

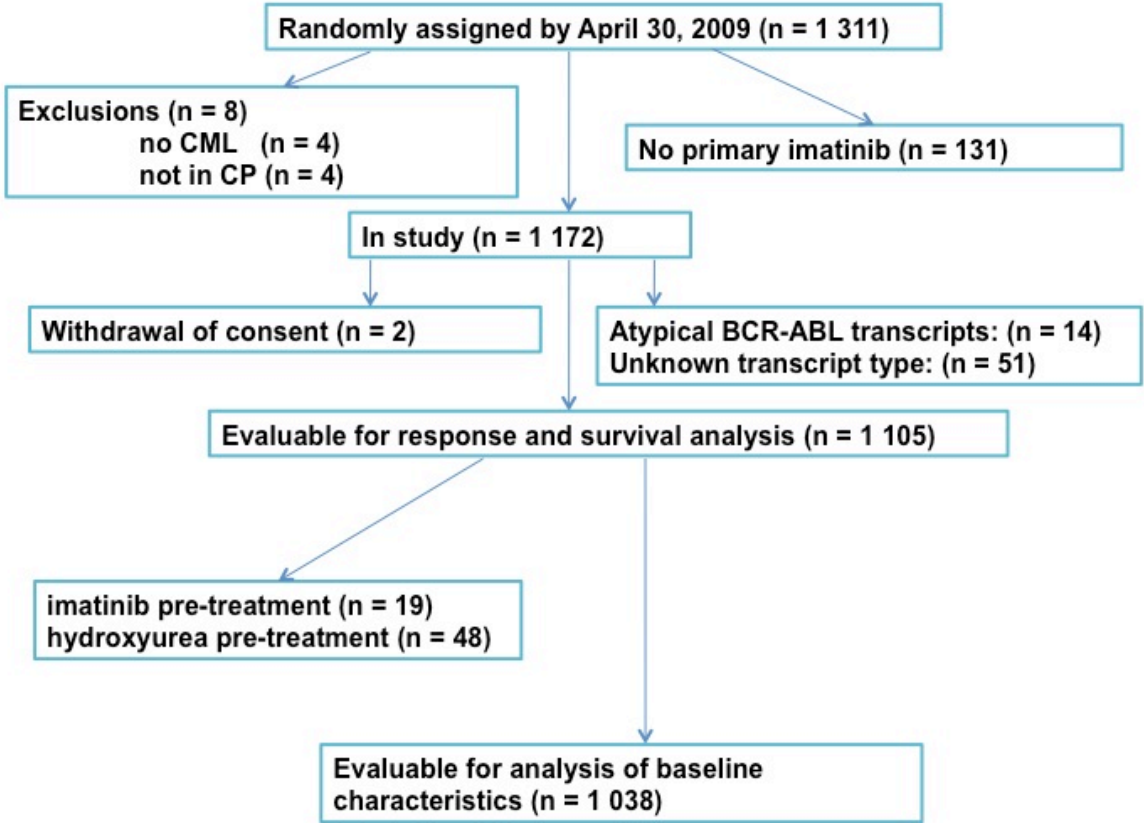
Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib

Benjamin Hanfstein,¹ Michael Lauseker,² Rüdiger Hehlmann,¹ Susanne Saussele,¹ Philipp Erben,¹ Christian Dietz,¹ Alice Fabarius,¹ Ulrike Proetel,¹ Susanne Schnittger,³ Claudia Haferlach,³ Stefan W. Krause,⁴ Jörg Schubert,⁵ Hermann Einsele,⁶ Mathias Hänel,⁷ Jolanta Dengler,⁸ Christiane Falge,⁹ Lothar Kanz,¹⁰ Andreas Neubauer,¹¹ Michael Kneba,¹² Frank Stegelmann,¹³ Michael Pfreundschuh,¹⁴ Cornelius F. Waller,¹⁵ Karsten Spiekermann,¹⁶ Gabriela M. Baerlocher,¹⁷ Markus Pfirrmann,² Joerg Hasford,² Wolf-Karsten Hofmann,¹ Andreas Hochhaus,¹⁸ and Martin C. Müller¹ for the SAKK and the German CML Study Group

¹III. Medizinische Klinik - Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Germany; ²Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany; ³MLL Münchner Leukämielabor, München, Germany; ⁴Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Erlangen, Germany; ⁵Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Germany; ⁶Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Germany; ⁷Klinik für Innere Medizin III, Klinikum Chemnitz, Germany; ⁸Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin V, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Germany; ⁹Medizinische Klinik 5, Klinikum Nürnberg Nord, Germany; ¹⁰Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Tübingen, Germany; ¹¹Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Germany; ¹²II. Medizinische Klinik und Poliklinik im Städtischen Krankenhaus, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ¹³Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm, Germany; ¹⁴Innere Medizin I, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ¹⁵Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg, Germany; ¹⁶Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany; ¹⁷Universitätsklinik für Hämatologie, Inselspital Bern, Switzerland; and ¹⁸Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Germany

©2014 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper. doi:10.3324/haematol.2013.096537
Manuscript received on August 14, 2013. Manuscript accepted on May 8, 2014.
Correspondence: martin.mueller@medma.uni-heidelberg.de

Supplementary Figure 1. CONSORT flow diagram of randomly assigned patients with typical BCR-ABL transcripts evaluable for baseline characteristics and survival.



Supplementary Table 1. Distribution of patients according to treatment arms and BCR-ABL transcript types.

	e13a2	e14a2	e13a2+ e14a2	Typical transcripts	Atypical transcript variants
Imatinib 400 mg/d	120	142	38	300	e14a3 (n=3) e19a2 (n=4)
Imatinib 400 mg/d plus IFN-α	53	136	42	331	e1a2 (n=1) e13a3 (n=1)
Imatinib 400 mg/d plus cytarabine	53	70	27	150	e1a2 (n=1) e19a2 (n=1)
Imatinib 800 mg/d	125	148	51	324	e1a2 (n=1) e14a3 (n=1) e19a2 (n=1)
Total, n (%)	451 (40.3)	496 (44.3)	158 (14.1)	1,105 (98.7)	14 (1.3)

Supplementary Table 2. Use of 2nd and 3rd line TKIs in patients according to transcript type.

BCR-ABL transcript type	e13a2	e14a2	e13a2 + e14a2
total patients	451	496	158
total patients with 2nd line TKI, 3rd line TKI respectively	44	50	11
dasatinib	33	32	8
nilotinib	12	19	3
bosutinib	2	1	0

Supplementary Table 3. Incidence of BCR-ABL kinase domain mutations according to BCR-ABL transcript type.

Mutation	total patients	e13a2 patients	e14a2 patients	e13a2 + e14a2 patients
any	63 (5.7%)	23 (5.1%)	32 (6.5%)	8 (5.1%)
M244V	9	1	8	
L248V	3	2	1	
G250E	2	1	1	
Q252E	1	1		
Y253H	7	3	4	
E255K	7	2	4	1
D276G	1		1	
T277A	1		1	
E279K	1		1	
L298V	1	1		
V299L	2	2		
T315I	13	7	5	1
F317L	1		1	
L324Q	1	1		
M351T	2	1		1
M351V	1	1		
E355G	3	1	1	1
F359V	3	1		2
L364I	2		2	
L387M	3	1	1	1
H396R	3	2		1
E450G	1	1		
E450K	1		1	
E453G	1	1		
E459K	3	2	1	
F486S	2		2	
E507G	1	1		
	total mutations detected	total mutations detected in e13a2 patients	total mutations detected in e14a2 patients	total mutations detected in e13a2 + e14a2 patients
	76	33	35	8