

# Systematisches Review prognostischer Modelle zur chronischen lymphatischen Leukämie - Methoden und Herausforderungen (vorläufige Ergebnisse)



N. Kreuzberger<sup>1</sup>, M. Trivella<sup>2</sup>, L. J. Estcourt<sup>3</sup>, A. Aldin<sup>1</sup>, L. Umlauff<sup>1</sup>, R. Wolff<sup>4</sup>, J. Damen<sup>5</sup>, I. Monsef<sup>1</sup>, K.A. Kreuzer<sup>1</sup>, G. Collins<sup>6</sup>, N. Skoetz<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department I of Internal Medicine, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, Germany
- <sup>2</sup> Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK
- <sup>3</sup> Haematology/Transfusion Medicine, NHS Blood and Transplant, Oxford, UK
- <sup>4</sup> Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, UK
- <sup>5</sup> Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands
- <sup>6</sup> Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

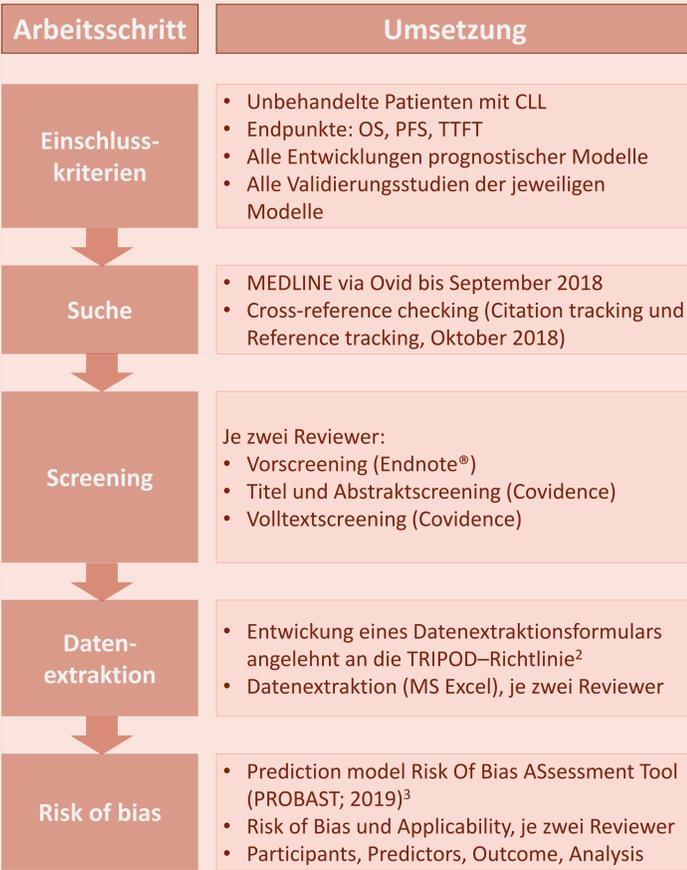
## Hintergrund

- Starkes Interesse an der Identifizierung von Risikogruppen
- Wachsende Anzahl prognostischer Modelle für **eine** Erkrankung
- Die Vorhersagekraft, Generalisierbarkeit und dementsprechend die Anwendbarkeit der verschiedenen Modelle oft unklar
- Entwicklung neuer Methoden innerhalb von Cochrane, um Studien zu prognostischen Modellen systematisch zusammenzufassen

<b>P</b>	Population	Unbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
<b>I</b>	Index model(s)	Alle prognostischen Modelle zur CLL und ihre jeweiligen Validierungsstudien
<b>C</b>	Comparator	Ggf. Vergleich der verschiedenen Modelle
<b>O</b>	Outcome(s)	Gesamtüberleben (overall survival, OS) Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) Zeit bis zur ersten Behandlung (time to first treatment, TTFT)
<b>T</b>	Timing	Vorhersage zur Zeit der Diagnose, Zeit des Endpunktes nicht vordefiniert
<b>S</b>	Setting	Nicht eingeschränkt

**Ziel dieses systematischen Reviews:**  
Identifizierung und Bewertung aller Prognosemodelle und deren Validierungsstudien, die das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben sowie die Zeit bis zur ersten Behandlung in zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) vorhersagen<sup>1</sup>.

## Methoden



## Ergebnisse

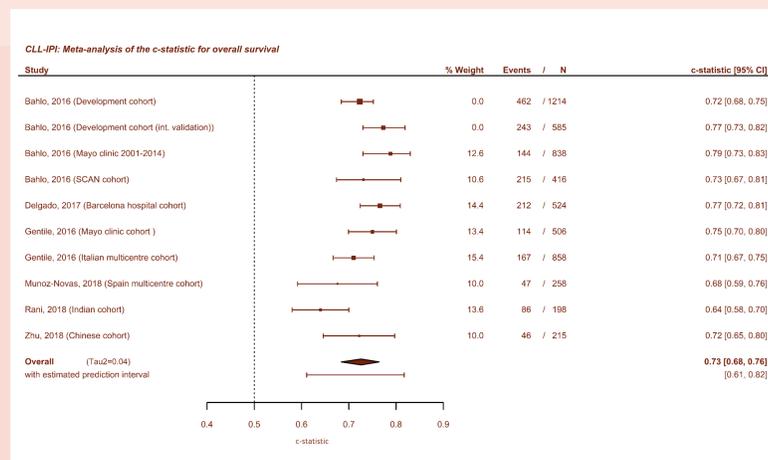


## Zusammenfassung der Ergebnisse und Metaanalyse

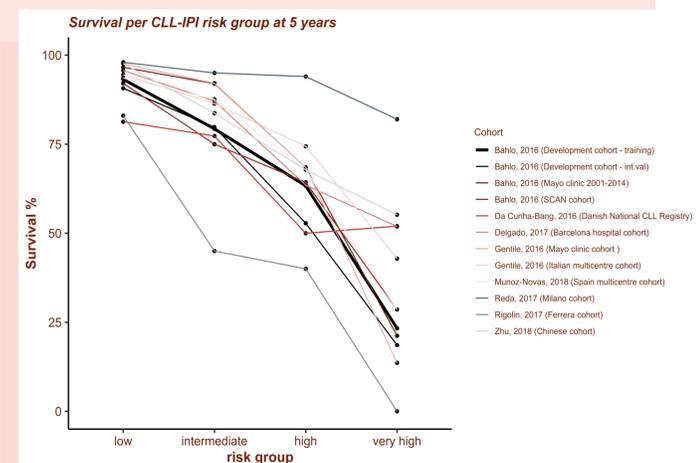
- 9 Modelle mit mindestens einer externen Validierung identifiziert
- 3 davon mit ausreichend Daten für das Poolen des Concordance Indexes (C-Statistik)
- Modelle: CLL-IPi<sup>4</sup>, MDACC 2007 Score<sup>5</sup>, Barcelona-Brno Modell<sup>6</sup>
- Kalibrierung konnte aufgrund mangelnder Berichterstattung nicht metaanalysiert werden
- stattdessen haben wir das Gesamtüberleben per Risikogruppe zusammengefasst.

Modell	Anzahl Faktoren	Anzahl Validierungen	Gepoolte C-Statistik
CLL-IPi	5	8	0.73 (0.68 – 0.76)
Barcelona-Brno	2	4	0.64 (0.60 – 0.67)
MDACC 2007 Score	6	6	0.67 (0.61 – 0.72)

### International prognostic index for CLL (CLL-IPi):



Graph 1: Die ersten zwei Spalten repräsentieren die C-Statistik des Modells berechnet für die Entwicklungsstudie des CLL-IPi. Die acht externen Validierungsstudien wurden metaanalysiert. Das Prädiktionsintervall, eine Spanne für die vorhergesagte Vorhersageleistung in einer weiteren unabhängigen Kohorte, ist relativ groß (0.61 – 0.82) und deutet auf Heterogenität zwischen den Studien hin.



CLL-IPi Risikogruppe	Gesamtüberleben nach 5 Jahren (Konfidenzintervall)
Low	93.4 % (90.0 % - 95.8 %)
Intermediate	84.4 % (76.8 % - 89.8 %)
High	64.9 % (56.9 % - 72.7 %)
Very high	32.4 % (20.2 % - 47.5 %)

**Referenzen**  
<sup>1</sup> Skoetz N, Trivella M, Kreuzer KA, Collins G, Köhler N, Wolff R, Moons K, Estcourt LJ. Prognostic models for chronic lymphocytic leukaemia: an exemplar systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 1: CD012022. DOI: 10.1002/14651858.CD012022.  
<sup>2</sup> Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG, on behalf of the TRIPOD Group. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2015; 162: 55-63.  
<sup>3</sup> Wolff RF, Moons KG, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):972-980. doi: 10.7326/M17-1376  
<sup>4</sup> International C. L. L. I. P. I. working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPi): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 2016;17(6):779-90.  
<sup>5</sup> Delgado J, Doucek M, Baumann T, Kotaskova J, Molica S, Mozas P, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: a prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPi. *American Journal of Hematology* 2017;92(4):375-80.  
<sup>6</sup> Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(11):4679-85.