

WAS GIBT ES NEUES BEI AKUTEN LEUKÄMIEN IM KINDESALTER

Nicole Bodmer, Nastassja Scheidegger



Nicole Bodmer

Einleitung

Die akuten Leukämien sind charakterisiert durch autonome, klonale Proliferation von Vorläuferstufen der lymphatischen oder myeloischen hämatopoetischen Linie. Diese Leukämiezellen präsentieren sich als unreife Blasten und besitzen unterschiedliche molekulare und genetische Eigenschaften.

Jährlich erkranken in der Schweiz etwa 250 Kinder neu an Krebs. Darunter gehören Leukämien mit circa einem Drittel, zu den häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Mit etwa 80% überwiegt die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) deutlich, die akute myeloische Leukämie (AML) tritt seltener bei Kindern auf.

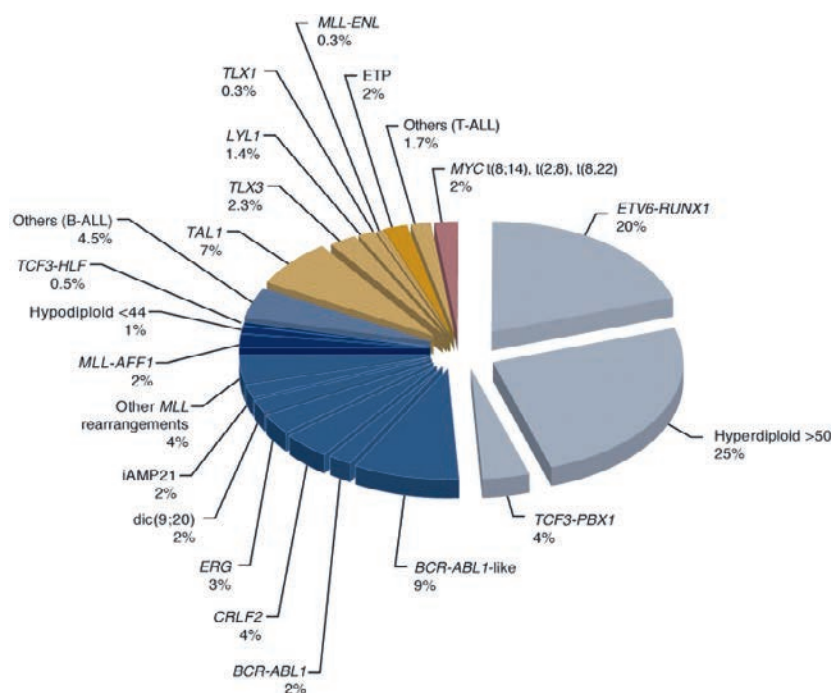


Abbildung 1. Pui et al zeigen hier die Häufigkeit spezifischer Genotypen bei ALL im Kindesalter auf. Blau: genetische Läsionen üblicherweise mit Vorläufer-B-ALL assoziiert. Gold: vorwiegend in T-ALL vorkommend. Die dunkleren Farben zeigen die Subtypen, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind.²⁾

Akute lymphoblastische Leukämie

In der Schweiz werden jährlich etwa 60 Kinder mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie neu diagnostiziert. Am meisten sind Kleinkinder im Alter zwischen zwei und fünf Jahren betroffen, wobei die Knaben überwiegen. Zudem tragen Kinder mit Trisomie 21 ein

höheres Risiko zu erkranken. Der immunologisch häufigste Subtyp im Kindesalter ist die B-Vorläufer-ALL, die sich aus unreifen Zellen der B-Reihe des lymphatischen Systems entwickelt. Seltener treten ALL's der T-Lymphopoese auf. Eine Sonderform ist die reife B-Zell-Leukämie, die auf einer malignen Transformation der reifen B-Zelle beruht und eine leukämische Manifestation eines Burkitt-Lymphoms darstellt. Die ALL ist eine heterogene Erkrankung, die sich auszeichnet durch eine unkontrollierte Proliferation von lymphoiden Progenitorzellen im Knochenmark und im peripheren Blut.¹⁾ Sie wird heutzutage als eine Erkrankung verstanden, die zwar häufig morphologisch grosse Ähnlichkeiten aufweist, aber molekular sehr heterogene Subentitäten aufweisen kann. Mit modernen Sequenzierungstechniken kann die enorme klonale Heterogenität dieser Erkrankung gezeigt werden. (Abbildung 1)

Durch die Optimierung der Kombination und der Dosierung konventioneller Chemotherapeutika sowie dem Ausbau der Supportivtherapien, konnte die Heilungsrate in den letzten 50 Jahren von unter 30% auf etwa 85-90% angehoben werden.

Die meisten Schweizer kideronkologischen Zentren behandeln ihre Patienten im Rahmen von Studien der AIEOP-BFM ALL Studiengruppe, die mittlerweile eine Zusammenarbeit von mehr als 9 europäischen Ländern darstellt und gemeinsam jährlich mehr als 1000 neue ALL Patienten rekrutiert. Seit 1976 hat diese Studiengruppe in zahlreichen grossangelegten, randomisierten Therapiestudien wesentlich zu Therapieverbesserungen der ALL beigetragen. Nachdem in den vorgängigen ALL-BFM Studien die meisten Fortschritte durch Anpassungen in der Risikogruppeneinteilung und Individualisierung der Behandlung erzielt wurden, kommen in der vor wenigen Monaten in der Schweiz geöffneten Nachfolgestudie AIEOP-BFM ALL 2017 erstmals vielversprechende neue Medikamente zum Einsatz.

Aktuelle Forschungsfragen beinhalten die Pathobiologie der ALL und Mechanismen der Resistenzentwicklung gegenüber Medikamenten. Parallel hierzu wird an der Entwicklung neuer, innovativer Behandlungsmodalitäten gearbeitet.

Klinik

Die Symptomatik der Leukämien entsteht durch die Insuffizienz des Knochenmarks, die durch die Verdrängung der gesunden hämatopoetischen Zellen durch

Korrespondenz:
nicole.bodmer
@kispi.uzh.ch

die Leukämie entsteht. Die Kinder und Jugendlichen stellen sich mit Müdigkeit, Blässe und Blutungsneigung (Petechien, Epistaxis), Fieber und Infektionen, aber auch mit Knochen- oder Gelenkschmerzen vor. Häufig werden letztere zuerst als Trauma oder Arthritis interpretiert. Bei der klinischen Untersuchung können eine Hepato- und Splenomegalie, vergrößerte Lymphknoten oder bei lokaler Manifestation auch eine unilaterale Hodenschwellung sowie Hautinfiltrate auffallen. Seltener kommt es zu neurologischen Symptomen wie Hirnnervenausfällen oder Kopfschmerzen und diese können Hinweise für eine ZNS Beteiligung sein.

Radiologisch und klinisch kann vor allem bei der T-ALL eine Mediastinalverbreiterung diagnostiziert werden. Bei starker Ausprägung kann es zur lebensgefährlichen oberen Einflusstauung und Atemwegsobstruktion kommen. Abdominale Infiltrate sind wesentlich seltener. Ein Röntgen des Thorax und eine Sonographie des Abdomens zur Beurteilung der Hepatosplenomegalie sind für die Erstdiagnose unerlässlich.

Diagnostik

Im Blutbild stellt sich meist der erste Verdacht auf eine Leukämie mit am häufigsten Thrombozytopenie und Anämie bei normaler, erniedrigter oder erhöhter Leukozytenzahl mit morphologischer Auffälligkeit. Um die Diagnose zu sichern ist eine Knochenmarkspunktion zwingend. Hieraus werden die Leukämiezellen morphologisch untersucht und durch Immunphänotypisierung, Chromosomenanalyse und Molekulargenetik weiter charakterisiert. Bei der Immunphänotypisierung kann mittels Durchflusszytometrie (FACS) das Entwicklungsstadium der Leukämiezellen bestimmt werden, so zum Beispiel der häufigste Subtyp bei Kindern, die so genannte «common-ALL», charakterisiert durch Expression der B-Zell-Marker CD10 und CD19. Weiter wird die Leukämie in Subgruppen unterteilt, mit therapeutischen und prognostischen Implikationen. Es erfolgt die Chromosomenanalyse mit Techniken wie konventioneller Zytogenetik (G-Banding) und/oder fluorezierender in situ Hybridisierung (FISH), womit Veränderungen in der Chromosomenzahl wie die prognostisch günstige Hyperdiploidie versus die prognostisch ungünstige Hypodiploidie, oder auch strukturelle chromosomale Defekte wie Translokationen, z.B. t(12;21) (Fusion der Gene ETV6/RUNX1), t(9;22) (Fusion von BCR/ABL1) oder MLL-Rearrangements (MLL 11q23) gefunden werden.

Nebst dieser sorgfältigen Risikostratifizierung durch Kombination klinischer und biologischer Faktoren, hängt die Prognose ganz wesentlich auch vom Therapieansprechen ab, das mit der Messung der minimalen Resterkrankung (MRD: minimal residual disease) aus dem Knochenmark beurteilt wird.

Zwei sich ergänzende Methoden haben sich hierfür in den letzten Jahren etabliert. Einerseits werden bei der Initialdiagnostik leukämieklonenspezifische Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptorarrangements gesucht, die eine mit einem Fingerabdruck vergleichbare, klonenspezifische Sequenz darstellen und sich mit-

tels quantitativer PCR Amplifikation zu bestimmten Therapiezeitpunkten nachweisen lassen. Mit dieser genauen Methode kann eine Leukämiezelle unter 100'000 normalen Knochenmarkszellen detektiert werden. Andererseits kann der leukämiespezifische Immunphänotyp mittels Durchflusszytometrie monitorisiert werden. Diese Methodik kann eine Sensitivität von 0.01% erreichen und ist somit um ca. 1 Logstufe weniger sensitiv als die PCR Technik.

Ein negatives MRD Resultat am Tag 33 nach Therapiestart ist mit einem niedrigen, ein positives MRD Resultat in der Woche 12 mit einem hohen Rückfallrisiko assoziiert.

Therapie

Die Hauptziele der neuen AIEOP-BFM ALL 2017 Studie sind:

- Therapiereduktion für Patienten mit besonders guter Heilungsaussicht, um Langzeitfolgen der Behandlung zu reduzieren.
- Identifizierung von neuen Hochrisikokriterien, um die Patienten mit besonders ungünstiger Prognose zu identifizieren (HR-Gruppe).
- Verbesserung der Heilungschance in der grössten Patientengruppe mit sog. mittlerem Risiko (MR-Gruppe).

Das Grundgerüst jeder ALL Therapie besteht aus vier Phasen: der Induktion, Konsolidation, Re-Induktion und Erhaltungstherapie. Die Hauptmedikamente sind seit Jahrzehnten die gleichen, nämlich Glucocorticoide, Aminosäuredepletoren (Asparaginase) und alkylierende Substanzen, sowie Antimetabolite, die zusammen mit Metaphase-Blockern und Anthrazyklinen verabreicht werden. Ergänzend in der neuen Studie kommt der Proteasom-Inhibitor Bortezomib hinzu, der bei Hochrisiko-Patienten als «chemosensitizer» die apoptotische Wirkung der Chemotherapie erhöht. Die evolutionären Tyrosinkinase-Inhibitoren spielen vor allem bei der Philadelphia-Chromosom positiven ALL eine Rolle (Imatinib, Glivec®). Nach einer sechsmonatigen, intensiven Chemotherapie schliesst sich eine Erhaltungstherapie an mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat per os für insgesamt 24 Monate mit dem Ziel einer steten, leichten Leukozytensuppression.

Da die Leukämiezellen auch im ZNS nachgewiesen werden können, ist eine ZNS-gängige Behandlung immer Bestandteil der Therapie.

Für einzelne Kinder und Jugendliche mit einer Hochrisiko ALL mit ungünstigen zytogenetischen Subgruppen oder einem Rückfall, stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT), die nur nach Erreichen einer Remission durchgeführt wird, weiterhin eine Therapie mit guter Heilungsaussicht dar. Nebst der Konditionierung und Transplantation selbst, kann dem immunologischen Phänomen der Graft-versus-Leukemia (GvL) auch eine antileukämische Wirkung zugesprochen werden. (Abbildung 2)

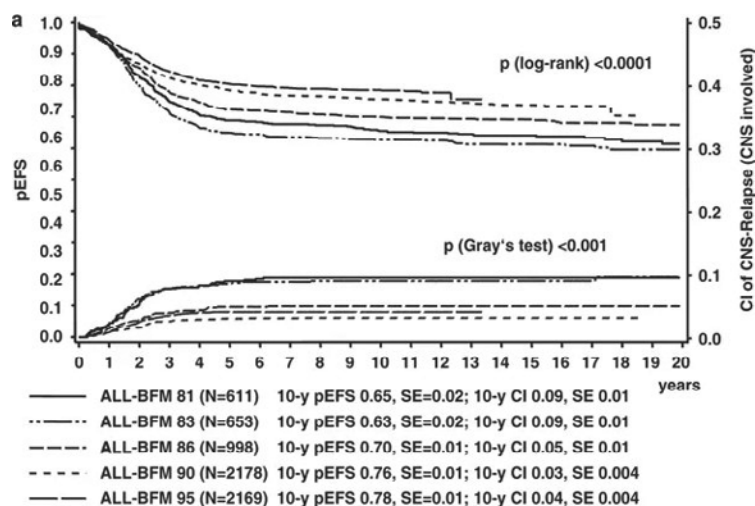


Abbildung 2. Ereignisfreies Überleben (pEFS: Probability of Event free Survival) und Inzidenz (CI) von ZNS Rezidiv bei Patienten mit ALL in den ALL-BFM Studien von 1981 bis 1995.³⁾

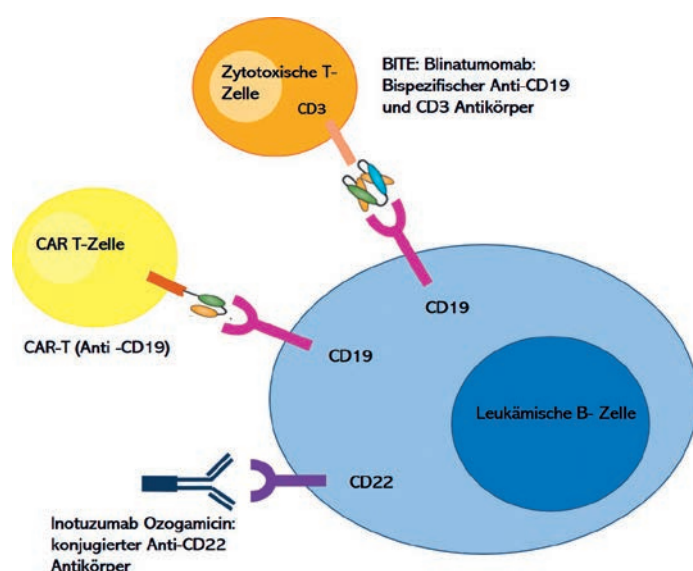


Abbildung 3. Die für die B-ALL wichtigsten Immuntherapien.

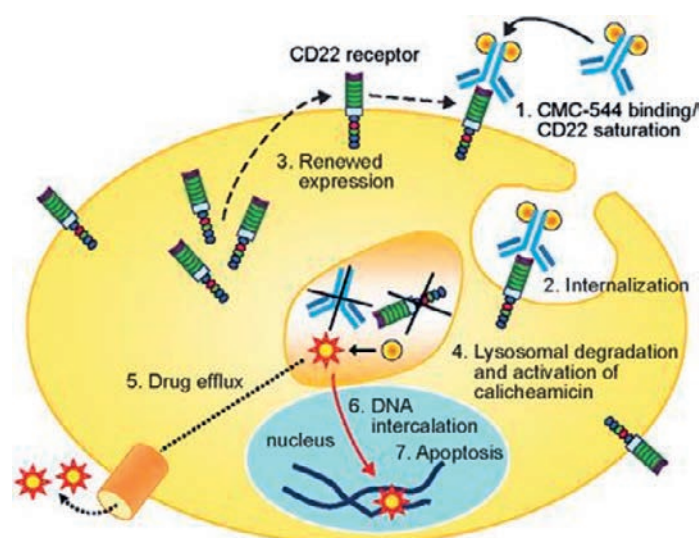


Abbildung 4. Wirkmechanismus von Inotuzumab. Nach Bindung von CD22 positiven leukämischen Blasten, wird das Konstrukt mitsamt dem zytotoxischen Calicheamicin in die Zelle internalisiert. Das Calicheamicin wird durch lysosomale Spaltung aktiviert und führt durch Zerstörung der DNA zum Zelltod.

Um eine weitere Verbesserung der Heilungsaussichten der Hochrisikopatienten zu erreichen, kann die bisherige konventionelle Chemotherapie nicht weiter intensiviert werden, da ein weiterer Anstieg an therapieassoziierter Mortalität nicht tolerabel ist. Für diese Patientengruppe werden daher dringend neue Therapiemodalitäten benötigt.

Erfolgsversprechend ist der Einsatz von neuen Immuntherapien, die teilweise bereits in die neue AIEOP-BFM ALL 2017 Einzug finden und zum Teil auch erst im Rezidiv eingesetzt werden.

Immuntherapien

Im Bereich der Immuntherapien ergeben sich immer neue, vielversprechende Medikamente, die auf die spezifischen Oberflächenmerkmale der leukämischen Blasten zielen. Zu erwähnen sind vor allem die Entwicklung der neuen Hoffnungsträger in der Therapie für ALL Patienten der B-Linie, wie die monoklonalen Antikörper Inotuzumab und Blnatumomab und nicht zuletzt die innovative CAR-T-Zelltherapie.

(Abbildung 3)

Blnatumomab kommt randomisiert in der AIEOP BFM ALL 2017 Studie zum Einsatz bei den Patienten der MR- und HR-Gruppe. Es gehört zu den BiTE®-Antikörperkonstrukten («bi-specific T-cell engagers») und ist ein gegen CD19 auf B-Lymphoblasten und gegen CD3 auf T-Zellen gerichtetes Antikörpergebilde, das zwischen B- und T-Zellen eine immunologische Synapse herstellt und dadurch T-Zellen aktiviert, die eine Lyse von B-Zellen verursachen.^{4),5)} Die Zulassung in der Schweiz für Blnicyto® wurde 2016 auch für Kinder erteilt. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden wird Blnatumomab als Vier-Wochen-Dauerinfusion ambulant verabreicht. Bei den HR-Patienten wird aktuell geprüft, ob 2 Blöcke Blnatumomab zukünftig zwei intensive konventionelle Chemotherapie Blöcke ersetzen können, mit der Hoffnung auf reduzierte Toxizität und möglicherweise besseren Heilungsaussichten.

Der gegen CD22 gerichtete monoklonale Antikörper **Inotuzumab** bildet durch die Konjugation an das zytotoxische Calicheamicin seine starke Wirkung (Abb. 4). Anwendung findet Inotuzumab zurzeit bei refraktärer oder rezidivierender ALL, wo es eine effektive und relativ sichere Wirkung zeigt und entweder allein oder in Kombination mit konventioneller Chemotherapie eingesetzt wird. Bei Erwachsenen mit CD22-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-ALL wurde Inotuzumab (Besponsa®) 2017 zugelassen. Bei pädiatrischen Patienten wird die Therapie aktuell noch im Rahmen von Phase I/II Studien mit erfolgsversprechenden Daten eingesetzt und bald auch als Therapiebaustein in die Frontline Therapie eingefügt.⁶⁾ (Abbildung 4)

CART steht für «Chimeric Antigen Receptor – T-Zellen und stellen eine bahnbrechende neuartige Immuntherapie dar. Es werden dabei patienteneigene T-Zellen ex vivo durch Transduktion eines lentiviralen Vektors genetisch umprogrammiert, sodass diese

Fortbildung

T-Zellen eine Leukämie erkennende CD-19- Rezeptor-Bindungsdomäne mit einer co-stimulierenden Domäne, sowie ein intrazelluläres Signalmolekül exprimieren. Das Produkt wird nach Vervielfachung in Form einer Infusion dem konditionierten Patienten zurück infundiert. Diese autologen, modifizierten T-Zellen steuern gezielt die (CD-19-positiven) Leukämiezellen an und werden durch das intrazelluläre Signalmolekül aktiviert. Die aktivierten T-Zellen induzieren den apoptotischen Zelltod von den erkannten Leukämiezellen, wobei es zu einer heftigen inflammatorischen Reaktion kommen kann (Cytokine Release Syndrome, CRS). Die CAR-T-Zellen expandieren idealerweise im Empfänger und verweilen langfristig im Körper, wo sie anhaltend die Krebszellen beseitigen können.

In der Schweiz hat Tisagenlecleucel (Kymriah®) seit 2018 die Zulassung für Kinder mit einem ALL- Rezidiv nach Stammzelltransplantation, bei einer refraktären Erkrankung nach konventioneller Chemotherapie oder bei einem zweiten oder späten Rezidiv. Das Kinderspital Zürich ist seit Dezember 2018 für CAR-T Behandlungen mit Kymriah® akkreditiert und hat im Laufe des letzten Jahres bereits mehrere Kinder erfolgreich behandelt. Eine internationale Phase II Studie bei Kindern und Jugendlichen mit refraktärer oder rezidivierender B-ALL zeigte nach 12 Monaten ein Gesamtüberleben von 50% mit oder ohne weiterführender Therapie nach Erreichen der Remission. Die Hauptnebenwirkungen der Behandlung können schwer verlaufen, sind aber in der Regel reversibel, z.B. Cytokine Release Syndrom, Enzephalopathiesyndrom und Infektionen.⁷⁾ Zu beachten gilt, dass solange die CAR-T Zellen persistieren, eine B-Zell-Suppression besteht und die Patienten regelmässige Immunglobuline benötigen.

Drug Profiling Platform

Für Patienten mit geringer Aussicht auf Heilung mit konventionellen Therapieansätzen oder Immuntherapien bestehen die Möglichkeiten individualisierter Therapien, die mit sog. Arzneimittelempfindlichkeitstests (Drug Profiling Platform) evaluiert werden können. Sie erlauben es, die Empfindlichkeit der Leukämiezellen auf unterschiedlichste Medikamente in vitro zu untersuchen. Auf der Plattform für Drug Response Profiling werden in vitro primäre Leukämiezellen zusammen mit mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks kultiviert. Die zu testenden Medikamente werden hinzugefügt und durch eine automatische, mikroskopische Bildanalyse die verbleibenden lebenden Zellen und somit die Wirksamkeit des jeweiligen Medikamentes auf die Leukämiezelle mithilfe einer Dosis-Wirkungskurve analysiert. Diese Information zur Wirkung eines einzelnen Medikamentes auf die Leukämiezellen eines bestimmten Patienten, wird dann in einer Expertengruppe diskutiert und der Patient erhält die Möglichkeit einer individuellen und präzisen Behandlung.⁸⁻¹⁰⁾

Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist deutlich weniger häufig als die ALL und betrifft die myeloischen Stamm- und Vorläuferzellen. Ähnlich wie bei der ALL

konnte auch hier dank Intensivierung der Primärbehandlung mit Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation, sowie Ausbau der Supportivmassnahmen, eine deutliche Besserung der Prognose erreicht werden mit einer Heilungsrate von über 70%.¹¹⁾ Die Therapie ist verglichen mit der ALL Therapie kurz aber äusserst intensiv und beinhaltet vier bis fünf Blöcke von Chemotherapie, bestehend vor allem aus Anthrazyklinen und Cytarabin, über 3-6 Monate und einer einjährigen (umstrittenen) Erhaltungstherapie. Die Prognose bei refraktärer oder rezidivierender AML bleibt leider ungünstig, mit einer Überlebensrate von unter 30%.

Molekulargenetische Untersuchungen helfen auch hier individualisierte, effektive Therapiemodalitäten einzusetzen und zusammen mit Immunphänotypisierung und Zytomorphologie, eine Grundlage für die Verfolgung des Therapieansprechens im Sinne der minimalen Resterkrankung zu bieten. Zytogenetische und chromosomale Veränderungen wie t(8;21), t(15;17) oder Inversion inv(16) sind prognostisch günstige Faktoren, während Subtypen mit MLL-Rearrangement (11q23) oder FLT3-Gen-Mutation ungünstig sind.

Da die Intensität der konventionellen Chemotherapie aufgrund der Toxizität nicht mehr weiter ausgebaut werden kann, spielen innovative Therapiemodalitäten eine grosse Rolle, bergen aber Schwierigkeiten, da bei der Identifikation von Zielstrukturen für gezielte Therapien, aufgrund des myeloischen Ursprunges der Leukämie, auch die für die normale Hämatopoese kritischen Strukturen angegriffen werden.

Bahnbrechend zeigte sich die frühzeitige Anwendung von All-trans-Retinsäure (ATRA) bei der Promyelozytenleukämie (AML, FAB M3, t(15;17)), mit einer Verbesserung der Heilungsrate und Reduktion der Komplikationsrate (hohes Blutungsrisiko).

Erste Anwendung in der Klinik finden neue Medikamente wie der Kinase-Inhibitor Sorafenib bei FLT3-ITD positiven Patienten, der parallel zur konventionellen Chemotherapie eingesetzt und gut toleriert wird.

Des Weiteren kommt bei Hochrisiko AML und im Rückfall Gemtuzumab (Mylotarg®) zur Verwendung. Ein monoklonaler anti-CD33-Antikörper, der gleich wie bei Inotuzumab an das zytotoxische Calicheamicin gekoppelt ist. Gemtuzumab wurde erstmals im Jahre 2000 in den USA und Europa zugelassen, jedoch aufgrund der ausgeprägten myelo- und hepatotoxischen Wirkung wieder zurückgezogen. 2018 wurde es erneut eingeführt, nachdem gezeigt werden konnte, dass in niedrigerer Dosierung und in Kombination mit Chemotherapie, eine gute Wirkung mit verantwortbarer Toxizität bei AML Patienten erreicht werden konnte.

Während sich bei der ALL verschiedene Ansätze, wie bispezifische Antikörper und auf CD19 gerichtete CAR-T-Zellen bereits in der klinischen Praxis befinden, ist für die AML die Identifizierung eines geeigneten Zielantigens schwieriger. Die von den AML-Blasten und

leukämischen Stammzellen exprimierten Antigene wie CD33 und CD123, sind nicht ausschliesslich auf diese Zellen beschränkt, sondern überschneiden sich mit solchen der normalen Hämatopoese, so dass hier die antigenspezifischen Therapien zu einer schweren, nicht akzeptablen Hämatotoxizität führen. In präklinischen und klinischen Studien werden zurzeit alternative Strategien wie selbstzerstörende CAR-T Zellen oder nur transient exprimierende CAR-T Zellen untersucht.¹²⁾ In Phase I und II Studien befinden sich noch weitere, vielversprechende Medikamente, wie BCL2-Inhibitoren und hypomethylierende Substanzen.¹³⁾

Take Home Message

- Die akute lymphoblastische Leukämie im Kinder- und Jugendalter hat eine insgesamt sehr gute Prognose.
- Eine Risikostratifizierung der Patienten ist essenziell zur Anpassung und Steuerung der Therapie. Somit kann eine Reduktion der Toxizität für Standardrisikopatienten erreicht werden und die Hochrisikopatienten können frühzeitig intensiver und falls nötig mit experimentellen Therapien behandelt werden.
- Neue und innovative immunologische Therapiemodalitäten versprechen einen Erfolg bei der Behandlung von bisher resistenten Leukämieuntergruppen durch ihren von den konventionellen Chemotherapien abweichenden Wirkungsansatz.

Referenzen

- 1) Jabbour, E., et al., New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2015. **121**(15): p. 2517-28.
- 2) Pui, C.H., et al., Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 2012. **120**(6): p. 1165-74.
- 3) Moricke, A., et al., Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 265-84.
- 4) Topp, M.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**(18): p. 2493-8.
- 5) E. Curran, W.S., Taking a «BiTE out of ALL»: blinatumomab approval for MRD-positive ALL. *Blood*, 2019. **133**(16): p. 1715-1719.
- 6) Bhojwani, D., et al., Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2019. **33**(4): p. 884-892.
- 7) Whittington, M.D., et al., Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr*, 2018. **172**(12): p. 1161-1168.
- 8) Frismantas, V., et al., Ex vivo drug response profiling detects recurrent sensitivity patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2017. **129**(11): p. e26-e37.
- 9) Fischer, U., et al., Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet*, 2015. **47**(9): p. 1020-1029.
- 10) Snijder, B., et al., Image-based ex-vivo drug screening for patients with aggressive haematological malignancies: interim results from a single-arm, open-label, pilot study. *The Lancet Haematology*, 2017. **4**(12): p. e595-e606.
- 11) Creutzig, U., et al., Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*, 2005. **19**(12): p. 2030-42.
- 12) Hofmann, S., et al., Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Acute Myeloid Leukemia (AML). *J Clin Med*, 2019. **8**(2).
- 13) Tyner, J.W., et al., Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*, 2018. **562**(7728): p. 526-531.

Autorinnen

Dr. med. Nicole Bodmer, Abteilung für Onkologie, Kinderspital Zürich

Dr. med. Nastassja Scheidegger, Abteilung für Onkologie, Kinderspital Zürich

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.