) oder eines anderen Polyposis-Syndroms gestellt?	<ul style="list-style-type: none"> • Entfällt • Ja: Wann:
Leiden Sie an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: seit Wann: • Nein:
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit - abgesehen von der CML - die Diagnose einer Geschwulsterkrankung oder eines Tumors gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: Wann: • Welche Diagnose? • Nein:
Zu welcher rechts aufgeführten Gruppe zählen Sie sich?	<ul style="list-style-type: none"> • Raucher: • Ex-Raucher: • Niemals geraucht:
Wie beurteilen Sie Ihren Alkoholkonsum?	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinenz • Gelegentlich • Regelmässig
Wie beurteilen Sie Ihre Ernährung?	<ul style="list-style-type: none"> • Ballaststoffarm • Fettreich • Hoher Anteil an rotem Fleisch und Wurstwaren

Eingefügt CML-Kolorektales Karzinom

	<ul style="list-style-type: none"> • Geringer Anteil an Gemüse • Keine der oben genannten
Wie beurteilen Sie Ihren Lebensstil?	<ul style="list-style-type: none"> • Bewegungsreich • Bewegungsmangel
Nehmen Sie regelmässig (täglich) ASS (Aspirin) ein?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja seit ___ Jahren • Nein
Haben Sie in der Vergangenheit Vorsorgeuntersuchungen zum Dickdarmkrebs durchführen lassen?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Welche?:
Ist bei Ihnen jemals eine Darmspiegelung (Koloskopie) durchgeführt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Datum: Ergebnis:
Ist bei Ihnen jemals eine Stuhluntersuchung auf Blut durchgeführt worden (Hämoccult-Test)?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Datum: Ergebnis:
Haben Sie Stuhlnormregelmässigkeiten?	<ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung • Durchfall • Keines von beiden
Haben Sie gelegentlich Schmerzen im Bereich des Bauches?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Welche:
Ist bei Ihnen innerhalb der letzten 5 Jahre eine der rechts aufgeführten Untersuchungen durchgeführt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschalluntersuchung des Bauches • Computertomographie oder MRT des Bauches • Röntgenuntersuchung der Lunge Ergebnis:

Mit der anonymisierten Auswertung dieser Daten bin ich einverstanden.

Datum:

Gez.:

Fragebogen CMH: Kollokation Karzinom

4. Allgemeine Fragen (nur vom Ehepartner, Lebenspartner o.ä. auszufüllen)	Antworten (Bitte die zutreffenden Antworten einkreisen)
Name, Vorname	
Geburtstag (TT.MM.JJJJ)	
Heutiges Alter (in Jahren)	
Gewicht (in kg)	
Größe (in cm)	
Geschlecht (m / w)	
In welchem Verhältnis stehen Sie zu dem o.g. Patienten (Ehepartner, Lebenspartner etc...)	
Haben Sie eine der rechts aufgeführten Erkrankungen?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bluthochdruck ▪ Diabetes mellitus (Erhöhter Blutzucker) ▪ Arteriosklerose (Arterienverkalkung) ▪ Koronare Herzkrankung bzw schon einmal einen Herzinfarkt gehabt ▪ Krebserkrankung
Nehmen Sie, abgesehen von Ihren CML Medikamenten, andere Medikamente ein?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja <p>Welche:</p>

5. Fragen zum Risiko einer kolorektalen Neoplasie (nur vom Ehepartner, Lebenspartner o.ä. auszufüllen)	Antworten (Bitte die zutreffenden Antworten einkreisen)
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit die Diagnose Dickdarmkrebs gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Wann: <input type="checkbox"/> Nein:
Falls Sie die letzte Frage mit „ja“ beantwortet haben: Wurde - zusätzlich zur Diagnose „Darmkrebs“ eine familiäre Häufung von Darmkrebserkrankungen festgestellt?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Wann: <input type="checkbox"/> Nein:
Ist in Ihrer Familie eine Häufung von Darmkrebsfällen bekannt (mehr als 3 betroffene Familienmitglieder in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen)?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Wie viele Personen waren betroffen? <input type="checkbox"/> Nein:
Ist in Ihrer Familie eine Häufung anderer Krebserkrankungen bekannt (mehr als 3 betroffene Familienmitglieder in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen)?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Welche Art von Tumorerkrankung: Wie viele Personen waren betroffen? <input type="checkbox"/> Nein:
Falls Sie eine der beiden letzten Fragen mit „ja“ beantwortet haben: war einer der betroffenen Familienmitglieder bei Diagnosestellung der Krebserkrankung jünger als 50 Jahre alt?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit die Diagnose einer oder mehrerer gutartiger Wucherungen im Bereich des Dickdarms („Adenom“, „Polyp“) gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Wann: <input type="checkbox"/> Nein:
Falls Sie die letzte Frage mit „ja“ beantwortet haben: wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Familienangehörigen ersten Grades die Diagnose einer „Familiären adenomatosis coli“ (FAP), einer attenuierten familiären adenomatösen Polyposis (AAPC) oder eines anderen Polyposis Syndroms gestellt?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> entfällt <input type="checkbox"/> Ja: Wann:
Leiden Sie an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: seit Wann: <input type="checkbox"/> Nein:
Ist bei Ihnen in der Vergangenheit - abgesehen von der CML- die Diagnose einer Geschwulsterkrankung oder eines Tumors gestellt worden?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ja: Welche Diagnose? Wann: <input type="checkbox"/> Nein:
Zu welcher rechts aufgeführten Gruppe zählen Sie sich?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Raucher: <input type="checkbox"/> Ex-Raucher: <input type="checkbox"/> Niemals geraucht:
Wie beurteilen Sie Ihren Alkoholkonsum?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Abstinenz <input type="checkbox"/> Gelegentlich <input type="checkbox"/> Regelmässig
Wie beurteilen Sie Ihre Ernährung?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ballaststoffarm <input type="checkbox"/> Fettreich

	<ul style="list-style-type: none"> • Hoher Anteil an rotem Fleisch und Wurstwaren • Geringer Anteil an Gemüse • Keine der oben genannten
Wie beurteilen Sie Ihren Lebensstil?	<ul style="list-style-type: none"> • Bewegungsreich • Bewegungsmangel
Nehmen Sie regelmässig (täglich) ASS (Aspirin) ein?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja seit ___ Jahren • Nein
Haben Sie in der Vergangenheit Vorsorgeuntersuchungen zum Dickdarmkrebs durchführen lassen?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Welche?:
Ist bei Ihnen jemals eine Darmspiegelung (Koloskopie) durchgeführt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Datum: Ergebnis:
Ist bei Ihnen jemals eine Stuhluntersuchung auf Blut durchgeführt worden (Hämoccult-Test)?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Datum: Ergebnis:
Haben Sie Stuhlnunregelmässigkeiten?	<ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung • Durchfall • Keines von beiden
Haben Sie gelegentlich Schmerzen im Bereich des Bauches?	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja Welche:
Ist bei Ihnen innerhalb der letzten 5 Jahre eine der rechts aufgeführten Untersuchungen durchgeführt worden?	<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschalluntersuchung des Bauches • Computertomographie oder MRT des Bauches • Röntgenuntersuchung der Lunge Ergebnis:

Mit der anonymisierten Auswertung dieser Daten bin ich einverstanden.

Datum.:

Gez.:

Ergebnis CMI: Kolorektales Karzinom:

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nina Winkelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kolorektale Karzinome und Zweitmalignome bei Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämieunter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie“ („Colorectal cancer and other secondary malignancies in patients with Chronic Myeloid Leukemia and Tyrosine Kinase Inhibitor therapy“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 03.10.2020

Nina Winkelmann

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Hr. Prof. Dr. le Coutre für die Überlassung des spannenden Themas, die kompetente Betreuung und den wertvollen Rat während der Entstehungsphase der Doktorarbeit. Meinem Zweitbetreuer Dr. med. Theo Kim und Fr. Herrmann aus dem Institut für Biometrie danke ich für die kompetente und geduldige Beratung zur statistischen Auswertung. Bei Frau Dr. Schwarz und Fr. Grille bedanke ich mich für die Miterstellung sowie Verteilung der Fragebögen.

Den Patienten und ihren Angehörigen danke Ich für die Bereitschaft und Zeit zum Ausfüllen des Fragebogens.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern sowie meinem Freund Conor, die mich während der gesamten Zeit des Studiums unterstützt haben. Durch eure liebevollen Worte in langen Gesprächen, Motivation und Rückhalt in schwierigen Zeiten seid ihr mitverantwortlich für das schlussendliche Gelingen dieser Arbeit.