

Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter

1. Definition und Basisinformation

Häufigkeit: Die ALL ist mit 3,3 Erkrankungen/100.000 Einwohner <15 Jahre und einem Anteil von ca. 30% die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Das Erkrankungsalter beträgt bei der ALL im Median 4,7 Jahre mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt bei der ALL 1,2:1.

Die *Initialdiagnostik* dient neben der Diagnosesicherung der möglichst präzisen Abschätzung des Rezidivrisikos.

Die *Therapie* wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Sie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL-Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% (1).

2. Stadieneinteilung / Klassifikation

Für disseminierte Systemerkrankungen wie die ALL und AML ist eine Stadieneinteilung nicht praktikabel, trotzdem sind Aussagen über den Umfang der Manifestation möglich. Vor allem die initiale Leukämiezellmasse kann als Parameter für eine stratifizierte, risikoadaptierte Behandlung herangezogen werden. Die klinische Information über die Manifestation der Leukämie in Organsystemen, z.B. im Zentralnervensystem (ZNS), ist für die Planung der Therapie wichtig.

Die *Klassifikation* erfolgt auf der Basis der Morphologie (FAB-Klassifikation: ALL L1, L2, L3 in Abgrenzung zur AML M0 - M7), der Zytochemie, des Immunphänotyps und der zyto- und molekulargenetischen Befunde (siehe Abschnitt Diagnostik). Bei der ALL ist besonders der FAB-Subtyp L3 von den FAB-L1 und -L2 Subtypen abzugrenzen, da FAB-L3 (ALL vom Burkitt-Typ, mit reifen B-Zell Markern) eine von den B-Vorläuferzell- und T-Zell-Leukämien differierende Biologie aufweist und anders behandelt wird.

Tabelle 1: Klassifikation der ALL nach WHO 2016 (2)

B-lymphatische Leukämie/B-lymphatisches Lymphom

B-lymphatische Leukämie/B-lymphatisches Lymphom, nicht näher bezeichnet

B-lymphatische Leukämie/B-lymphatisches Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23.3);KMT2A rearranged
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit hyperdiploidy
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit hypodiploidy
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, BCR-ABL1-like
Provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit iAMP21

T-lymphatische Leukämie/T-lymphatisches Lymphom

Provisorische Entität: *Early T-cell precursor* lymphoblastische Leukämie

3. Leitsymptome

Die ersten Symptome lassen sich vorwiegend durch die Knochenmarkinsuffizienz erklären: Blässe, Abgeschlagenheit, Blutungsneigung (Petechien) und Infektzeichen (Fieber). Die Hepato-/Splenomegalie kann als Bauchtumor auffallen, vergrößerte Lymphknoten können sich ebenfalls als Manifestation zeigen. Etwa 20% der Patienten klagen über Knochen- oder Gelenkschmerzen, bei Kleinkindern ist sogar gelegentlich eine Gehunfähigkeit zu beobachten. Die zuletzt genannten Symptome können zu Fehldiagnosen (Coxitis fugans, Wachstumsschmerz, Verstauchung, rheumatische Arthritis) führen. Weitere Zeichen der lokalen Manifestation können eine indolente, meist einseitige Hodenschwellung sein oder Hautinfiltrate. Kopfschmerzen oder Hirnnervenausfälle können Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems geben.

Bei der T-Zell-ALL kann eine obere Einflusstauung und/oder Atemwegsobstruktion durch einen großen Thymustumor imponieren; diese kritische Situation erzwingt eine rasche Diagnose und sofortige Therapieeinleitung. Bei der seltenen reifzelligen B-Zell-Leukämie können intraperitoneale Lymphome eine Ileussyndromatik auslösen; durch große retroperitoneale Tumoren und Niereninfiltrate wird gelegentlich eine Niereninsuffizienz verursacht.

4. Diagnostik

Spezielle initiale Leukämiediagnostik (für ALL und AML)

Folgende Untersuchungsverfahren sind im Rahmen der Primärdiagnostik einer akuten Leukämie notwendig und in besonders qualifizierten Referenzzentren durchzuführen: Zytologie und Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Molekulargenetik. Sobald die Diagnose einer AML in Frage kommt, sind weitere Einzelheiten zur AML-Diagnostik in der AWMF-Leitlinien No. 025/015 zu finden.

Material

Essentiell für die morphologische Diagnose sind Nativ-Ausstriche des Blutes und des Knochenmarks (KM) sowie für die übrige Diagnostik EDTA- und heparinisieretes Blut bzw. KM (peripheres Blut nur wenn Blastenanzahl >25% liegt). Mit der Ausnahme von z. B. blutungsgefährdeten Patienten oder Patienten mit ausgeprägter Hyperleukozytose, ist eine initiale Liquorpunktion zum Ausschluss eines ZNS-Befalls notwendig. Wegen der nicht unerheblichen therapeutischen Konsequenzen bei der ALL ist auf die fachkundige Durchführung der Liquorpunktion und –diagnostik zu achten (3).

Bei Vorliegen eines Mediastinaltumors mit begleitendem Pleuraerguß kann eine erste Diagnostik auch durch die Gewinnung von Pleuraflüssigkeit erfolgen.

Zytologie

Die Diagnose wird durch die KM-Punktion in Verbindung mit dem Blutbild gestellt. Definitionsgemäß muss der Anteil der Blasten im KM an den kernhaltigen Zellen zur Diagnose der ALL >25% sein. Bei Hyperleukozytose genügt zur Diagnose der ALL auch der Nachweis von Lymphoblasten im Blut.

Zytochemie

Die Zytochemie hat durch die verfeinerten immunologischen Nachweismethoden bei der ALL an Bedeutung verloren und wird nur mehr im Gesamtkontext der Initialdiagnostik bewertet. Ein Myeloperoxidase-Nachweis in Blasten schließt eine ALL nicht mit Sicherheit aus, vor allem dann nicht wenn andere Kriterien wie Immunphänotyp und Genetik dafür sprechen.

Immunphänotypisierung

Der Immunphänotyp ist für die Abgrenzung verschiedener ALL- bzw. AML-Subtypen relevant. Mit den aktuell üblichen Nachweismethoden der Vielfarben-Durchflußzytometrie wird die Antigen-Expression unabhängig vom subzellulären Kompartiment (Oberfläche oder intrazellulär) bei relevanter Deviation von entsprechenden Kontrollen als positiv bezeichnet. Dies entspricht in herkömmlicher Ausdrucksweise einer Positivität auf zumindest $\geq 10\%$ der Blasten.

Die AIEOP-BFM Gruppe hat ein Konsensus Papier für die immunphänotypische Diagnostik der pädiatrischen ALL erstellt (4,5).

Dabei wurde folgendes Antikörper – Panel festgelegt:

	Markers (each combined with CD45)
Intracellular [#]	iCD3, iCD22, iCD79a, iIgM (μ-chain), iLysozyme, iMPO
Surface	CD2 [§] , CD3, CD5, CD7; CD10, CD19, CD20; CD11c, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65 ^{&} , CD117; CD34, (CD45), CD56, HLA-DR if T-ALL: CD1a, CD4, CD8, TCRαβ, TCRγδ if B-IV suspected: κ-chain, λ-chain (surface staining after pre-washing or intracellular)
Optional / Recommended	all cases: NG2 [§] , CD371 ^{§%} if BCP-ALL: CD11a [§] , CD22, CD24, CD38, CD44, CD58, CD66c, CD123 [§] , CRLF2 ^{§*} if T-ALL: CD99, iTdT if BAL according to general panel: CD24, iTdT

[#] prefix "i" stands for intracellular staining

[§] phycoerythrin-conjugate (PE) recommended

[&] available only labelled with fluorescein isothiocyanate (FITC)

[§] clone 7.1, Beckman-Coulter, Miami, FL USA

[%] clone 50C1, Becton Dickinson Biosciences (BD), San Jose, CA USA

^{*} clone 1D3-PE, BioLegend, San Diego, CA USA

Die Linienzugehörigkeit wurde wie folgt festgelegt

Lineage	Positive	Antigens
BCP-ALL	≥2 of:	[§] CD19; CD10, (i)CD22, iCD79a
T-ALL	all 3 of:	[#] (i)CD3, CD7; iMPO ^{negative or weak}
AML	≥2 of:	CD13, CD33, CD64, CD65, CD117, iMPO and BCP-/T-ALL criteria not met

[§] BCP-ALL needs strong positivity in ≥2 of the four antigens - in the rare case of CD19-negativity, specifically CD10 must be strong positive. Mind that rare cases of MLL-rearranged BCP-ALL may drop out of this scheme due to biology-inherent lack of CD10, as well as weak (i)CD22 and (i)CD79a expression (CD19 is then usually strong positive).

[#] For T-ALL, (i)CD3 positivity must be either strong, or if rated weak at least one of two additional requirements must be fulfilled:

- (i)CD3 should be expressed on a separate blast population as bright or nearly as bright as on normal T cells (per definition this will then be only a minor blast subset); and/or
- CD2 and/or CD5 should be any positive in addition.

Gemäß ihrer Antikörperexpression werden die folgenden immunphänotypischen Subgruppen definiert:

Subtype	Discriminators	Remarks
B-I (pro-B)	CD10 ^{neg}	BCP-ALL lineage criteria fulfilled
B-II (common)	CD10 ^{pos}	/
B-III (pre-B)	ilgM ^{pos}	CD10 ^{neg} or weak ^{pos} may occur [‡]
B-IV (mature B)	κ- or λ-chain ^{pos}	may occur with FAB L1/L2 morphology ^{&}
T-I (pro-T) [§]	only iCD3 ^{pos} and CD7 ^{pos}	T-ALL lineage criteria fulfilled
T-II (pre-T)	≥1 of CD2 ^{pos} , CD5 ^{pos} , CD8 ^{pos}	surface (s) CD3 ^{weak pos} allowed [*]
T-III (cortical T)	CD1a ^{pos}	sCD3 ^{weak} may occur [*]
T-IV (mature T)	CD1a ^{neg} and sCD3 ^{pos*}	sCD3 ^{strong} , or sCD3 ^{weak pos} with TCR ^{pos}
ETP (only additive to T-I or T-II)	CD1a ^{neg} , CD8 ^{neg} usually CD5 ^{neg} or weak ^{pos} and ≥1 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117	if CD5 ^{strong pos} : ≥2 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117; sCD3 ^{weak pos} may occur [*]

adapted from refs. 8 & 9.

‡ CD10^{neg/weak} B-III is frequently associated with MLL-rearrangements (12).

& light-chain^{pos} cases without FAB L3-morphology and without MYC-translocation are eligible for conventional ALL treatment, and thus must be separated from Burkitt-type mature B-ALL (40-43).

§ T-I is very rare and can be reported together with T-II (as T-I/II)

* Dim or even more frequently partial surface positivity with CD3 (e.g. in a minor blast subpopulation) occurs when sensitive methodology is used and should not mislead to diagnose mature T-ALL in the absence of TCR expression.

Abgrenzung der ALL zur AML

Leukämiezellen einer jeweiligen hämatopoetischen Zelllinie tragen nicht selten auch Differenzierungsmerkmale jeweils anderer Zelllinien (sog. „cross-lineage“ Markerexpression). Dies entspringt dem aberranten Genexpressionsmuster der leukämisch transformierten Zellen bzw. hat mit einem stammzellnahen Differenzierungspotential in mehrere hämatopoetische Linien zu tun. Je nach gradueller Ausprägung und Markergewichtung lässt sich jedoch zumeist eine dominante Zelllinie festlegen, was für die Therapiewahl von übergeordneter Bedeutung ist. Folgende Konstellationen werden derzeit definiert:

- ALL mit Koexpression myeloischer Marker: Immunologischer Phänotyp wie bei ALL mit Koexpression von bis zu zwei myeloischen Markern (auf ≥10% der Leukämiezellen; typisch CD13, CD15, CD33, CD65, oder CD66c).
- AML mit Koexpression lymphatischer Marker: Immunologischer Phänotyp wie bei AML mit Koexpression von lymphatischen Antigenen (auf ≥10% der myeloischen Blasten; typisch CD2, CD4, CD7, CD19, CD56, iCD79a, oder TdT).
- Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit: Hierbei gelingt eine eindeutige morphologische oder immunologische Diagnose weniger leicht. Es muß für eine therapeutisch relevante Einordnung die Zusammenschau aus sämtlichen diagnostischen Verfahren einschließlich Genetik herangezogen werden, um die dominante Linienzugehörigkeit festzulegen. In erster Linie finden sich hierunter Leukämien mit gemischtem

Phänotyp - Mixed Phenotype Acute Leukaemia (MPAL lt. WHO 2016, (2) - früher auch nach EGIL als „biliniäre akute Leukämie bzw. akute biphänotypische Leukämie (BAL)“ klassifiziert. Definiert nach WHO 2016 gibt es folgende grundsätzliche Erscheinungsformen:

1. Koexpression bestimmter linienspezifischer Antigene auf einer sonst einheitlichen Blastzellpopulation. Die Immunphänotypisierung muß hierfür mindestens folgende Marker erfassen: MPO, i-Lysozyme, CD11c, CD14, CD64 (myeloische Marker), sowie die B-Linien Marker: CD10, CD19, iCD22, iCD79a, und die T-Zell Marker: iCD3 und CD7. Hierdurch lässt sich zumeist eine dominante Linienzugehörigkeit bestimmen. Solche Fälle von MPAL können daher einer der primären Kategorien (ALL oder AML) zugeordnet werden, wobei die Klassifikation „MPAL“ als sekundäres Merkmal nachgeordnet angeführt wird.
2. Nachweis zweier unabhängiger, liniendifferenzierter Blastenpopulationen (Doppelleukämie). Sofern es sich hierbei um eine Doppelleukämie mit ALL- und auch AML-Anteil handelt, kann hierbei naturgemäß keine eindeutige Einordnung entweder als ALL oder AML getroffen werden. Solche seltenen Fälle sollen daher nicht als Protokollpatienten an einer ALL- bzw. AML-orientierten Behandlungsstudie teilnehmen.
3. Genetisch definierte MPAL mit $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ oder mit $t(v;11q23)/KMT2A$ Rearrangement. Die übrigen Fälle (wie oben) werden als MPAL NOS (not otherwise specified) eingeordnet.
4. Phänotypischer Wechsel der Linienzugehörigkeit vor Erreichen einer Vollremission („lineage switch“).
5. Akute undifferenzierte Leukämie – immunologisch finden sich neben der Expression von Unreifemarkern der Hämatopoese keine weiteren Antigene, die für eine bestimmte Linienzugehörigkeit sprechen.

Abgrenzung der ALL zum Non-Hodgkin-Lymphom

Der Nachweis von Lymphoblasten im Blut oder von $\geq 25\%$ Blasten im KM schließt ein Lymphom aus. Patienten mit $< 25\%$ Blasten im KM werden als Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom entsprechend dem gültigen Therapieplan behandelt.

Ausnahme: Patienten mit reifzelliger B-ALL (ALL vom Burkitt-Typ) werden nicht nach dem Therapieplan der "Non-B"-ALL, sondern nach der grundsätzlich anders konzipierten Strategie für reife B-Neoplasien behandelt (s. AWMF-Leitlinien No. 025/013).

Referenzdiagnostik Zytogenetik und Molekulargenetik

Die genetischen Befunde sind insbesondere für die Risikostratifizierung erforderlich und entscheiden über Therapie und prognostische Beurteilung. Für die Risikostratifizierung können folgende genetische Alterationen relevant sein :

Tabelle 2: Genetische Alterationen in der ALL im Kindesalter

Ploidiegrad [Hyperdiploidy, Hypodiploidy, aufgedoppelte Hypodiploidie]
BCR-ABL1
ETV6-RUNX1
KMT2A Fusionen
TCF3-HLF
TCF3-PBX1
iAMP21*
CSF1R Fusionen*
ABL1/ABL2 Fusionen*
PDGFR A/B Fusionen*
IGH Fusionen*
CRLF2 Fusionen*
EPOR Fusionen*
JAK2-Alterationen*
NTRK3 Fusionen*
IKZF1plus Status* [Deletionen von IKZF1, PAX5, CDKN2A, CDKN2B, PAR1]

*derzeit in klinischer Prüfung

Die Diagnostik der genannten genetischen Veränderungen erfolgte bisher primär mittels Karyotypisierung, FISH und RT-PCR zum Nachweis chromosomaler Aberrationen, der Ploidie, verschiedener Fusionsgene, sowie Deletionen und Mutationen. Aufgrund der schnellen Entwicklung von genetischen umfassenderen Analysetechniken, ergänzen mittlerweile auch die RNA-Sequenzierung, Genpanel-Analysen und die DNA-Array-Analyse (SNP-Array-CGH) den diagnostischen Prozess.

Bei der ALL ist besonders die Philadelphia-Chromosom-positive ALL mit der Translokation t(9;22) zu erwähnen, deren molekulargenetisches Äquivalent, die BCR-ABL1 Rekombination, dem raschen Nachweis durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zugänglich ist. Außerdem sind Patienten mit t(4;11) und t(17;19), aber auch Patienten mit einer hypodiploiden ALL (<46 Chromosomen) einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko ausgesetzt. Die größte Subgruppe der ALL bilden die (meist jungen, unter zehnjährigen) Patienten mit t(12;21) bzw. dem Fusionsgen ETV6-RUNX1; dieser Subtyp ist mit einer besonders günstigen Prognose assoziiert.

Die Bedeutung neuer, genetisch definierter Subgruppen, wird international diskutiert. Hierzu gehören die Patienten die den Status IKZF1plus aufweisen(15) sowie Patienten die ABL-class Alterationen zeigen, welche als prognostisch ungünstig beschrieben sind. Letztere Gruppe weist Tyrosinkinase-aktivierende Translokationen auf, welche zukünftig möglicherweise zusätzlich mittels Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt werden können. International wird diese Gruppe auch als BCR/ABL-like bezeichnet, da sie ein ähnliches Genexpressionsprofil wie Patienten mit BCR/ABL1-Fusion zeigen (6,7,8).

Die Molekulargenetik hat bei der ALL zusätzlich Aufgaben in der Überwachung des Ansprechens und der Remissionstiefe übernommen: T-Zell-Rezeptor- oder Immunglobulin-Gen-Rearrangements, die zum Zeitpunkt der Diagnose individuell identifiziert werden, können mit Hilfe der PCR-Technik mit entsprechenden Genproben auch bei subklinischer Persistenz oder

Wiederauftreten des malignen Klonen entdeckt werden (Nachweis von minimaler Resterkrankung, „MRD“) (9,10,11). Da diese Marker nur bei Erstdiagnose charakterisiert werden können, muss unbedingt Primärmaterial in ein entsprechendes Referenzlabor gesandt werden.

TP53 Mutationen treten vorwiegend in hypodiploiden ALL und im Rezidiv der ALL auf und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. (12).

Klinische Diagnostik

Untersuchung

Die körperliche Untersuchung erlaubt eine Aussage zur Dissemination der Erkrankung und zur Einschätzung der akuten Gefährdung des Patienten. Bei der Erhebung des kompletten klinischen Status sollte auf folgende Befunde besonderer Wert gelegt werden: Blutungszeichen (Haut, Schleimhaut, evtl. zusätzlich: Retina); Organgrößen (Leber, Milz, evtl. Nieren, Hoden); pulmonaler Auskultationsbefund (Obstruktion?); Lymphknoten, Hautinfiltrate; neurologischer Status (Hirnnerven?); Knochen und Gelenke (Schwellungen, Bewegungseinschränkungen).

Apparative Untersuchungen

Die initiale Diagnostik orientiert sich am klinischen Befund und am Zustand des Patienten. Einzelne Untersuchungen können im Einzelfall, z. B. bei sehr kleinen Kindern oder initialer Blutungsgefahr, entfallen. Die Kombination der Ergebnisse sollte eine eindeutige Aussage über die Manifestationsorte der Leukämie erlauben, zugleich aber auch prätherapeutisch Organfunktionen dokumentieren, die hinsichtlich der möglichen Toxizität der nachfolgenden Therapie besonders relevant sein könnten, wie z. B. Herz, Gehirn und Nieren.

- Sonographie: Abdomen, Mediastinum, Organomegalie, Niereninfiltrate
Darminfiltrate, Thymusbefall, Pleura-/ Perikarderguss, Lymphknoten, Hoden
- Röntgen: Thorax in 2 Ebenen
- EKG, Echokardiographie; EEG .
- optional: kraniales MRT (oder CCT, wenn MRT nicht verfügbar): zum Ausschluss einer cerebralen Blutung und von leukämischen Infiltraten
- MRT Thorax, Abdomen bzw. des knöchernen Skelettes bei Verdacht auf Organinfiltrate/Raumforderungen sind nur erforderlich, wenn die Sonographie keine Aussage erlaubt.
- .

Labor

Gesamtes Blutbild inkl. manuellem Differentialblutbild, Nierenfunktionswerte und Leberenzyme, Bilirubin, CHE; Harnsäure; LDH; Gerinnung; Infektionsstatus (Bakteriologie, Mykologie, Virologie); Blutgruppe; ggf. HLA-Typisierung.

5. Therapie der ALL

Stratifizierung anhand prognostischer Faktoren

Die Stratifizierung der Therapie erfolgt anhand einer Kombination prognostischer Faktoren, die bei Diagnose erfasst werden (siehe jeweils gültiges Therapieprotokoll). International werden neben seltenen molekulargenetischen Veränderungen vor allem die initiale Leukozytenzahl, das Alter und das Ansprechen auf die Therapie, daneben von einigen Gruppen der Immunphänotyp und die Ploidie, als wichtigste Risikofaktoren angesehen. Die Translokationen t(9;22) und t(4;11) gelten als Qualifikationsmerkmale für eine intensiviertere Chemotherapie und ggf. Indikation für eine Stammzelltransplantation. Der Nachweis von Hyperdiploidie (>50 Chromosomen) und des ETV6-RUNX1 Fusionsgens gelten als prognostisch günstige Parameter. Mögliche neue genetische Prognoseparameter stellen in einigen Protokollen die IKAROS Mutation, eventuell nur zusammen mit weiteren genetischen Veränderungen oder auch als isolierter Parameter, sowie eine „BCR/ABL like“ Genexpressionssignatur, deren zugrundeliegende genetische Veränderung heterogen ist. Der unzureichende frühe Therapie-Response beschreibt die intrinsische *in vivo* Resistenz. Diese Patientengruppe ist zwar biologisch heterogen, zeigt aber ein erhöhtes Rezidivrisiko. Die Therapiequalität ist für die Prognose entscheidend; daher sind die in Tabelle 2 dargestellten Faktoren nur bei Anwendung adäquater, intensiver Therapiemodalitäten gültig (13).

Tabelle 3: Prognostische Faktoren bei der Therapie der ALL

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Leukozyten	<20.000/µl	>100.000/µl
Alter	1 - 5 (9) J.	<1 J., ≥10 (> 14) J.
Ansprechen nach 7 Tagen Prednison Vortherapie (plus ith MTX)	<1.000 Blasten/µl	≥1.000 Blasten/µl
Ansprechen auf initiale Induktionstherapie (Dauer: 4-5 Wochen)	M1-Mark*	M2-, M3-Mark* (i.e. NR Tag 33)
Nachweis von MRD	Negativ nach 5 Wochen	Positiv (≥10 ⁻³) nach 12 Wochen
Chromosomenzahl	>50	<45
Translokationen/ Fusionsgene	t(12;21) / ETV6-RUNX1	t(9;22)/ BCR-ABL; (t(17;19) TCF3-HLF; KMT2A rearrangements
Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach 5 Jahren	0,90	abhängig von Konstellation zw. 0,10 - 0,60

*M1-Mark: <5% Blasten ; M2-Mark: ≥5% - <25% Blasten ; M3-Mark: ≥25% Blasten im KM.

Chemotherapie

Die Chemotherapie besteht im Wesentlichen aus vier tragenden Elementen, in denen die Abfolge und die Dosierung der Zytostatika exakt festgelegt sind (Tabelle 3), wobei die Steuerung sich an bestimmten Richtwerten orientiert. Einzelne Substanzen werden sowohl als niedrig dosierte i.v.-Injektion als auch als hochdosierte Dauerinfusion verabreicht, was besondere Anforderungen an die Überwachung stellt. Die Durchführung orientiert sich an den Empfehlungen des jeweils gültigen Therapieprotokolls.

Tabelle 4: Wichtigste Zytostatika der ALL-Therapie

(Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz.)

Behandlungsteil*	Zytostatika
I. Induktionstherapie (5 Wo.) mit anschließender Induktionskonsolidierung (4 Wo.)	Prednison (PRED), oder Dexamethason, (DEXA), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), Asparaginase (ASP), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP), Etoposid, Thioguanin (TG)
II. Extrakompartimenttherapie (8 Wo.)	MP, MTX
III. Reinduktionstherapie (7 Wo.)	DEXA, ASP, Doxorubicin (DOX), VCR, ARA-C, CPM, TG)
IV. Erhaltungstherapie (bis zum Ablauf von 2 Jahren n. Diagnose)	MP (oder TG), MTX

*Die Terminologie wird in den Behandlungsprogrammen unterschiedlich verwendet; die angegebenen Zeiten beziehen sich auf die Therapieabschnitte der Studien ALL-BFM (12). Wo.= Wochen
CoALL: Induktionskonsolidierung 9 bzw. 14 Wo, Extrakompartimenttherapie 4 Wo, Reinduktionstherapie 4-9 Wo

Für Patienten mit t(9;22) Translokation wird die zusätzliche kontinuierliche Gabe eines Tyrosinkinashemmers (z.B. Imatinib) empfohlen (14), für Patienten mit ABL-class Mutationen ist die ergänzende Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitor Gegenstand klinischer Prüfung (16,17).

Supportivtherapie, Überwachung und psychosoziale Betreuung

Supportivtherapie

Eine Intensivchemotherapie erfordert die ständige Verfügbarkeit von folgenden Supportivmaßnahmen:

- Ersatz von Blut- und Plasmabestandteilen
- Infektionsprophylaxe
- kurzfristige intensive Sepsistherapie bei Verdacht oder Vorliegen einer Infektion
- Ernährung (z.B. parenteral, Sondennahrung)
- Schmerztherapie
- Zentraler Venekatheter, ggfs als Verweilkatheter

Überwachung

Die klinische Überwachung und Pflege muss folgende Bereiche erfassen:

- Permanente Kontrolle der Chemotherapieapplikation
- sorgfältige Bilanzierung
- Prävention des Zellyse-Syndroms insbesondere bei initialer Hyperleukozytose und/oder Hepatosplenomegalie
- antiemetische Prophylaxe und Therapie
- Kontrolle und Pflege zentralvenöser Kathetersysteme
- Haut- und Schleimhautpflege

Daneben ist das Angebot von fertilitätserhaltenden Maßnahmen (s. GPOH S1 Leitlinie <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-034.html>, [Beeinträchtigung der Gonadenfunktion](#))

[nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-002.html) sowie eine psychosoziale Betreuung (s. PSAPOH S3 Leitlinie: ‚Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie‘ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-002.html>) vorzuhalten.

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Nur bei eindeutig erhöhtem Rezidivrisiko ist die allogene HSZT in erster Remission bei vorhandenem HLA-identem Geschwisterspender (matched sibling donor: MSD) bzw. von einem gut passenden verwandten oder unverwandten Spender (matched donor) indiziert. Die HSZT sollte innerhalb von etwa drei bis vier Monaten nach dem Erreichen der Remission durchgeführt werden. Derzeit gelten alle oder einige der folgenden Indikationen:

- Translokation t(9;22) und/oder BCR-ABL Rekombination in Abhängigkeit vom molekularen Therapieansprechen
- Translokation t(4;11) und/oder andere KMT2A Rekombination in Abhängigkeit vom molekularen Therapieansprechen
- eindeutig $\geq 5\%$ Blasten im KM nach 4-5-wöchiger Induktionstherapie bei T - ALL hohe persistierende MRD Last im Verlauf der Konsolidierungstherapie

Derzeit werden unter bestimmten, durch ein Studienprotokoll genau festgelegten Kriterien auch nicht-verwandte Knochenmarkspender für die allogene Transplantation von ALL-Patienten in 1. CR zugelassen (15). Außerdem wird geprüft, ob Patienten mit zytologisch kompletter Remission, die mittels MRD-Nachweis noch eine erhebliche Resterkrankung haben, von einer allogenen HSZT profitieren. Patienten mit spätem, aber sehr gutem Ansprechen (definiert durch MRD) werden unter bestimmten Voraussetzungen nicht mehr transplantiert. Einzelheiten sind dem jeweils gültigen Studienprotokoll zu entnehmen.

Therapie des subklinischen und manifesten leukämischen ZNS-Befalls

Zur Behandlung des subklinischen ZNS-Befalls (<5 Zellen/mm³ Liquor mit oder ohne Blasten) ist nur bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko eine ZNS-Bestrahlung indiziert. Hierzu gehören derzeit Patienten mit T-Zell-ALL und mit inadäquatem Therapieansprechen. Kinder im 1. Lebensjahr sollten grundsätzlich keine ZNS-Bestrahlung erhalten. Bei allen Patienten ist durch geeignete intrathekale und systemische Therapie die Rezidivwahrscheinlichkeit im ZNS zu minimieren. Hier erscheint besonders die Therapie mit hochdosiertem Methotrexat und die intrathekale Applikation von MTX, ggf. von ARA-C und PRED, wirksam. Bei manifestem initialem ZNS-Befall ("Meningeosis leukemica": >5 Zellen/mm³ und eindeutigen Blasten im Liquor) ist die Indikation zur Strahlentherapie des Neurocraniums im Kontext des jeweiligen Studienprotokolls festgelegt (18).

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungs- oder Dauertherapie wird mit 6-Mercaptopurin (50 mg/m²/die) und Methotrexat p.o. (20 mg/m² 1x pro Woche) bis zu einer Gesamttherapiedauer von 24 Monaten einheitlich für alle Therapiezeige durchgeführt. Die Therapie wird anhand der Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahl gesteuert: Angestrebt wird eine Leukozytenzahl von 2.000-3.000/mm³ und eine Lymphozytenzahl von >300 /mm³.

Immuntherapeutische Ansätze:

In den vergangenen Jahren konnten mehrere immuntherapeutische Ansätze entwickelt werden, deren Stellenwert im Rahmen der ALL Therapie gegenwärtig in klinischen Studien geprüft wird. Zu den getesteten Substanzen, welche für Patienten mit B-Vorläufer ALL bereits in klinischen Studien getestet werden, gehören der gegen CD 19 gerichtete Bite Antikörper Blinatumomab sowie das gegen CD 22 gerichtete Antikörperkonjugat Inotuzumab-Ozogamizin. Für Patienten mit T-ALL wird der gegen CD 38 gerichtete Antikörper Daratumumab geprüft. Daneben wird der Einsatz von CAR-T Zellen sowohl in der Erstlinien als auch in der Rezidivsituation geprüft. (19,20,21)

7. Diagnostik im Verlauf

Bewertung des frühen Therapieansprechens

Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung ist eine frühe Evaluierung des Therapieansprechens bei der ALL erforderlich: Diese kann mit Differenzialblutbildern oder anhand von KM-Ausstrichen erfolgen. Üblich ist die Bewertung am achten Tag der Therapie im Blut und/oder Knochenmark und am 14. oder 15. Tag im Knochenmark.

Remissionsbeurteilung

Eine Remission ist definiert als regenerierendes normozelluläres Knochenmark mit <5% Blasten und keinem extramedullärem Leukämiebefall.

Vier bis sechs Wochen nach Beginn der Induktionstherapie ist das Erreichen der Remission durch eine Knochenmarkpunktion zu dokumentieren.

Die Remissionsbeurteilung mit neuen Methoden (Molekulargenetik, FISH, Durchflusszytometrie) spielt bei der ALL im Hinblick auf die Erkennung von minimalen Resterkrankungen sowohl am Ende der Induktionstherapie aber auch im weiteren Therapieverlauf zu definierten Zeitpunkten eine wichtige Rolle.

Später sind Knochenmarkpunktionen bei Rezidivverdacht, jeweils in Kombination mit Lumbalpunktion, indiziert.

Klinische Verlaufsuntersuchungen und Komplikationen

Der Remissionsstatus ist durch regelmäßige klinische und hämatologische Untersuchungen zu überwachen. Die Untersuchungsintervalle richten sich nach dem mit der Zeit geringer werdenden Rezidivrisiko und werden in der Regel nach Abschluss der Erhaltungstherapie schrittweise verlängert. Nach Ablauf von fünf Jahren ab Therapieende sind normalerweise nur noch jährliche Untersuchungen erforderlich.

Im gesamten Therapieverlauf sind regelmäßige Laboruntersuchungen zur Überwachung der Organfunktionen und besonders zur Früherkennung von Organtoxizitäten unerlässlich. Diese sind entsprechend durch apparative Untersuchungen zu ergänzen. Daneben ist im Rahmen von Komplikationen oft eine umfangreiche Diagnostik einzuleiten, die sich an der jeweiligen klinischen Situation zu orientieren hat. Hier kann es kurzfristig zu akuten Notfallsituationen kommen, die eine sofortige diagnostische und therapeutische Intervention erfordern.

Die häufigsten Komplikationen sind Infektion, Sepsis (unter Umständen mit septischem Schock), Thrombosen, Blutungen, Anämie, Thrombozytopenie, Pankreatitis, Osteonekrosen, Kardiomyopathie und Nierenversagen.

Nachsorge

In der Spätfolgendagnostik sind gezielte Untersuchungen zur Erkennung von organbezogenen Spätfolgen notwendig. Hierzu zählen insbesondere kardiologische, endokrinologische, hepatische und zentralnervöse Spätfolgen sowie Spätfolgen am Skelettsystem.

Diagnose des Rezidivs

Zytologisch gelten bei der Diagnose des ALL-Rezidiv folgende Definitionen:

Isoliertes KM-Rezidiv: $\geq 25\%$ lymphoblastische Leukämiezellen im KM ohne Anhalt für eine extramedulläre Beteiligung. Zunehmend werden auch $\geq 5\%$ lymphoblastische Leukämiezellen im KM akzeptiert, dann mit Bestätigung durch eine zweite Methode (Durchflusszytometrie, MRD oder Molekulargenetik).

Kombiniertes KM- Rezidiv: histologisch/zytologisch gesicherter extramedullärer Befall und Nachweis von mindestens 5% lymphoblastischen Leukämiezellen im KM.

Isoliert extramedulläres Rezidiv: histologisch/zytologisch gesicherter extramedullärer Befall und weniger als 5% lymphoblastische Leukämiezellen im KM.

Aufgrund der Zunahme von molekulargenetischen oder FACS basierten Methoden zur Überwachung des Remissionsstatus erhalten die Bezeichnungen „Molekularer Non Response und Molekulares Rezidiv“ zunehmend Einzug in die klinischen Praxis, wengleich bislang internationale Definitionen für diese Ereignisse fehlen

Definition des extramedullären Rezidivs:

ZNS-Rezidiv: $>5/\text{mm}^3$ Leukozyten im Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbare lymphoblastische Leukämiezellen und/oder bioptisch gesicherte intrakranielle Raumforderung im CCT/MRT.

Hodenrezidiv: uni- oder bilaterale schmerzlose harte Hodenschwellung (Hodenvolumen um mehr als 2 Standardabweichungen größer als die Norm, gemessen mit Prader Orchidometer). Diagnose des Hodenrezidivs durch histologische Sicherung i.d.R. nach Orchiektomie des befallenen Hodens. Ein kontralateraler, klinisch nicht befallener Hoden sollte biopsiert werden, um eine subklinische Beteiligung auszuschließen

Andere Lokalisationen: Nachweis durch Biopsie erforderlich

8. Therapie des Rezidivs

Therapie des Rezidivs bei der ALL

Für die Therapie eines ALL-Rezidivs stehen Behandlungsempfehlungen im Rahmen eines nationalen Registers sowie ein internationales Behandlungsprotokoll zur Verfügung. Die Risikostratifizierung erfolgt nach dem Zeitpunkt und dem Ort des Rezidivs sowie dem Immunphänotyp der Erkrankung. Durch eine erneute Induktionstherapie wird eine zweite Remission angestrebt (23,24). Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (frühes/sehr frühes Knochenmark-Rezidiv, Rezidiv einer T-ALL) oder einem unzureichenden Ansprechen auf die Induktionstherapie (MRD Niveau $\geq 10^{-3}$) benötigen zur Intensivierung und zur Remissionserhaltung eine allogene HSZT. Patienten mit günstigem Risikoprofil (späte Rezidive einer B-Vorläufer ALL), haben dagegen bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie (zytologische Remission und ein MRD-Niveau $< 10^{-3}$) mit alleiniger Chemotherapie (Konsolidierung und Dauertherapie) eine relativ gute Heilungschance (25, 26,27). Bei Patienten mit KM-Rezidiv einer B-Vorläufer ALL der Hochrisikogruppe (frühe und sehr frühe Rezidive) hat der bispezifische CD3/19 gerichtete monoklonale Antikörper Blinatumomab im Vergleich zu Konsolidierungsschemotherapie zu einem besseren ereignisfreien Überleben bei geringerer Toxizität geführt, so dass dieser als Teil der Konsolidierung vor HSZT in dieser Patientengruppe in Standardtherapiekonzepten integriert wird (28, 29). Für die Durchführung der HSZT steht ebenfalls ein internationales Protokoll zur Verfügung (29). Eine lokale Bestrahlung ist bei ZNS- oder Hoden-Beteiligung empfohlen.

Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose. Daher ist die Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv geeignet für die Integration und Testung von neuen vielversprechenden gezielt wirksamen Substanzen in kontrollierten Studien.

Literaturverzeichnis

- 1 Annual report german childhood cancer registry 2015 [online] Homepage: Deutsches Kinderkrebsregister URL: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/29942/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf [PDF-Datei] [Stand 29.03.2016]
- 2 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, and Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405
- 3 Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H, Reiter A, Schrappe M. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21: 184-188
- 4 Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, Rosenthal E, Bourquin JP, Sartor M, Schumich A, Karawajew L, Mejstrikova E, Maglia O, Mann G, Ludwig WD, Biondi A, Schrappe M, Basso G; International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018; 94(1): 82-93
- 5 Ludwig W D, Harbott J, Bartram C R, Komischke B, Sperling C, Teichmann J V, Seibt-Jung H, Notter M, Odenwald E, Nehmer A. Incidence and prognostic significance of immunophenotypic subgroups in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience of the BFM study 86. *Recent Results Cancer Res* 1993; 131: 269-282
- 6 Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, McCastlain K, Ding L, Lu C, Song G, Ma J, Becksfort J, Rusch M, Chen SC, Easton J, Cheng J, Boggs K, Santiago-Morales N, Iacobucci I, Fulton RS, Wen J, Valentine M, Cheng C, Paugh SW, Devidas M, Chen IM, Reshmi S, Smith A, Hedlund E, Gupta P, Nagahawatte P, Wu G, Chen X, Yergeau D, Vadodaria B, Mulder H, Winick NJ, Larsen EC, Carroll WL, Heerema NA, Carroll AJ, Grayson G, Tasian SK, Moore AS, Keller F, Frei-Jones M, Whitlock JA, Raetz EA, White DL, Hughes TP, Guidry Auvil JM, Smith MA, Marcucci G, Bloomfield CD, Mrózek K, Kohlschmidt J, Stock W, Kornblau SM, Konopleva M, Paietta E, Pui CH, Jeha S, Relling MV, Evans WE, Gerhard DS, Gastier-Foster JM, Mardis E, Wilson RK, Loh ML, Downing JR, Hunger SP, Willman CL, Zhang J, Mullighan CG. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 ;371(11):1005-15
- 7 van der Veer A, Waanders E, Pieters R, Willemse ME, Van Reijmersdal SV, Russell LJ, Harrison CJ, Evans WE, van der Velden VH, Hoogerbrugge PM, Van Leeuwen F, Escherich G, Horstmann MA, Mohammadi Khankahdani L, Rizopoulos D, De Groot-Kruseman HA, Sonneveld E, Kuiper RP, Den Boer ML. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood.* 2013;122(15):2622-9
- 8 van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, Cavé H, Trka J, Saha V, Schrappe M, Pieters R, Biondi A, Valsecchi MG, Stanulla M, den Boer ML, Cazzaniga G. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood.* 2014;123(11):1691-8
- 9 van der Does-van den Berg A, Bartram C R, Basso G, Benoit Y C, Biondi A, Debatin K M, Haas O A, Harbott J, Kamps W A, Koller U, . Minimal requirements for the diagnosis,

- classification, and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the "BFM Family" Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 497-505
- 10 van Dongen J J, Seriu T, Panzer-Grumayer E R, Biondi A, Pongers-Willemsse M J, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps W A, Gadner H, van Wering E R, Ludwig W D, Basso G, de Bruijn M A, Cazzaniga G, Hettinger K, van der Does-van den Berg, Hop W C, Riehm H, Bartram C R. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352: 1731-1738
 - 11 Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 2014(1):244-9
 - 12 Stengel A, Schnittger S, Weissmann S, Kuznia S, Kern W, Kohlmann A, Haferlach T, Haferlach C. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis. *Blood*. 2014;124(2):251-8
 - 13 Schrappe M, Reiter A, Ludwig W D, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-3322
 - 14 Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, Pieters R, Stary J, Escherich G, Campbell M, Li CK, Vora A, Aricò M, Röttgers S, Saha V, Valsecchi MG. 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*. 2012;13(9):936-45
 - 15 Stanulla M, Dagdan E, Zaliouva M, Möricke A, Palmi C, Cazzaniga G, Eckert C, Te Kronnie G, Bourquin JP, Bornhauser B, Koehler R, Bartram CR, Ludwig WD, Bleckmann K, Groeneveld-Krentz S, Schewe D, Junk SV, Hinze L, Klein N, Kratz CP, Biondi A, Borkhardt A, Kulozik A, Muckenthaler MU, Basso G, Valsecchi MG, Izraeli S, Petersen BS, Franke A, Dörge P, Steinemann D, Haas OA, Panzer-Grümayer R, Cavé H, Houlston RS, Cario G, Schrappe M, Zimmermann M; IKZF1(plus) Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *TRANSCALL Consortium; International BFM Study Group*. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 20;36(12):1240-1249. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3617. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498923
 - 16 Cario G, Leoni V, Conter V, Baruchel A, Schrappe M, Biondi A BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia in childhood and targeted therapy. *Haematologica*. 2020 Sep 1;105(9):2200-2204. doi: 10.3324/haematol.2018.207019.
 - 17 den Boer ML, Cario G, Moorman AV, Boer JM, de Groot-Kruseman HA, Fiocco M, Escherich G, Imamura T, Yeoh A, Sutton R, Dalla-Pozza L, Kiyokawa N, Schrappe M, Roberts KG, Mullighan CG, Hunger SP, Vora A, Attarbaschi A, Zaliouva M, Elitzur S, Cazzaniga G, Biondi A, Loh ML, Pieters R; Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. *Ponte di Legno Childhood ALL Working Group*. *Lancet Haematol*. 2021 Jan;8(1):e55-e66. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30353-7.
 - 18 Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S,

- Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, Klingebiel T. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1265-74
- 19 Vora A, Andreano A, Pui CH, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, Biondi A, Escherich G, Silverman LB, Goulden N, Taskinen M, Pieters R, Horibe K, Devidas M, Locatelli F, Valsecchi MG. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):919-26
- 20 Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood Adv* 2021 Jan 26;5(2):607-612.
- 21 Molina JC, Shah NN. CAR T cells better than BiTEs. *Blood Adv*. 2021 Jan 26;5(2):602-606.
- 22 Ofran Y, Ringelstein-Harlev S, Slouzkey I, Zuckerman T, Yehudai-Ofir D, Henig I, Beyar-Katz O, Hayun M, Frisch A. Daratumumab for eradication of minimal residual disease in high-risk advanced relapse of T-cell/CD19/CD22-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2020 Jan;34(1):293-295.
- 23 Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-2347
- 24 von Stackelberg A, Hartmann R, Bührer C, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2573-2580
- 25 Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, Klingebiel T, Borkhardt A, Schrappe M, Schrauder A, Escherich G, Sramkova L, Niggli F, Hitzler J, von Stackelberg A. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2736-42
- 26 Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, Riehm H. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991; 78: 1166-1172
- 27 Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, Bourquin JP, Klingebiel T, Borkhardt A, Cario G, Alten J, Escherich G, Astra-hantseff K, Seeger K, Henze G, von Stackelberg A. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia*. 2015;29(8):1648-55
- 28 Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, Parasole R, Linderkamp C, Flotho C, Petit A, Micalizzi C, Mergen N, Mohammad A, Kormany WN, Eckert C, Moricke A, Sartor M, Hrusak O, Peters C, Saha V, Vinti L, von Stackelberg A. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):843-54.

- 29 Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):833-42.
- 30 Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R, Po-etschger U, Stachel D, Schrappe M, Alten J, Schrauder A, Schulz A, Lang P, Müller I, Albert MH, Willasch AM, Klingebiel TE, Peters C. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1275-84

Verfahren zur Konsensbildung

Informeller Konsensus. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Federführende Autoren:

Gabriele Escherich (Hamburg), Martin Schrappe (Kiel),

Mitglieder der Expertengruppe

Martin Schrappe, Kiel (GPOH), Ursula Creutzig, Hannover (GPOH), Michael Dworzak, Wien (GPOH), Andishe Attarbaschi, Wien (GPOH), Gunnar Cario, Kiel (GPOH), Arend Stackelberg, Berlin (GPOH), Christina Peters, Wien (GPOH); Martin Horstmann, Hamburg, (GPOH) Anke Bergmann, Hannover (GfH); Nikola Gökbuget, Frankfurt (DGHO)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

DGKJ – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
GfH – Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

Erklärung über Interessenskonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen entweder keine oder nur geringe Interessenskonflikte vor, die keine Konsequenz haben, da kein Bezug zu den aktuellen Therapieempfehlungen, die den Standard beschreiben, besteht. (Die Interessen sind wie folgt definiert: gering: Berater/Gutacher, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft; moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien, hoch: Eigentümerinteressen.) Die Therapie findet innerhalb von standardisierten Therapieprotokollen statt. Insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen und von Dr. S. Lobitz bestätigt. Die Bewertung der Angaben von Frau Prof. U. Creutzig erfolgte von Dr. S. Lobitz.

Aktualisierung 05/2021

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig, Hannover; Stephan Lobitz, Koblenz

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe): Kinder- und Jugendmedizin

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe: Pädiatrische Onkologie

Entwicklungsstufe: 1 Nächste Aktualisierung geplant:

05/2026

Versionsnummer: 7.0
Erstveröffentlichung: 01/1997
Überarbeitung von: 05/2021
Nächste Überprüfung geplant: 05/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online