

Leukämien im Kindesalter

Therapieoptionen und Prognose

Innerhalb weniger Jahre wurden grosse Fortschritte im Verständnis der Biologie akuter Leukämien erreicht, durch neu entwickelte Therapiemodelle konnten auch bei bisher therapierefraktären Erkrankungen Heilungen erzielt werden. Zur Steuerung der insbesondere bei Kindern inzwischen sehr erfolgreichen risikoadaptierten Behandlung gewinnen biologische und genetische Marker zunehmend an Bedeutung. Dieser Bericht gibt einen Überblick und beleuchtet die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der kindlichen akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL).

BERNHARD EISENREICH, JOHANNES RISCHEWSKI

SZO 2016; 4: 6–12.



Bernhard Eisenreich



Johannes Rischewski

Jährlich erkranken in der Schweiz etwa 900 Menschen an einer Form der Leukämie. Dies entspricht nur etwa 2,5% aller Krebserkrankungen bei knapp 36 000 Neuerkrankungen insgesamt (1). Im Kindesalter machen die Leukämien jedoch etwa 33% aller bösartigen Erkrankungen aus. Daraus resultieren über 60 Neuerkrankungen im Kindesalter pro Jahr bezogen auf die Schweiz. 82% davon entfallen auf eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL), neben weiteren 15% mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) treten selten chronisch myeloische Leukämien (CML) sowie myelodysplastische Syndrome (MDS) auf (2). Von den ersten 1948 beschriebenen Behandlungserfolgen bei kindlichen Leukämien (3) bis zur heutigen risikoadaptierten Behandlungsstrategie bei der ALL war es ein weiter Weg. Die Entwicklung dieser Behandlung darf als Modell dienen, wie konsequent durch multimodale Behandlung, Kombination mehrerer Medikamente, Stratifizierung der Behandlungsintensität nach klinischen Merkmalen des Patienten

und biologischen Eigenschaften der Leukämiezellen sowie das frühe Ansprechen auf die Therapie schliesslich das Überleben der Patienten deutlich gesteigert werden konnte. Noch 1972 äusserte Guido Fanconi, dass die Prognose bei kindlichen Leukämien kläglich sei. Mehr als 5 Jahre Remission würden nur in 1 bis 3% aller kindlichen Leukämien erreicht (4). Die «West Berliner Pilot Studie» (1970–1976) von H. Riem erreichte schliesslich durch Einsatz aller therapeutischen Mittel bis hin zur Toleranzgrenze eine rezidivfreie Überlebensrate von 55%. Die heute in der Schweiz zumeist angewandte Behandlung kindlicher ALL (AIEOP-BFM ALL 2009) basiert ebenso wie die verbreiteten Behandlungsschemata unter anderem in Europa, den USA, Kanada, Australien und Neuseeland auf der kontinuierlichen Weiterentwicklung dieser Behandlungsstudie. Von unter 10% in den Sechzigerjahren hat sich die Gesamtüberlebensrate auf inzwischen über 90% erhöht (5) (Abbildung). Diese dramatischen Verbesserungen im Therapieerfolg der ALL bei Kindern in den letzten fünf Dekaden wurde nahezu ausschliesslich erreicht durch die Erforschung der optimalen Dosen und Zeitpläne für die Anwendung von zytotoxischen Agenzien, die seit entsprechend langer Zeit weitverbreitet und verfügbar sind. Erst in jüngster Zeit ermöglichten molekularbiologische Entdeckungen das Verständnis genetischer Zusammenhänge mit dem Entstehen kindlicher Leukämien und darauf aufbauend die Entwicklungen gerichteter Therapien – *targeted therapies* –, die vor allem im Falle behandlungsrefraktärer oder rückfälliger Leukämien therapeutische Lücken zu schliessen versprechen und den Weg bereiten für zunehmend individuelle und deutlich präzisere Behandlungsansätze. Das Ziel ist und bleibt die erfolgreiche Behandlung nicht von 90% der Patienten, sondern von 100%.

ABSTRACT

Childhood Leukemia - characteristics, recent advances and future development

In the past few years we were able to witness remarkable advances in understanding the biology of acute leukemias and the astounding success of newly developed therapeutic options like targeted therapy in otherwise refractory disease. The risk adapted treatment strategy has proven its outstanding value - in children even more than in adults. Nevertheless new genetic and biological markers as well as new biological and chemical agents capture an increasing role and importance. This article focuses on recent advances in the treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia ALL - as the most common entity in childhood cancer - and in possible future developments.

Keywords: targeted therapy, CD19-CAR T cells, checkpoint inhibitors, aurora kinases, bispecific antibodies.

Genetische Grundlagen der ALL

Bekannt sind eine ganze Reihe genetischer Determinanten – allen voran Trisomie 21 (6) –, denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ALL folgt. Dennoch wird man nur bei den wenigsten Patienten fündig. Genomweite Assoziationsstudien entdeckten polymorphe Varianten in unterschiedlichen Genen (*ARID5B*, *CEBPE*, *GATA3* und *IKZF1*), die ebenfalls das Auftreten einer ALL oder einer speziellen Untergruppe begünstigen (7). Seltene Keimbahnmutationen in *PAX5* und *ETV6* entsprechen einer hereditären Form der ALL. Umweltfaktoren stehen nur in einzelnen Fällen in kausalem Zusammenhang mit der Leukämie (8, 9).

Multiple genetische Alterationen treten häufig im Klon der ALL auf. Dazu zählen Aneuploidie, chromosomale Rearrangements, Zugewinn an DNA oder Deletionen. Viele Mutationen kompromittieren zelluläre Schlüsselprozesse, wie Regulation von Transkription und Differenzierung, Zellzyklusregulation, Tumorsuppressorfunktion, Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, Nucleosidmetabolismus sowie epigenetische Modifikationen. Über 25% der Kinder mit einer B-ALL weisen eine Hyperdiploidie mit mehr als 50 Chromosomen auf, assoziiert mit einer besonders guten Prognose. Ganz im Gegenteil weist eine Hypodiploidie (< 44 Chromosomen) – bei 2 bis 3% der Vorläufer-B-Zell-Leukämien nachweisbar – auf ein deutlich ungünstiges Risiko hin (10). Sehr seltene hereditäre Leukämien manifestieren sich unter anderem in extremer Hypodiploidie mit 30 bis 39 Chromosomen und sind häufig vergesellschaftet mit *TP53*-Mutationen im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms (11).

Chromosomale Translokationen sowie intrachromosomale Rearrangements sind in der Regel für frühzeitige initiiierende Ereignisse innerhalb der Leukämogenese verantwortlich. Lange vor klinischer Manifestation können derartige Aberrationen selbst in neonatalem Blut nachgewiesen werden (12). Grundsätzlich sind zwei funktionelle Klassen bei Translokationen bekannt. Zum einen werden Onkogene in die regulatorischen Bereiche aktiv transkribierter Gene reloziert (z.B. Rearrangements im Bereich des *cytokine-receptor-like factor 2*, *CRLF2*, oder des Erythropoietinrezeptors, *EPOR*) und verursachen eine fehlregulierte Expression des intakten Proteins (13). Zum anderen geraten zwei Gene in unmittelbare Nachbarschaft und bilden so den Code für ein chimäres Protein, welches mit der ursprünglichen Funktion der einzelnen Gene oft nichts mehr gemein hat. Bei einem Viertel aller Kinder mit ALL wird die *ETV6-RUNX1*-Fusion nachgewiesen, die Fusion zweier hämatopoietischer Transkriptionsfaktoren. Weitere Beispiele sind die *TCF3-PBX1*-Fusion, die t(9;22)(q34;q11.2)-Translokation (Philadelphia-Chromosom) und alle Rearrangements, die das Mixed-

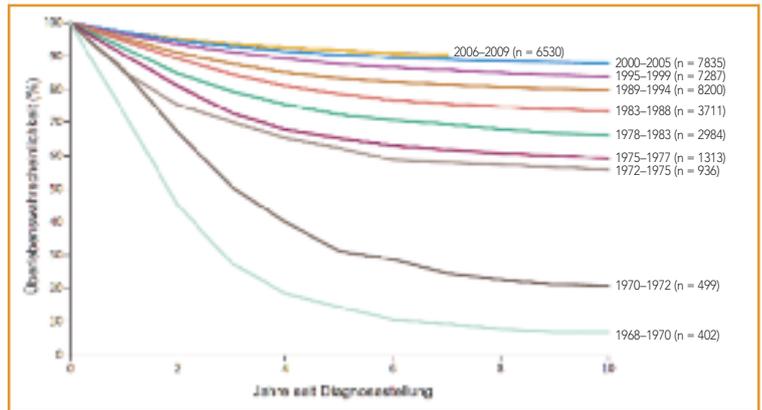


Abbildung: Gesamtüberleben bei Kindern mit ALL, behandelt in klinischen Studien der Children’s Cancer Group und Children’s Oncology Group 1968 bis 2009.

Quelle: nach Hunger et al., *N Engl J Med* 2015; 373: 1541–1552.

lineage-leukemia-Gen (*MLL*) auf dem Chromosom 11q23 betreffen. Das Philadelphia-Chromosom kodiert eine aktivierte Tyrosinkinase. *MLL* (*KMT2A*) und die mehr als 70 bekannten Fusionspartner kodieren eine Histon-Methyltransferase, die an der epigenetischen Regulation der Blutzellentwicklung beteiligt ist und zu einer unkontrollierten Proliferation hämatopoetischer Progenitorzellen führt (14). 75% der *MLL*-Translokationen treten im 1. Lebensjahr auf (15). Weitere ALL-Subtypen weisen keine singuläre definierende chromosomale Alteration auf. Die unreife T-cell-precursor-ALL ist eine sehr aggressive Stammzell- und Progenitorleukämie mit spezifischen immunphenotypischen und genetischen Alterationen, die auf Transkriptionsfaktoren, Signalpfade und epigenetische Regulation gerichtet sind (16). Weitere Patienten mit einer Philadelphia-ähnlichen ALL weisen ein Genexpressionsprofil ähnlich jenem Philadelphia-Chromosom-positiver ALL-Patienten auf. Ohne die *BCR-ABL1*-Translokation ist dennoch der Tyrosinkinase-Signalpfad aktiviert (17). Da zumeist *ABL*-Klasse-Kinasen (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRB*) involviert sind, können *ABL1*-Inhibitoren wie Imatinib oder Dasatinib oft erfolgreich eingesetzt werden. Weitere Philadelphia-like-Erkrankungsbilder können verursacht werden durch Fusionen, Deletionen oder Mutationen, die den *JAK-STAT*-Signalweg aktivieren (z.B. Rearrangements mit *JAK2*, *CRLF2* und *EPOR* und Mutationen bei *JAK1/2/3* und dem Interleukin-7-Rezeptor). Häufig treten diese genetischen Alterationen nicht allein auf – ausser bei den *MLL*-Rearrangements bei Kleinkindern. Die beiden häufigsten Genalterationen im Zusammenhang mit B-Zell-Leukämien betreffen *PAX5* und *IKZF1* (18).

Prognostische Faktoren

Zu den prognostischen Faktoren zählen klinische Befunde, die zur Diagnosestellung erhoben werden, genetische und biologische Charakteristika der Leukämiezellen und die Bewertung des frühen An-

Tabelle:

Zielgerichtete Ansätze zur Behandlung lymphoblastischer Leukämien

Unkonjugierte monoklonale Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Antikörperabhängige zelluläre Toxizität ▲ Komplementabhängige Zytotoxizität ▲ Direkte Apoptose
Immunokonjugate	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Immunotoxine ▲ Radionuklide
Polyspezifische Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Bispezifische Antikörper ▲ Trispezifische Antikörper
CD19-CAR-T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Adoptiver T-Zell-Transfer
Checkpoint-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Verstärkung der Anti-Tumor-Immunantwort
Aurorakinasen-gerichtete Therapien	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Präzise Therapie mit breiter Verwendbarkeit

sprechens auf die Therapie. *Klinische Merkmale* sind das Alter des Kindes und die Zahl der Leukozyten bei Diagnose. Ungünstig ist ein Alter über 10 Jahre und/oder eine Hyperleukozytose über 50 000/ μ l (19). Eine spezielle Gruppe bilden Kinder vor der Vollendung des 1. Lebensjahres, die ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose konfrontiert sind. Des Weiteren fließen auch das Geschlecht – mit einem leichten Vorteil für das weibliche Geschlecht – sowie die ethnische Abstammung in die Prognose mit ein, werden allerdings in den derzeit angewandten Behandlungsprotokollen, ebenso wie die Anzahl der Leukozyten, nicht für die Risikostratifizierung herangezogen.

Die *Immunphänotypisierung*, also das Expressionsmuster an der Zelloberfläche und im Zytoplasma, dient der Zuordnung der Erkrankung in eine unreife B-Zell- (85%) oder T-Zell-Leukämie (15%). Die Differenzierung der leukämischen Zelllinie ist vor Erreichen des Reifestadiums arretiert (20). Die B-Zell-(Burkitt-)Lymphome respektive -Leukämien weisen dagegen einen reifen Immunphänotyp auf.

Zunehmende Bedeutung für die Risikoeinschätzung und Prognose gewinnen *biologische und genetische Alterationen* im Zusammenhang mit der kindlichen ALL. Hyperdiploidie und die t(12;21)-Translokation, die für ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) kodiert, sind mit einer günstigen Prognose behaftet (21). Andere genetische Merkmale bedeuten dagegen eine ungünstige Prognose und führen zur Stratifizierung in die Hochrisikogruppe. Darunter fallen Hypodiploidie (< 44 Chromosomen) (10), MLL-Rearrangement (22), BCR-ABL1-(Philadelphia-)Chromosom (23) ebenso wie die Ph-like ALL (17), CRLF2-Rearrangement (19), intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21 (24) und die unreife T-Zell-Precursor-ALL (16). Bei den Ph-positiven wie auch Ph-like ALL finden sich häufig Mutationen im IKZF1-Gen, welches für den lymphatischen Transkriptionsfaktor Ikaros kodiert

(25). Auch dieses Merkmal spricht für eine ungünstige Prognose.

Die Zeit bis zur Elimination der Blasten auf nicht mehr nachweisbares Level und damit zum *Ansprechen auf die Chemotherapie* ist jedoch der mit Abstand aussagekräftigste prognostische Faktor bei der kindlichen ALL (26). Quantitativ gemessen werden kann die Zahl der Blasten bis zu einem minimalen Level (Minimal Residual Disease, MRD) von 1 Leukämiezelle pro 10^4 bis 10^5 normalen Zellen. Ein Wert von > 0,01% Blastenanteil am Ende der Induktionstherapie bedeutet ein 3- bis 5-mal höheres Risiko eines Therapieversagens im Vergleich zur Gruppe mit Werten unter 0,01% (26–29). Patienten mit einem MRD-Level von > 0,01% Blastenanteil profitieren jedoch von einer intensivierten Behandlung (30, 31).

Aktuelle Therapie, zukünftige Strategien

Die **etablierte Therapie** der kindlichen ALL im Standard- und mittleren Risikozweig umfasst eine gut 4-wöchige Induktionstherapie nach einer 7-tägigen Prednisonvorphase mit systemischen Glukokortikoid-, Vincristin-, Asparaginase-, Anthracyclin- und intrathekalen Methotrexatgaben. Im AIEOP-BFM-ALL-2009-Protokoll schliesst sich daran eine zweite 4-wöchige Phase mit Cyclophosphamid, Cytarabin und oralem 6-Mercaptopurin an, ergänzt durch weitere intrathekale Therapie. Die anschliessende etwa 8 Wochen währende Konsolidierung umfasst 4 Hochdosis-MTX-Blöcke mit jeweils einer intrathekalen MTX-Gabe und begleitend über die gesamte Dauer erneut 6-Mercaptopurin oral. Daran schliesst dann die Reinduktionsbehandlung an, die bis auf wenige Details der Induktionsbehandlung gleicht. Statt Prednison wird Dexamethason gegeben, die zweite Phase ist etwa halbiert und ersetzt das 6-MP durch Thioguanin. Bis zu einer Zeitdauer von 2 Jahren nach Diagnosestellung schliesst sich nun die Erhaltungstherapie an, die aus der täglichen oralen Einnahme von 6-MP und der wöchentlich oralen Einnahme von Methotrexat besteht.

Für die Schilderung der Hochrisikotherapie und der Stammzelltransplantation wird auf vorhergehende Artikel verwiesen, die darüber bereits ausführlich und aktuell berichtet haben (32).

Targeted Therapy

Die erstmalige Anwendung einer *Targeted Therapy* fand im Rahmen der BCR-ABL1-positiven CML bei Erwachsenen statt und verwandelte die CML von einer Erkrankung, die einer intensiven Chemotherapie bedarf – oft einschliesslich allogener Stammzelltransplantation –, in eine chronische Erkrankung, die in den meisten Fällen erfolgreich durch die orale Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren über Jahrzehnte kontrolliert werden kann (33, 34). Bei 3 bis 5% der

Kinder mit einer ALL kann ebenfalls eine BCR-ABL1-Fusion nachgewiesen werden. Bevor hier Tyrosinkinaseinhibitoren eingesetzt werden konnten, überlebten weniger als die Hälfte der Ph-positiven Kinder mit einer ALL (23). Durch die Kombination eines Tyrosinkinaseinhibitors mit der etablierten zytotoxischen Chemotherapie konnten eine dramatische Verbesserung des Behandlungserfolgs erreicht und die Indikation zu einer allogenen Stammzelltransplantation in erster Remission minimiert werden (35–37). Ph-like kindliche ALL weisen eine breite Palette genetischer Alterationen auf, die ebenfalls den Tyrosinkinasesignalpfad aktivieren. Ein breites Spektrum an Rearrangements konvergiert dabei auf wenige Signalwege, vorrangig ABL-Klassen und JAK-STAT. Es zeichnet sich ab, dass in diesen Fällen die Aktivierung der genannten Signalwege ebenfalls sensitiv auf den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren reagiert (17, 38, 39).

Immunotherapie

Auf den meisten Blasten einer unreifen B-Zell-Leukämie findet sich CD19 in hoher Dichte. Erste Erfolge konnten erreicht werden durch die Transduktion autologer T-Zellen mit einem Anti-CD19-Antikörperfragment, welches an eine intrazelluläre Signaldomäne des T-Zell-Rezeptors gekoppelt ist (CD19-CAR-T-Zellen). Dadurch kann der zytotoxische T-Lymphozyt bevorzugt B-Lymphoblasten erkennen und eliminieren (40). In den wenigen bisherigen Phase-I-Studien konnten erstaunliche Erfolge erzielt werden, allerdings traten in allen Untersuchungen substanzielle Komplikationen auf in Form eines Cytokine-Release-Syndroms respektive Makrophagen-Aktivierungssyndroms. Bei begleitend beobachteten hohen Interleukin-6-Spiegeln im Serum konnten mit einem monoklonalen Anti-IL6-Antikörper (Tocilizumab) die Komplikationen zufriedenstellend beherrscht werden.

Diese Behandlung markiert die Stossrichtung der aktuellen Entwicklungen. Vorteile sind die Unabhängigkeit vom erreichten Remissionsstatus und die hochpräzise individuelle Ausrichtung auf den Patienten, möglicherweise mag diese Behandlung in Zukunft bei einigen Patienten sogar die allogene Stammzelltransplantation ersetzen. Allerdings ist noch unklar, ob eine humorale Immundefizienz nach dieser Behandlung persistiert. Ausserdem übertrifft diese Methode hinsichtlich Aufwand und Kosten alle anderen Therapieverfahren (41–45).

Das Phase-II-Stadium schon erreicht hat ein unkonjugierter monoklonaler Antikörper (Epratuzumab) gegen CD22, ebenfalls universal präsent auf reifen und unreifen B-Leukämie-Zellen. Die Ergebnisse sind jedoch noch durchwachsen und unterscheiden sich hinsichtlich der Remissionsrate nicht signifikant von der historischen Kontrollgruppe (46–49). Eine weitere

Entwicklung brachte ebenfalls einen Antikörper gegen CD22 hervor (Inotuzumab ozogamicin), jedoch konjugiert mit Calicheamicin, einem etwa 1000-mal toxischer wirkenden Zellgift als Adriamycin. In bisherigen Untersuchungen in ALL-Rezidiven bei Kindern konnte die Remissionsrate zwar erhöht werden, die Notwendigkeit zur allogenen Stammzelltransplantation blieb jedoch unverändert (50–52). Einen dritten Ansatz – die T-Zell-Antwort gegen B-Zell-Leukämien zu stimulieren – verfolgt die Entwicklung bispezifischer Antikörper: Ein genetisch modifizierter Antikörper (Blinatumomab) enthält Fragmente sowohl gegen CD19 (B-Zellen) als auch CD3 (T-Zellen), bringt die B-ALL-Blasten somit in direkten Kontakt zu T-Lymphozyten und erlaubt diesen eine gerichtete zytolytische Wirkung gegen die Leukämiezellen (49, 53–57). Ein ebenfalls vielversprechender Ansatz sind «Checkpoint-Inhibitoren». Zytotoxische Zellen besitzen «Checkpoint-Moleküle», die ihnen helfen, zwischen körpereigenen und fremden Zellen zu unterscheiden. Ein solches Protein ist PD-1. Bindet dieses Protein an PD-L1, welches von «normalen» Zellen und eben auch von manchen Krebszellen in grosser Zahl gebildet wird, veranlasst dies die zytotoxische Zelle, diese Zelle als körpereigen anzusehen und nicht zu attackieren. Krebszellen machen sich diesen «off-switch» zunutze, um der Immunattacke zu entkommen. Monoklonale Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) oder PD-L1 (Atezolizumab) können diesen Effekt umkehren und damit die Immunantwort gegen Krebszellen stimulieren (58, 59). Allen referierten immunologischen Ansätzen ist ein Nachteil gemein: In recht kurzer Zeit wurde eine beeindruckende Anzahl potenzieller *Targets* identifiziert, jedoch sind nur wenige in Schlüsselpositionen zellulärer Funktionen und Signalpfade lokalisiert. Nicht so die Aurorakinasen, eine Gruppe von Serin/Threoninkinasen, die eine zentrale Rolle bei Mitose und Verkehrsknotenpunkten multipler Signalpfade einnehmen. Genetische Alteration bei diesen Aurorakinasen korrelieren eng mit Mitosefehlern und chromosomaler Aneuploidie in Krebszellen. Dies macht sie zu einem ausgesprochen attraktiven Ziel gerichteter Behandlungen (60–63).

Fazit und Ausblick

Nachdem Jahrzehnte lang die Standardschemata mit zytotoxischen Medikamenten und Strahlentherapie zur Behandlung der kindlichen ALL optimiert worden waren und damit immerhin noch vor 60 Jahren unheilbare Krankheiten verwandelt worden waren in behandelbare und bis zu über 90% heilbare Erkrankungen, mussten dennoch erhebliche Toxizitäten in Kauf genommen werden, und eine immer noch signifikante Anzahl Patienten konnte und kann damit nicht erreicht werden. Mit den Immuntherapien öffnet sich nun der Horizont, die bisherigen Grenzen zu überwin-

den und der angestrebten 100%-Heilungsrate deutlich näher zu kommen, als noch vor wenigen Jahren zu hoffen war. In absehbarer Zeit werden die genetischen Grundlagen der ALL und anderer Entitäten vollständig beschrieben, die biologischen Zusammenhänge für ein Therapieversagen weitgehend ausgeleuchtet und ein grosser Werkzeugkasten mit zielgerichteten Antikörpern entwickelt sein (64). Die derzeit etablierten Behandlungsschemata werden auch in naher Zukunft die Grundlage der Behandlung bilden, jedoch ergänzt durch Elemente – auch kombiniert – der Immuntherapien. Welche sich letztlich durchsetzen, dies wird sehr spannend zu beobachten sein. Mit den CD19-CAR-T-Zellen wurden erstaunliche Erfolge erreicht, allerdings ist dies die derzeit teuerste Methode, und nicht selten traten Komplikationen in Form des «Cytokine-Release-Syndroms» auf. Vielleicht werden zunehmend Checkpoint-Inhibitoren und/oder Behandlungen, die auf Aurorakinasen zielen, an deren Stelle treten. Sie sind deutlich günstiger und gutmütiger in der Anwendung. Vielen Patienten kann so die Stammzelltransplantation erspart werden. Die Strategie ist, für möglichst alle der bisher therapierefraktären Leukämien und deren genetische Grundlage eine präzise und gerichtete Behandlung zu finden. Das Erreichen dieses Zieles – annähernd 100% der Kinder mit einer ALL heilen zu können – wird den Fokus auf andere Probleme richten. Die Vermeidung oder Verminderung von unmittelbaren und Langzeitnebenwirkungen wird an Bedeutung gewinnen. Einige Patienten erreichen auch mit einer weniger intensiven und damit weniger toxischen Behandlung die Heilung. Die grosse Herausforderung wird sein, diese Patienten zu identifizieren. Die inzwischen sehr komplexen Behandlungsregime können an vielen Stellen deutlich vereinfacht und verschlankt werden. Davon profitieren die Behandlungssicherheit und -qualität. ▲

Merkpunkte (ALL)

- ▲ **Die Mehrheit der Kinder** spricht sehr gut auf die etablierte zytotoxische Behandlung an.
- ▲ **> 90% geheilten Kindern bei der ALL** stehen knapp 10% therapierefraktäre Patienten gegenüber.
- ▲ **Immunotherapien machen Hoffnung**, auch die verbleibenden knapp 10% zu heilen.
- ▲ **An die Stelle der allogenen Stammzelltransplantation** werden zunehmend Immuntherapien treten.

Bernhard Eisenreich

E-Mail: bernhard.eisenreich@luks.ch

PD Dr. med. Johannes Rischewski

E-Mail: johannes.rischewski@luks.ch

Luzerner Kantonsspital – Kinderspital
Pädiatrische Onkologie & Hämatologie
Spitalstrasse
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Bouchardy C, Weiss W, Schweiz, Bundesamt für Statistik. Krebs in der Schweiz: Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Bundesamt für Statistik: Neuchâtel, 2011.
2. Kuehni CE, Schindler M, Mitter V, Pfeiffer V, Redmond S, Wölfli P et al. Jahresbericht Schweizer Kinderkrebsregister 2013/2014. http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKR08/uploads/pdf/Jahresberichte/Jahresbericht_SKKR_2013_2014.pdf (accessed 7 Aug 2016).
3. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238: 787–793.
4. Fanconi G. Textbook of Pediatrics. 1972.
5. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality: Childhood & Adolescent Cancer Mortality. *Cancer* 2014; 120: 2497–2506.
6. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014; 123: 70–77.
7. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009; 41: 1006–1010.
8. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect* 2006; 115: 138–145.
9. Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Invest* 2005; 23: 60–75.
10. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110: 1112–1115.
11. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45: 242–252.
12. Wiemels J, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden O, Addison G, Masera G et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *The Lancet*; 354: 1499–1503.

13. Russell LJ, De Castro DG, Griffiths M, Telford N, Bernard O, Panzer-Grumayer R et al. A novel translocation, t(14;19)(q32;p13), involving IGH@ and the cytokine receptor for erythropoietin. *Leukemia* 2008; 23: 614–617.
14. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Groger D, Park TS, Emerenciano M et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013; 27: 2165–2176.
15. Andersson AK, Ma J, Wang J, Chen X, Gedman AL, Dang J et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 2015; 47: 330–337.
16. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147–156.
17. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.
18. Kuiper RP, Schoenmakers EFP, van Reijmersdal SV, Hehir-Kwa JY, van Kessel AG, van Leeuwen FN et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007; 21: 1258–1266.
19. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18–24.
20. Schwickert TA, Tagoh H, Gultekin S, Dakic A, Axelsson E, Minnich M et al. Stage-specific control of early B cell development by the transcription factor Ikaros. *Nat Immunol* 2014; 15: 283–293.
21. Linka Y, Ginzler S, Krüger M, Novosel A, Gombert M, Kremmer E et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J* 2013; 3: e151.
22. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 429–438.
23. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S et al. Clinical Outcome of Children With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4755–4761.
24. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014; 28: 1015–1021.
25. Kuiper RP, Waanders E, van der Velden VHJ, van Reijmersdal SV, Venkatachalam R, Scheijen B et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010; 24: 1258–1264.
26. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111: 5477–5485.
27. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2691–2696.
28. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Mörcke A et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115: 3206–3214.
29. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118: 2077–2084.
30. Pui C-H, Pei D, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Bowman WP et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 465–474.
31. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 15: 809–818.
32. Niggli F, Bodmer N. Akute Leukämien im Kindesalter. *Schweiz Z Für Onkol* 2013; : 12–16.
33. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645–652.
34. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwazer AP, Arthur C, Yeung DT et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013; 122: 515–522.
35. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28: 1467–1471.
36. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M et al. Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5175–5181.
37. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*; 13: 936–945.
38. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, Bowyer S, Hsu J, Fedoriv G et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Induces Remission in a Patient With Refractory EBF1-PDGFRB-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: e413–e416.
39. Lengline E, Beldjord K, Dombret H, Soulier J, Boissel N, Clappier E. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 2013; 98: e146–e148.
40. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507–1517.
41. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet* 2015; 385: 517–528.
42. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 4017–4023.

43. Tasian SK, Gardner RA. CD19-redirected chimeric antigen receptor-modified T cells: a promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 228–241.
44. Miller BC, Maus MV. CD19-Targeted CAR T Cells: A New Tool in the Fight against B Cell Malignancies. *Oncol Res Treat* 2015; 38: 683–690.
45. Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108. doi:10.1093/jnci/djv439.
46. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Lu X, Devidas M, Reid JM et al. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): Phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1171–1175.
47. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Blaney SM, Krailo MD, Leil TA et al. Chemoimmunotherapy Reinduction With Epratuzumab in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Marrow Relapse: A Children's Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3756–3762.
48. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E et al. Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 648–654.
49. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125: 4010–4016.
50. Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 369–372.
51. Jabbour E, O'Brien S, Huang X, Thomas D, Rytting M, Sasaki K et al. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. *Am J Hematol* 2015; 90: 193–196.
52. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia: Results of Inotuzumab in ALL. *Cancer* 2013; 119: 2728–2736.
53. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, Goebeler M, Klingler M, Neumann S et al. Targeted Therapy With the T-Cell-Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493–2498.
54. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler M-E, Klingler M et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120: 5185–5187.
55. Zugmaier G, Handgretinger R, Locatelli F, Rizzari C, Trippett TM, Borkhardt A et al. A Phase 1/2 Study Of Blinatumomab In Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2013; 122: 70–70.
56. Josep-Maria Ribera J-M, Ferrer A, Ribera J, Genesca E. Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *OncoTargets Ther* 2015; : 1567.
57. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BiTE® Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications. *Front Oncol* 2014; 4. doi:10.3389/fonc.2014.00063.
58. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443–2454.
59. Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, Blattman JN. Combination immunotherapy with ?-CTLA-4 and ?-PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3. doi:10.1186/s40425-015-0067-z.
60. Dar AA, Goff LW, Majid S, Berlin J, El-Rifai W. Aurora Kinase Inhibitors – Rising Stars in Cancer Therapeutics? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 268–278.
61. Hilton JF, Shapiro GI. Aurora Kinase Inhibition As an Anticancer Strategy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 57–59.
62. Kollareddy M, Zheleva D, Dzubak P, Brahmshatriya PS, Lepik M, Hajduch M. Aurora kinase inhibitors: Progress towards the clinic. *Invest New Drugs* 2012; 30: 2411–2432.
63. Bavetsias V, Linardopoulos S. Aurora Kinase Inhibitors: Current Status and Outlook. *Front Oncol* 2015; 5. doi:10.3389/fonc.2015.00278.
64. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373: 1541–1552.