

The background of the page is a microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a darker red background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred, creating a sense of depth.

Akute myeloische Leukämie bei Kindern und Jugendlichen

Dirk Reinhardt

Obwohl die Überlebenschancen für Kinder und Jugendliche mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) in den letzten Jahrzehnten von einer fast immer tödlich verlaufenden Erkrankung auf heute mehr als 70% Überleben verbessert werden konnten, bleibt die AML eine der bedrohlichsten Diagnosen. Bei einer Inzidenz von 7 auf 1 000 000 erkrankten jährlich in Deutschland etwa 100 bis 120 Kinder und Jugendliche [1, 2].

Die AML ist eine heterogene Leukämie mit vielen phäno- und genotypischen Subgruppen, die sich prognostisch deutlich unterscheiden. Als Ursprung gilt die klonale Entartung früher myeloischer Progenitoren. Nur bei einem kleinen Anteil der pädiatrischen AML liegt eine Disposition der Kinder vor, hier sind vor allem die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie zu nennen [3].

Während die frühere Klassifikation nach FAB (French-British-American) zunächst 8, später 9 Untergruppen nach morphologischen und immunologischen Charakteristika definierte, berücksichtigt die aktuelle WHO-Klassifikation zunehmend die genetischen Aberrationen (Tab. 1). Für die hierdurch nicht einzuordnenden AML erfolgt die Einteilung nach morphologischen und immunologischen Kriterien. Bei Kindern sehr selten sind therapiebedingte AML.

Therapeutisch wird bei der AML eine sehr intensive Polychemotherapie eingesetzt. Für eine prognostisch ungünstige AML ist die allogene Stammzelltransplantation in der Postremission eine Behandlungsoption.

Die Therapie der pädiatrischen AML wurde in den vergangenen 40 Jahren

durch populationsbasierte Therapieoptimierungsstudien kontinuierlich weiterentwickelt. In Deutschland, Österreich, Schweiz, Tschechien und der Slowakei erfolgte dieses durch die AML-BFM (Berlin, Frankfurt, Münster)-Studiengruppe. International haben verschiedene europäische (Skandinavien: NOPHO, Italien: AIOEP, Frankreich: LAME, Großbritannien: MRC), amerikanische (St. Jude: COG) oder auch die japanische Studiengruppe zur Weiterentwicklung der Therapie sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren beigetragen [4, 5] (Tab. 2).

■ Leukämogenese

Als Ursprung der AML werden klonale Entartungen in der frühen Myeloopoese vermutet. Gilliland et al. postulierten, dass für die AML mindestens 2 genetische Aberrationen, sogenannte Typ I und Typ II Mutationen erforderlich seien [6]. Dabei fallen unter die Typ II-Mutationen vor allem Translokationen und Veränderungen, die die Reifung und Differenzierung betreffen wie z. B. t(8;21) oder NPM1. Typ I-Mutationen hingegen betreffen vor allem Faktoren der Proliferationsregulation z. B. FLT3-ITD. Allerdings deuten aktuelle Daten

Bild: ©Fotolia; dermatzke

■■■■ ((Der Text in Tab. 1 wurde neu erfasst. Bitte kontrollieren.)) ■■■■

Tab. 1 WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie.

Kategorie	Leukämieformen	betroffene Gene / FAB-Klassifikation
akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien	AML t(8;21)(q22;q22) AML inv(16)(p13.1;q22) oder (16;16)(p13.1;q22) APL (akute Promyelozytenleukämie) t(15;17)(q22;q12) AML t(9;11)(p22;q23) AML t(6;9)(p23;q34) AML inv(3)(q21q26.2) oder (3;3)(q21;q26.2) AML(megakaryoblastär) t(1;22)(p13;q13) vorläufig: AML mit NPM1-Mutation AML mit CEBPA-Mutation	RUNX1-RUNX1T1 CBFB-MYH11 PML-RARA1 MLLT3-MLL DEK-NUP214 R RPN1-EV11 RBM15-MKL1
akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen		
therapieassoziierte myeloische Neoplasien		
akute myeloische Leukämie ohne weitere Kategorie	AML mit minimaler Differenzierung AML ohne Ausreifung AML mit Ausreifung akute myelomonozytäre Leukämie akute monoblastäre/monozytäre Leukämie akute Erythroleukämie -reine Erythroleukämie -Erythroleukämie, erythroid/myeloid akute Megakaryoblastenleukämie akute Basophilenleukämie akute Panmyelosis mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose; akute Myelosklerose)	FAB M0 FAB M1 FAB M2 FAB M4 FAB M 5a, b FAB M6 FAB M7 FAB M2 baso
Myelosarkom (Syn.: extramedullärer myeloischer Tumor; granulozytäres Sarkom; Chlorom)		
myeloische Leukämie bei Down-Syndrom	transiente Leukämie (Syn.: transientes myeloproliferatives Syndrom), Down-Syndrom assoziierte myeloische Leukämie (ML-DS)	GATA 1s
blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasien		
akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit	akute undifferenzierte Leukämie akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(9;22)(q34;q11.2) t(v;11q23) akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloisch/T/myeloisch vorläufig: Naturkiller(NK)-zellymphoblastische Leukämie	BCR-ABL15 MLL Rearrangement

■■■■ ((Der Text in Tab. 2 wurde neu erfasst. Bitte kontrollieren.)) ■■■■

Tab. 2 Ergebnisse der pädiatrischen AML-Studiengruppen seit 2000.

Studien-gruppe	Studie	Patienten (n)	EFS (%)	OS (%)	Rezidiv (%)	Literatur
AIEOP	AML2002/01 (2002–2011)	482	8-J. 55,0±2,6	8-J. 67,7±2,4	24	Pession et al. 2013
AML-BFM	AML-BFM 2004 (2004–2010)	521	5-J. 55±2	5-J. 74±2	29	Creutzig et al. 2013
COG	AAML03P1 (2003–2005)	340	3-J. 53±6	3-J. 66±5	33±6	Cooper et al. 2012, Gamis et al. 2014
	AAML0531 (2006–2010)	1022 (0–29 J.)	3-J. 53,1 vs. 46,9	3-J. 69,4 vs. 65,4	32,8 vs. 41,3	
JACLS JPLSG	AML99 (2000–2002)	240	5-J. 61,6±6,5	5-J. 75,6±5,3	32,2	Tsukimoto et al. 2009 Tomizawa et al. 2013
	AML05 (2006–2010)	443	3-J. 54,3±2,4	3-J. 73,2±2,3	30,3	
MRC	MRC AML12 (1995–2002)	564	10-J. 54	10-J. 63	32	Gibson et al. 2011
NOPHO	NOPHO AML 2004 (2004–2009)	151	3-J. 57±5	3-J. 69±5	30	Abrahamsson et al. 2011, Hasle et al. 2012
PPLSG	PPLSG AML-98 (1998–2002)	104	5-J. 47±5	5-J. 50±5	24	Dluzniewska et al. 2005
SJCRH	AML02 (2002–2008)	216	3-J. 63	3-J. 71	21	Rubnitz et al. 2010

aus Gesamt-Genom/Exom-Sequenzierungen, Genexpressionsarrays und Expressionssignaturen nicht-kodierender Gene (u.a. miRNA, lincRNA) auf teils deutlich komplexere genetische und epigenetische Faktoren hin, die zusammenkommen müssen, um zum Vollbild einer AML zu führen. Auch die klonale Evolution der leukämischen Blasten scheint umfassender und früher aufzutreten, als bisher vermutet. Dabei lassen sich unterschiedliche Muster der führenden Aberrationen erkennen. Während z.B. MLL-Translokationen bei Säuglingsleukämien wahrscheinlich alleine eine AML induzieren können, muss bei anderen AML eine Kombination aus Differenzierungsstopp und Proliferation vorliegen. Nicht geklärt ist die Rolle präleukämischer Klone, die teils lange vor dem Auftreten der offenen Leukämie persistieren könnten. Studien zum pränatalen Ursprung vor allem der Säuglingsleukämien konnten bereits in den Stoffwechsel-Screening-karten von Neugeborenen leukämie-assoziierte Aberrationen nachweisen [7]. Dieses wirft nicht nur die Frage auf, welche weiteren Faktoren hinzukommen müssen, um eine AML entstehen zu lassen, sondern auch warum es in der Mehrzahl der Fälle glücklicherweise nicht zur Leukämie kommt.

Ein besonderes Modell ist hier die myeloische Leukämie bei Kindern mit Trisomie 21. Die Prädisposition führt zunächst intrauterin zu einer relativ gesteigerten Megakaryopoese in der fetalen Blutbildung (70 vs. 30% bei Trisomie 21 bzw. gesunden Feten). Während des 2. Trimenon werden dann vermehrt GATA1-mutierte (hämatopoetischer Transkriptionsfaktor), megakaryoblastäre Klone nachweisbar, die im Zusammenhang mit weiteren Trisomie 21-bedingten Dispositionen bei den Feten in der Hämatopoese dominant werden können. Diese Proliferation wird dann bei 5–10% der Neugeborenen als transiente Leukämie (TL) diagnostiziert. Welche Faktoren zur

■■■■ ((Der Text in Abb. 1 wurde neu erfasst.
Die Vorlage war nicht immer eindeutig lesbar.
Bitte kontrollieren.)) ■■■■

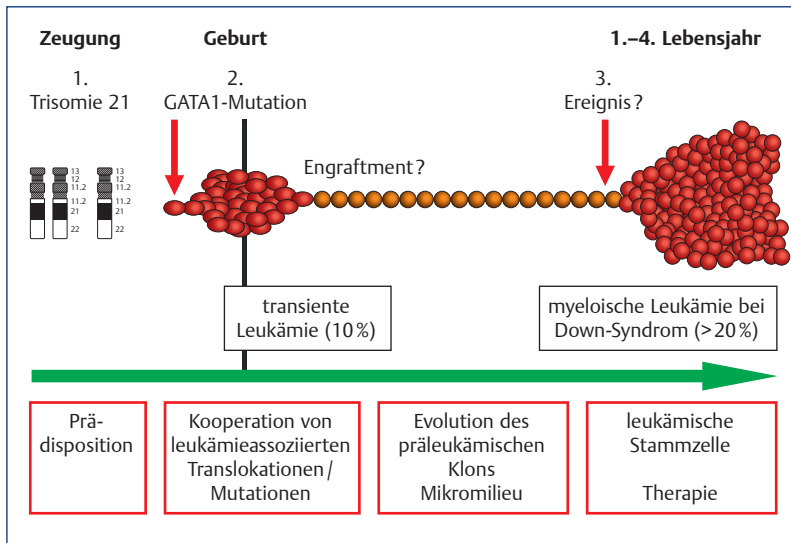


Abb. 1 Modell myeloische Leukämie bei Trisomie 21.

spontanen Remission führen, ist bislang ungeklärt. Möglicherweise spielen hier Änderungen des Milieus eine wesentliche Rolle, die im Rahmen des physiologischen Shifts der Hämatopoese aus der Leber in das Knochenmark auftreten [8–10]. Ebenfalls ungeklärt sind Faktoren, die bei mehr als 20% der Kinder zu einer myeloischen Leukämie bei Down-Syndrom (ML-DS) innerhalb der ersten 4 Lebensjahre führen. Diese phänotypisch ebenfalls megakaryoblastäre Leukämie (AMKL) weist fast immer die identische GATA1-Mutation wie die TL auf. Deshalb könnten auch hier Mechanismen des Engraftments des GATA1-mutierten Klons und die Modulation des Mikromilieus im Knochenmark eine zentrale Rolle spielen. Dieses Modell zeigt die Vielfältigkeit der Mechanismen, die in der AML-Leukämogenese relevant sein könnten (Abb. 1). Auch bei anderen Subgruppen könnte die Disposition, entweder durch neue Mutationen, Polymorphismen oder auch durch prädisponierende Keimbahnmutationen eine relevante Rolle spielen.

■ Symptomatik

Die Symptomatik der AML bei Kindern und Jugendlichen ist unspezifisch und erklärt sich im Wesentlichen durch die Verdrängung der

normalen Hämatopoese im Knochenmark oder direkt durch hohe Blastenkonzentrationen. Dabei fallen meist die anämiebedingte Blässe, vermehrte Hämatome und Petechien bei Thrombozytopenie oder Infektionen aufgrund der Neutro- und Lymphopenie auf. Bei hohen Blastenzahlen kann es zu Viskositätsproblemen, häufig beginnend mit pulmonalen Symptomen, oder zu schweren Blutungen bei Gerinnungsstörungen kommen. Insbesondere bei monoblastären Leukämien können multiple Hautinfiltrationen sichtbar werden. Eine Hyperplasie der Gingiva sollte ebenfalls zur weiteren hämatologischen Diagnostik Anlass geben. Weitere extramedulläre Manifestationen können vor allem bei AML, die mit einer Translokation (8;21) assoziiert sind, als Raumforderung in der Orbita imponieren, aber auch als sogenanntes Myelosarkom oder Chlorom an jeder anderen Lokalisation.

■ Diagnostik

Die allgemeine Diagnostik umfasst in der klinischen Untersuchung die Feststellung der Milz- und Lebergröße, Lymphknotenstatus, etwaiger Infiltrate (Testes, Gingiva, Haut), Blutungszeichen, Blässe, Kreislaufsituation, ein Differentialblutbild, Gerinnungsparameter, Leber- und Nie-

renwerte, Laktat, Blutgasanalyse, Entzündungsparameter und eine Virologiediagnostik. Vor einer Knochenmarkpunktion (Sedierung) sollte radiologisch ein Mediastinaltumor ausgeschlossen werden.

Die Diagnostik der AML erfolgt primär im Knochenmark, das heißt durch Analyse des Knochenmarkaspirats. Bei AML mit assoziierter Myelofibrose, häufig bei AMKL, kann auch eine Knochenmarkbiopsie erforderlich sein. Bei sehr hohen Leukozytenzahlen mit hohem Blutungsrisiko erfolgt die Diagnostik zunächst aus dem peripheren Blut. Gleiches gilt für die initial obligatorische Lumbalpunktion zum Ausschluss oder Nachweis einer Beteiligung des Zentralen Nervensystems. Trotz der Fortschritte der molekulargenetischen Methoden behält die primäre morphologische und immunphänotypische Beurteilung ihren hohen initialen Stellenwert, da sie eine schnelle Linienzuordnung als AML erlaubt (Abb. 2). Besonders relevant ist sie aber auch zur sofortigen Identifikation einer akuten Promyeloblastenleukämie (APL, AML FAB M3) oder Monoblastenleukämie, hier vor allem in Abgrenzung zur ALL. Beide AML-Subtypen sind als Notfälle zu betrachten, die eine direkte Intervention benötigen.

Die APL hat unter Kindern mit mediterraner bzw. asiatischer Herkunft eine deutlich höhere Häufigkeit als bei Nordeuropäern (>20 vs. 5%). Es sind häufiger ältere Kinder und Jugendliche betroffen. Aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos (u. a. fatale Hirnblutungen) in der Initialphase stellt die APL einen Notfall dar, vor allem wenn die Leukozytenzahl über 10000/ μ l steigt. Hier muss die sofortige Therapie mit der differenzierenden All-trans-Retinsäure (ATRA) erfolgen. Dieses gilt bei jedem Verdacht für eine APL, da es im Zweifel weniger riskant ist, das ATRA nach 1 oder 2 Tagen zu beenden als keine Therapie einzuleiten.

Bei der Monoblastenleukämie und der häufig begleitenden Hyperleu-

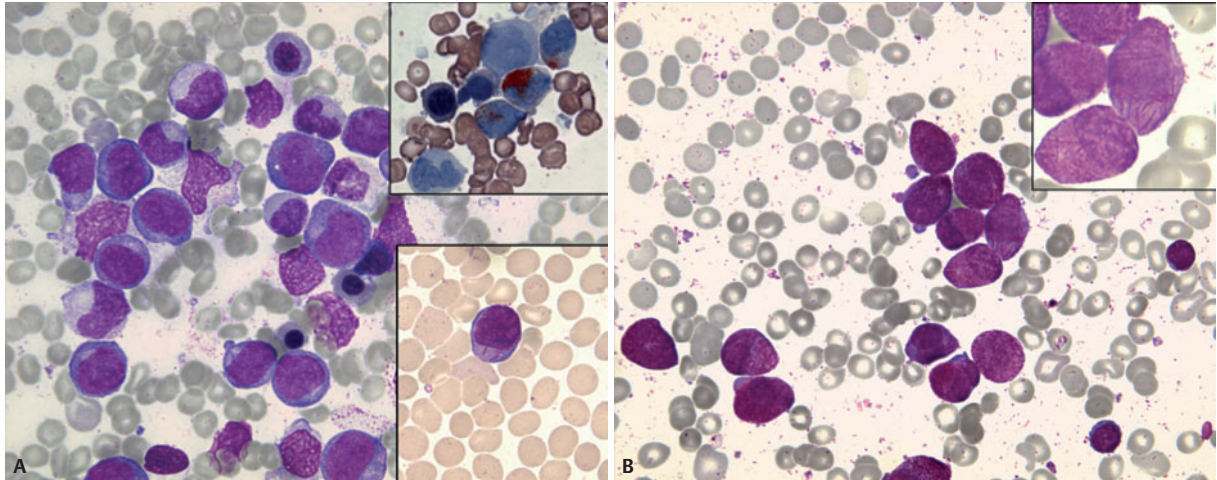


Abb. 2 (A) AML-FAB M2: mit Nachweis von Auerstäbchen, unregelmäßige Blasten, entrundeter Zellkern mit angedeuteter perinukleärer Aufhellung, teils granuliert. Oben rechts: positive Peroxidase-Reaktion. (B) APL / AML-FAB M3: mittelgroße Blasten mit aufgelockerter Chromatinstruktur. Oben rechts: deutlich granuliertes, blaues Zytoplasma mit dem Nachweis von „Auerbüscheln“.

kozytose müssen schnelle Maßnahmen zur Hemmung der Proliferation (z.B. Cytarabintherapie) gemeinsam mit supportiver Therapie (Rasburicase, Hydrierung, Korrektur der Gerinnungsstörung) eingeleitet werden. Die Therapie sollte zunächst in niedriger Dosis begonnen werden, da ein hohes Risiko der Tumorlyse besteht. Bleibt diese aus, muss zügig die Dosierung gesteigert werden, insbesondere, wenn innerhalb von 12 Stunden keine Reduktion der Blastenzahlen nachweisbar ist. Kann auch nach längstens 48 Stunden keine signifikante Reduktion unter 100 000 Leukozyten/ μ l erreicht werden, sollte die Intensivierung durch Zugabe von Anthracyclinen erwogen werden. Cave: es besteht erneut das Risiko der Tumorlyse (50% der Dosis)! Eine intensivmedizinische Überwachung ist indiziert. Insbesondere das Monitoring von Blutgasanalyse-Werten und Laktat kann frühe Hinweise für rheologische Probleme geben. Eine Anämie sollte nur begrenzt ausgeglichen werden (Ziel Hb ca. 8 g/dl), um die Viskosität nicht zusätzlich zu verschlechtern. Während die antiproliferative Therapie auf keinen Fall unterbrochen werden sollte, kann bei Monoblastenleukämien mit Hyperleukozytose ($> 100\,000/\mu$ l) auch eine Austauschtransfusion oder Leukapherese hilfreich sein. Aus theoretischen

Überlegungen ist die Austauschtransfusion vorzuziehen, dieses darf aber nicht zu Verzögerungen oder Unterbrechungen der Therapie führen, wenn praktische oder technische Komplikationen zu erwarten sind (zentrale Zugänge, Volumina o.ä.) [4, 11–13].

Prognosefaktoren und Risikogruppen

International etabliert ist die Stratifizierung in Standard-, Intermediär- oder Hochrisikogruppe. Diese Zuordnung begründet eine entsprechende Therapieintensivierung oder bestimmte Therapiemodalitäten. In den meisten Studiengruppen erfolgt die Zuteilung aufgrund genetischer Merkmale der leukämischen Blasten. Dieses Vorgehen wird ergänzt durch die Bestimmung des Therapieansprechens mittels Morphologie und Immunphänotypisierung (Diagnostik und Monitoring der minimalen Resterkrankung). Die Responsekinetik molekulargenetischer Marker spielt eine untergeordnete Rolle. Lediglich die skandinavische NOPHO-Studiengruppe bewertet primär das Therapieansprechen.

Abb. 3 zeigt die Risikostratifizierung und die berücksichtigten Prognosefaktoren der AML-BFM-Studiengruppe. Während über die Einordnung zur Standardrisikogruppe (in der engl.

Literatur „favorable“) weltweit weitgehend Einigkeit herrscht, gibt es deutliche Differenzen in der Hoch- und Intermediärrisikogruppe. In allen Studiengruppen, ist die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation auf die Hochrisikogruppe beschränkt, eine deutliche Entwicklung zur internationalen Harmonisierung.

Therapie

Die Behandlung der AML beruht auf einer intensiven Polychemotherapie, deren wichtigste Komponenten das Cytarabin und die Anthrazykline sind. Die Verbesserungen der letzten Jahrzehnte beruhen vor allem auf der Intensivierung der Behandlung in der Induktionsphase. Voraussetzung hierfür waren vor allem eine verbesserte Supportivtherapie, um die schweren Nebenwirkungen und hohe Infektionsfrequenz kontrollieren zu können [11, 13].

Cytarabin ist ein Antimetabolit, der nach der Phosphorylierung in seiner aktiven Form, Cytosinarabinosidtriphosphat, während der DNA-Replikation in die DNA eingebaut wird und so zur Apoptose führt. Daneben werden auch die DNA-Reparaturmechanismen blockiert. In den meisten Therapieprotokollen wird Cytarabin während der gesamten Therapie angewandt, während der 2. Induktion

oder Konsolidierung häufig auch in hoher Dosierung (Abb.4).

Ein ähnlicher Stellenwert kommt den Anthrazyklinen (Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin) zu, die sehr effektiv die Zellteilung hemmen, indem sie an die Topoisomerase II α , einem Schlüsselenzym der Zellteilung, binden. Außerdem fördern eine Interkalierung der DNA, die Induktion freier Radikale mit konsekutiven Doppelstrangbrüchen und die Permeabilitätsänderung der Zellmembran den Zelluntergang. Aufgrund der Kardiotoxizität der Anthrazykline wird in den AML-BFM-Studien in Deutschland, Österreich, Tschechien, der Schweiz und der Slowakei eine liposomale Formulierung des Daunorubicin angewandt, wodurch eine Verringerung der herzscheidenden Wirkung erreicht werden soll.

Neben den beiden Substanzen kommen in der Therapie der AML als weitere Zytostatika Etoposid, Mitoxantrone oder Thioguanin zur Anwendung.

In den letzten Jahren wurden ergänzend weitere Substanzen in die Behandlung der pädiatrischen AML eingeführt, um eine zielgerichtete oder eine auf spezielle Mechanismen abzielende Therapie zu erreichen. Hierbei konnte bei Erwachsenen Gemtuzumab ozogamicin, ein CD33-Antikörper der mit dem Zytostatikum Calicheamicin konjugiert ist, signifikante Verbesserungen des Überlebens ermöglichen. Da nahezu alle AML-Blasten CD33 exprimieren, wird nach Bindung und Internalisierung der Zelltod induziert. Trotzdem besteht auch hierbei ein Risiko schwerer Nebenwirkungen insbesondere eine ausgeprägte Lebertoxizität, die direkt oder in Verbindung mit einer Stammzelltransplantation zu einer sog. Vena-occlusive-disease (VOD) führen kann und dann ein hohes Mortalitätsrisiko aufweist [14–17].

Bei jüngeren Erwachsenen konnte die Effektivität der FLT3-Inhibition durch Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib oder Midostaurin bei

FLT3-ITD-mutierten AML gezeigt werden [16, 18, 19]. Sowohl die amerikanische COG- als auch die AML-BFM-Studiengruppe empfehlen die zusätzliche Gabe von Sorafenib im Intervall der Chemotherapieblöcke.

Stammzelltherapie

Neben der Chemotherapie kann nach Remission der AML auch eine allogene Stammzelltherapie erfolgen. Dabei kommt in der 1. Remission eine myeloablative Stammzelltransplantation zur Anwendung. In den meisten Protokollen erfolgt die Konditionierung Busulfan / Melphalan / Cyclophosphamid-basiert. Deutlich weniger Erfahrungen liegen bei Kindern und Jugendlichen für Treosulfan, Fludarabin oder TBI-basierte Schemata vor. Während aufgrund der höheren Komplikationsraten und, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen relevant, mit gravierenderen Langzeitfolgen zu rechnen ist, ist das Rezidivrisiko insgesamt geringer. Während in der Vergan-

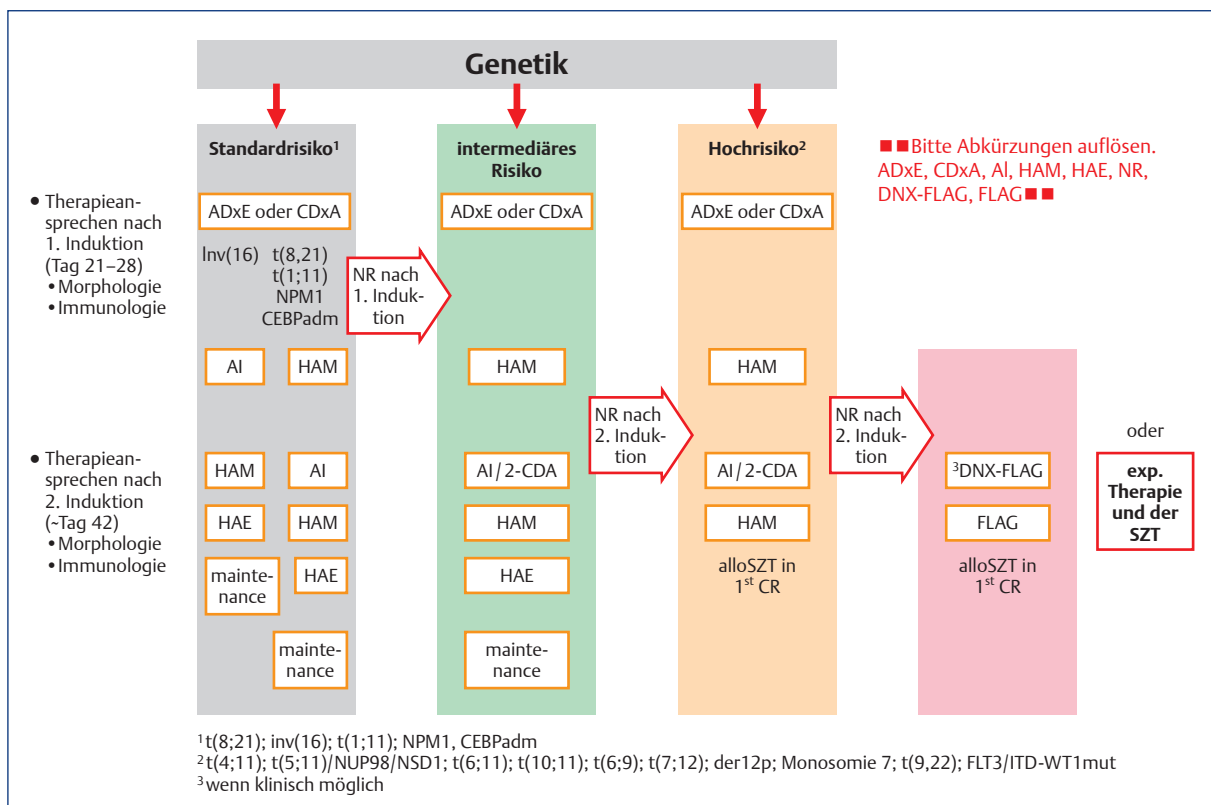


Abb. 3 Risikostratifizierung der AML-BFM-Studiengruppe.

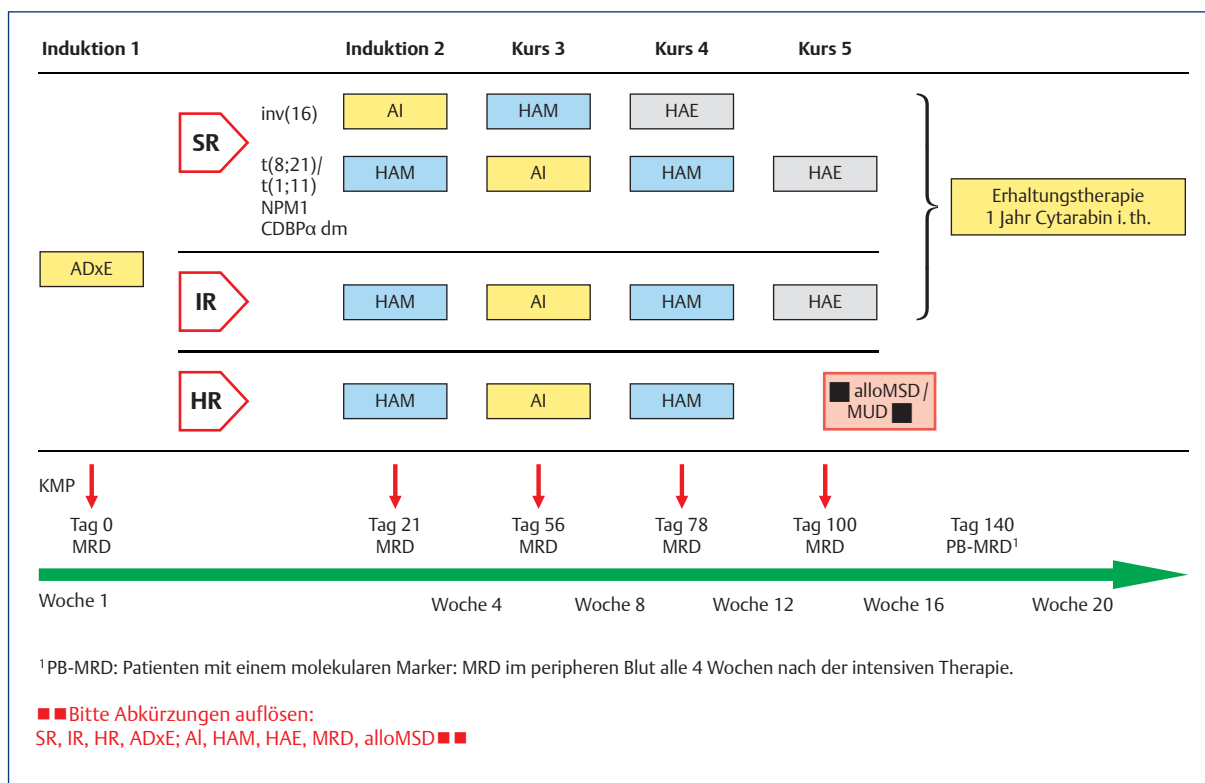


Abb. 4 Therapieempfehlungen AML-BMF 2015.

genheit HLA-identische Geschwisterspender bevorzugt wurden, sind die Gesamtergebnisse heute auch bei HLA-identischen Fremdspendern angeglichen. Alternative Spender (mismatched oder haploident) sind allerdings weiterhin mit höheren Komplikationsraten verbunden. Die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation konnten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Trotzdem bleibt die Stammzelltransplantation den Hochrisiko-AML vorbehalten [20, 21].

Rezidiv

Die Therapie des Rezidivs einer AML erfolgt mit einer erneuten Induktionstherapie. Die internationale AML-Studiengruppe konnte dabei in einer weltweiten Studie in 20 Ländern und 200 Zentren Überlebensraten ab Rezidiv von 38% erreichen. Dabei war in allen Fällen eine Stammzelltransplantation in 2. Remission indiziert. CBL-AML hatten sogar Überlebensraten nach Rezidiv von ca. 60% [22].

Myeloische Leukämie bei Trisomie 21

Kinder mit Trisomie 21 haben ein hohes Risiko, in den ersten 4 Lebensjahren eine AML mit der Mutation des GATA1 zu entwickeln (s.o.). Im Gegensatz zu anderen AML, führte bei diesen Kindern aufgrund der gesteigerten Empfindlichkeit für Toxizitäten, eine Reduktion und Anpassung der Therapieintensität zu verbesserten Überlebensraten von etwa 90% [5, 23, 24].

Akute Promyeloblastenleukämie

Wie in dem Abschnitt Diagnostik schon erwähnt, stellt die APL eine besondere Unterform der AML dar. Wenn die Initialphase mit dem sehr hohen Blutungsrisiko überstanden war, hatte die APL bereits in der Vergangenheit eine sehr gute Prognose [25]. In den letzten Jahren konnte dann bei den Erwachsenen gezeigt werden, dass die Kombination von ATRA und Arsentrioxide, diese Ergebnisse noch verbessern konnte bei gleichzeitig geringeren Nebenwir-

kungen. Basierend auf vergleichbaren Ergebnissen in kleineren Serien bei Kindern wurde diese Therapieempfehlung auch für die APL bei Kindern und Jugendlichen übernommen. Die ersten Ergebnisse bestätigten die Erwartungen [26].

Therapieassoziierte AML

Die AML ist das häufigste Zweitmalignom nach einer vorangegangenen Radio- oder Chemotherapie. Am häufigsten treten myelomonoblastäre AML auf, meist assoziiert mit einer t(9;11). Insgesamt bleibt die Prognose der therapieassoziierten AML ungünstig. Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte zeigen, dass mit 1 oder 2 Induktionsblöcken eine Remission oder zumindest eine Blastenfreiheit (morphologisch) erreicht werden sollte, um dann eine allogene Stammzelltherapie anzuschließen. Mit diesem Vorgehen einer begrenzten Chemotherapie, konnte zuletzt immerhin ein Überleben von 30–40% erreicht werden.

■ Spätfolgen

Schwere Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit AML manifestieren sich in Form von Zweitmalignomen, Kardiotoxizitäten und in Folge einer Stammzelltransplantation als chronische GvDH. Die kumulative Zweitmalignomrate nach 20 Jahren beträgt ca. 2%. Insgesamt gibt aber etwa die Hälfte aller Langzeitüberlebenden chronische gesundheitliche Probleme an. Schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen sind etwa 3-mal so häufig wie in der Vergleichsbevölkerung. Eine späte Kardiotoxizität muss bei ca. 5% der Patienten erwartet werden, allerdings wird diese nur bei der Hälfte klinisch manifest. Schwierig sind Aussagen zur Fertilität. Bei Mädchen, die nur eine Chemotherapie erhalten haben, zeigt sich bei 14% eine deutliche Verminderung des Anti-Müller-Hormons als Zeichen einer Beeinträchtigung der Fertilität [27–30].

■ Neue Therapieoptionen

Eine große Hoffnung in der AML-Therapie liegt in der Anwendung molekular wirksamer Substanzen, die gezielt pathologisch aktivierte Signalwege inhibieren. Neben den FLT3-Inhibitoren, sind z. B. Polo-like-kinase-1 (PLK1)-Inhibitoren wie Volasertib, MDM2-, IDH1/2-Inhibitoren u. a. in der klinischen Entwicklung (Tab. 3). Auch immunmodulatorische Ansätze werden in klinischen Studien adressiert. Hier sind PD1/PDL-1-Inhi-

bitoren, bispezifische Antikörper (Anti-CD33 bzw. Anti-CD123) oder auch CAR-T-Zellen zu nennen. Letztere scheinen zwar die leukämischen Blasten zu reduzieren, bedeuten aber zeitgleich die Eradikation der Myelopoese, sodass eine Stammzelltherapie erforderlich wird, auch wenn der zytotoxische Effekt der CAR-T-Zellen kontrolliert bzw. verlässlich gestoppt werden könnte.

■ Ausblick

Mit Ausnahme der APL konnten die neueren, molekular wirkenden Substanzen alleine keine AML heilen. Nur in wenigen Fällen scheinen die Therapieergebnisse durch die Kombination mit der konventionellen Chemotherapie optimierbar zu sein. Deshalb bleibt es weiterhin das wichtigste Ziel, die aktuelle Therapie zu verbessern. Hierzu muss die Risikostratifizierung durch neuere und besser definierte Prognosefaktoren optimiert werden, und die Supportivtherapie, Chemotherapieschemata bzw. Stammzelltransplantation müssen weiterentwickelt werden. Neben der erforderlichen Erfahrung in Erkennung und Management von Komplikationen, kommt der Identifikation von Patientengruppen mit besonderen Risiken durch Erfassung der Pharmakogenetik und Faktoren der individuellen Immunkompetenz eine besondere Bedeutung zu. Gleichzeitig muss die Forschung zu den Entstehungsmechanismen und

gezielteren, nebenwirkungsärmeren Medikamenten bzw. zu alternativen Therapieoptionen intensiviert werden, um zukünftig die AML bei allen Kindern und Jugendlichen heilbar zu machen.

Literatur

1. Kaatsch P, Spix C. Annual report 2015 German Childrens Cancer Registry. Mainz 2015
2. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122: 37–43
3. Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 520–536
4. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120: 3187–3205
5. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2949–2962
6. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002; 1: 417–420
7. Greaves M. Pre-natal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7: 233–245
8. Alford KA, Reinhardt K, Garnett C et al. Analysis of GATA1 mutations in down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 2222–2238
9. Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K et al. Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 2010; 24: 1659–1672
10. Klusmann JH, Li Z, Bohmer K et al. miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia. *Genes Dev* 2010; 24: 478–490
11. Bochennek K, Hassler A, Perner C et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial. *Blood Cancer J* 2016; 6 DOI: 10.1038/bcj.2015.110
12. Creutzig U, Rossig C, Dworzak M et al. Exchange transfusion and leukapheresis in pediatric patients with AML with high risk of early death by bleeding and leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 640–645
13. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72–77

■■■■ ((Der Text in Tab. 3 wurde neu erfasst. Bitte kontrollieren.)) ■■■■

Tab. 3 Molekular wirksame Substanzen in der klinischen Entwicklung.

Substanz	Wirkweise
Midostaurin (PKC 412)	FLT3-Inhibitor
Quizartinib (AC220)	FLT3-Inhibitor
Gilteritinib	FLT3-Inhibitor
Combretastatin	gefäßschädigend
Tosedostat (CHR-2797)	Aminopeptidase-Inhibitor
Ganetespib	HSP90-Inhibitor
E6201	2-fach MEK1-, FLT3-Inhibitor
ABT-199	BCL-2-Inhibition
Dinaciclib	CDK9-Inhibitor
Selinexor (KPT-330)	SINE (selective inhibitor of nuclear export)
KPT-8602	Inhibitor des XPO1-vermittelten Kernexports
bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen	Immuntherapie

14. Parigger J, Zwaan CM, Reinhardt D et al. Dose-related efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16: 137–146
15. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004; 27: 269–72
16. Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB et al. Gemtuzumab ozogamicin reduces relapse risk in FLT3/ITD acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1951–1957
17. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M et al. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 2010; 148: 768–776
18. Midostaurin + chemo ups AML survival. *Cancer Discov* 2016; 6: OF2
19. Gallogly MM, Lazarus HM. Midostaurin: an emerging treatment for acute myeloid leukemia patients. *J Blood Med* 2016; 7: 73–83
20. Beier R, Albert MH, Bader P et al. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 651–656
21. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012; 97: 21–29
22. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the international BFM study group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 599–607
23. Hassler A, Bochennek K, Gilfert J et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia and down syndrome: analysis of the prospective multicenter trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1070–1074
24. Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J et al. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 19–34
25. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010; 149: 399–409
26. Creutzig et al., submitted 2016
■ ■ Bitte übrige Autoren und Titel ergänzen ■ ■
27. Jarfelt M, Andersen NH, Glosli H et al. Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Eur J Haematol* 2016; 97: 55–62
28. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M et al. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 651–662
29. Leung W, Ribeiro RC, Hudson M et al. Second malignancy after treatment of childhood acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 41–45
30. Leung W, Hudson MM, Strickland DK et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3273–3279

Korrespondenz:

■ ■ ■ ((Bitte ergänzen)) ■ ■ ■

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.