

Abstracts der 94. Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

20. November 2020 Frankfurt am Main

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Martin Schrappe

Lymphome

Reclassification of pediatric Nodular Lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphoma by a novel neural network based method and correlation with therapy response and clinical outcome

Stefan Gattenlöhner¹, Sergei Sereda¹, Sylvia Hartmann², Roland Schmitz¹, Dirk Hasenclever³, Andreas Bräuninger¹, Dieter Körholz⁴ and Christine Mauz-Körholz⁴

¹Institute of Pathology, University of Giessen; ²Institute of Pathology, University of Frankfurt; ³Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, University of Leipzig; ⁴Department of Pediatric Oncology and Hematology, University of Giessen

Aim: Nodular Lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphomas are morphologically classified according to Fan et al. based on the determination of the amount and distribution of LP cells and the pattern of the lymphocytic background. Although it was shown on a large cohort of adult NLPHL patients that atypical variants (patterns C-F) seem to have a worse clinical course with advanced diseases and higher relapse rates as compared to classical variants, neither the Fan classification has become a relevant prognostic marker in the diagnosis of NLPHLs nor has been so far evaluated in pediatric NLPHLs.

Study design: Evaluation of the prognostic value of the Fan classification and a novel neural network based NLPHL subclassification established by our group and correlation to progression-free survival and response to treatment as defined by early PET response, tumor stage and total tumor burden determined by radiology.

Results: To elucidate the predictive capacity of the Fan classification in pediatric NLPHLs and to compare it with a novel morphometric method based on digital immunohistochemistry and neural networks we first reclassified 58 German NLPHL cases from the EuroNet-PHL LP1 study reclassified according to the conventional Fan classification (Prof. S. Hartmann, University of Frankfurt; Prof. S. Gattenlöhner, University of Gießen). We next scanned the immunohistochemical stainings of OCT-2 by a digital slide scanner and used the QuPath digital pathology platform to train the program to recognize and identify LP cells, positive smaller B cells and negative T cells/bystander cells as well as artefacts resulting from unspecific staining reactions. The hereby generated point coordinates were then used by an open source statistical software R to create a dot pattern

(ppp) and a heat map demonstrating areas without B cells (blue), small amounts of B cells (yellow), high amount of B cells (red) and LP cells (white dots). Among the hereby classified NLPHL samples we identified several cases with an intermixed Fan pattern, however, since several cases did not fit well in one of the Fan subgroups, we established a novel classification based not only on the amount and distribution of LP cells and the configuration and density of B cells but much more a) on the distance of the LP cells to each others, b) the percentage of the tissue surface with no B cells (blue), few B cells (yellow) and many B cells (red) and c) the distribution of the LP cells within these B cell^{negative/low/high} areas. Using a ward cluster analysis combined with a self organizing neural network we identified with the above described additional parameters 5 new individual subgroups of NLPHL that are clearly different from the traditional Fan subgroups A-F that are actually under evaluation regarding a correlation of the individual subtypes for relevant clinical data such as PET value, stage of disease, relapse and/or progression.

Conclusion: Based on this preliminary work we will analyze all NLPHL cases of the EuroNet-PHL LP1 study and prospectively the cases of the GPOH-HD-registry simultaneously by the Fan classification and the here described novel neural network based method to evaluate the potential of a LP cell/B cell based morphological classification as a predictive marker for pediatric NLPHL patients.

Targetiertes und Whole Exome Sequencing mit ccfDNA pädiatrischer Hodgkin Lymphome

Theresa Jox¹, Annika Habbaba¹, Dieter Körholz², Christine Mauz-Körholz², Stefan Gattenlöhner¹, Andreas Bräuninger¹

¹Institut für Pathologie UKGM; ²Institut für pädiatrische Hämatologie und Onkologie UKGM

Fragestellung: In zuvor durchgeführten *Next Generation Sequencing* (NGS)-basierten Studien konnte gezeigt werden, dass Mutationen in pädiatrischen Hodgkin-Lymphomen (pHLs), mit hohen Allelfrequenzen (AF) in der ccfDNA aus Liquid Biopsies (LBs) nachgewiesen werden können. Zudem zeigten die Untersuchungen, dass sich das LB Verfahren wahrscheinlich für das Monitoren des Therapieverlaufes bei pHL eignet (Desch et al 2019). Um die Sensitivität und Spezifität des LB Verfahrens zu optimieren sollten technische Verbesserungen sowie ein HL-spezifisches Panel (pHLv3) erstellt werden.

Rund 10 % der pHLs rezidivieren. Durch *Whole Exome* Sequenzierung (WES) sollen deshalb Varianten gefunden werden, die die rezidivierenden von den nicht-rezidivierenden Patienten unterscheiden.

Studiendesign: Alle in der EuroNet-PHL-C2 Studie behandelten Patienten werden mit zwei initialen Zyklen Vincristine, Etoposide, Prednison und Doxorubicin (OEPA) behandelt und Blutproben zu im Studien-Protokoll fest gelegten Zeitpunkten abgenommen. Aus dem Plasma wird die ccfDNA extrahiert, und für die Library-Präparation genutzt. Mittels eines Hodgkin-spezifischen Panels (pHLv3) werden die Zielsequenzen angereichert, die dann sequenziert werden. Die AF der gefundenen Varianten werden mit den AF der Varianten im Therapieverlauf verglichen. LBs, die eine AF >3 % und eine hohe Anzahl an Varianten aufweisen, werden dann zusätzlich für das WES verwendet.

Ergebnisse: Die technische Optimierung der Library-Präparation zeigte eine deutliche Zeitersparnis, im Vergleich zudem zuvor verwendeten Protokoll, bei einer gleichbleibenden bis verbesserten Qualität der Libraries und Anreicherung der Zielsequenzen. Zudem war weniger Einsatz der in nur geringen Mengen zur Verfügung stehenden ccfDNA für das Erstellen einer Library notwendig (50 ng statt 200 ng). Das pHLv3 Panel weist gegenüber dem alten Panel, das allgemein für Lymphome konzipiert wurde (Desch et al 2019), auch Bereiche auf, die von der aberranten somatischen Hypermutation (ASH) betroffen sind. Bei der Untersuchung von über 70 Fällen wurden vor allem durch die ASH Targets deutlich mehr Mutationen als mit dem älteren Panel. 30 Libraries wurden mittels WES weiter untersucht. 88 % der mit dem pHLv3 Panel gefundenen Varianten können dabei im WES nachgewiesen werden. Zusätzlich zu den Varianten, die mit dem pHLv3 Panel nachgewiesen wurden, konnten mittels WES rund 50–100 zusätzliche, neue somatische Varianten je Patient gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die Untersuchung der LB der pHLs kann durch die technischen Verbesserungen deutlich optimiert werden, wobei vor allem die limitierte ccfDNA effektiver genutzt wird. Zudem erhöht das HL-spezifische pHLv3 Panel deutlich die Sensitivität der Untersuchungen. Die Analyse der Exome der pHLs an ccfDNA ist möglich und sollte die Erkennung von Varianten, die mit einer Rezidivierung einhergehen, ermöglichen.

Aberrationen von Burkitt Lymphomen bei Patienten mit und ohne Rezidiv darstellen und im Verlauf der klonalen Evolution verändern.

Studiendesign: Es wurden Whole-exome sequencing (WES) Analysen von 10 pädiatrischen MYC-rearrangierten Burkitt Lymphomen durchgeführt. Die WES Analyse umfasste 5 Fälle (Keimbahn und Ersterkrankung) in anhaltender Remission und 5 Fälle mit Rezidiv (Triplets aus Keimbahn, Ersterkrankung und Rezidiv). Des Weiteren wurden SNP arrays (single nucleotide polymorphism arrays) für alle 10 Fälle durchgeführt (Primär-diagnosen- und Rezidivmaterial).

Ergebnisse: Durch die Kombination der Daten aus WES und SNP arrays konnte schematisch die klonale Evolution für jeden der 10 Patienten erstellt werden. Dies offenbarte entscheidende Unterschiede zwischen Fällen ohne Rezidiv und Fällen mit Rezidiv. Bei allen Rezidiv-Fällen konnte bereits initial eine höhere Mutationsrate im Vergleich zu Nicht-Rezidiv-Fällen sowie ein komplexer Karyotyp (>3 CNVs) (*Forero-Castro, Br J Haematol, 2016*) nachgewiesen werden. Zusätzlich präsentiert die modulierte klonale Evolution Hinweise auf abhängige Subklone, die teilweise bereits initial detektierbar waren.

Eine detaillierte Analyse jedes einzelnen mutierten Gens erbrachte neben einem besseren Verständnis der individuellen Pathogenese der 10 Burkitt Fälle auch einen Funktionsverlust von *TP53* für jeden Rezidiv-Fall. Entscheidend ist, dass die Nicht-Rezidiv-Fälle höchstens eine *TP53* Mutation aufweisen während die Rezidiv-Fällen mindestens zwei Mutationen tragen.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Studie, die die klonale Evolution von Burkitt Lymphomen in dieser detaillierten Form rekonstruiert. Das Wissen über identifizierte Subklone und den Funktionsverlust von *TP53* bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose verdeutlichen die Bedeutung einer genetischen Charakterisierung und präsentieren *TP53* als neuen potenziellen prognostischen Marker für Burkitt Lymphome im Kindes- und Jugendalter.

Klonale Evolution bei Burkitt-Lymphomen

Katrin Reutter¹, Sarah Sandmann², Jonas Rohde¹, Stephanie Müller¹, Marius Wöste², Tasneem Khanam¹, Ulf Michgehl¹, Wolfram Klapper³, Wilhelm Wößmann⁴, Jochen Seggewiss⁵, Georg Lenz⁶, Martin Dugas⁵, Birgit Burkhardt¹

¹Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster;

²Institut für Medizinische Informatik, Westfälische Wilhelms-Universität

Münster; ³Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; ⁴Pädiatrische Hämatologie

und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ⁵Institut für

Humangenetik, Universitätsklinikum Münster; ⁶Hämatologie und Onkologie,

Universitätsklinikum Münster

Fragestellung: Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Kinder und Jugendliche mit Burkitt Lymphom ist mit ca. 90 % sehr gut. Rezidive sind bis heute mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert (Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit <30 %) (*Woessmann, Blood, 2020*). Die Fragestellung der aktuellen Analyse war, wie sich die molekulargenetischen

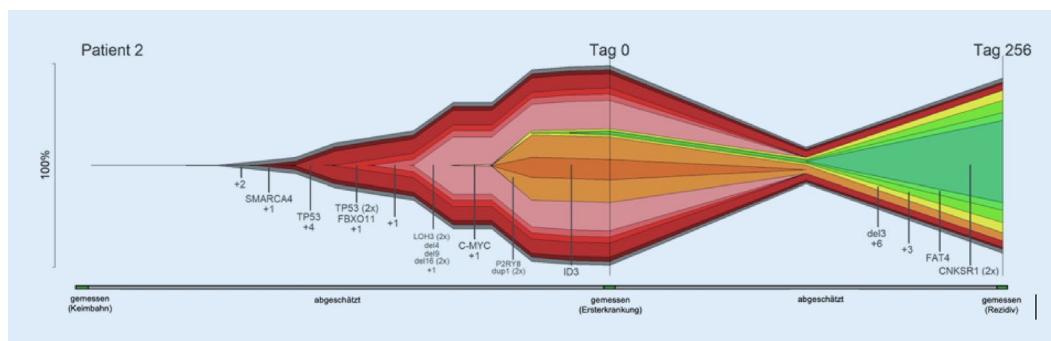


Abb. 1 ◀ Klonale Evolution eines Rezidiv-Falls. „C-MYC“ steht für das MYC-Rearrangement

Therapie primär-mediastinaler B-Zelllymphome mit dosisadaptierter Chemotherapie EPOCH mit Rituximab – eine Auswertung aus der NHL-BFM Registerstudie

Fabian Knörr¹, Martin Zimmermann², Andishe Attarbaschi³, Edita Kabičková⁴, Britta Maecker-Kolhoff⁵, Stephanie Ruf⁶, Ingrid Kühnle⁶, Martin Ebinger⁷, Anne-Kathrin Garthe⁸, Ilse Oschlies⁹, Wolfram Klapper⁹, Birgit Burkhardt⁸, Wilhelm Wößmann¹

¹Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und NHL-BFM Studienzentrale, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ²Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover; ³Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, St. Anna Kinderspital, Medizinische Universität Wien; ⁴Department for Paediatric Haematology and Oncology, University of Prague, Tschechien; ⁵Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Gießen; ⁶Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Göttingen; ⁷Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen; ⁸Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und NHL-BFM Studienzentrale, Universitätsklinikum Münster; ⁹Institut für Pathologie, Hämatopathologie und Lymphknotenregister, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Fragestellung: Das primär-mediastinale großzellige B-Zelllymphom (PMLBL) manifestiert sich typischerweise mit einem großen Mediastinaltumor und initialen kardiorespiratorischen Einschränkungen bei Jugendlichen oder jüngeren Erwachsenen. Chemotherapiekonzepte für reife B-NHL bei Kindern erreichten ereignisfreie Überlebensraten (EFS) von 65–70 % (Gerrard et al, 2013; Seidemann et al, 2003). Bei erwachsenen Patienten wurde mit einer über sechs Zyklen dosisadaptierten Chemoimmuntherapie mit Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Rituximab (DA-EPOCH-R) ein EFS von 93 % berichtet (Dunleavy et al, 2013).

Studiendesign: Seit Oktober 2010 werden Kinder und Jugendliche mit einem PMLBL in der NHL-BFM Studiengruppe gemäß der Therapieempfehlung der Studienkommission mit einem modifizierten DA-EPOCH-R-Schema behandelt. Abhängig von dem Ausmaß der Leuko- und Thrombopenie nach dem vorherigen Block erfolgen Dosisanpassungen. Die Behandlungsergebnisse der bis Oktober 2019 behandelten Kinder wurden analysiert.

Ergebnisse: 65 Patienten der Studie B-NHL BFM 04 und des NHL-BFM Registry 2012 mit der Referenzdiagnose eines PMLBL wurden mit DA-EPOCH-R behandelt. Das mediane Alter betrug 16,5 Jahre (8,4–21,7 Jahre); 53 % der Patienten waren weiblich. Das mediane Follow-Up betrug 2,9 Jahre. Eine mindestens dreimalige Dosisescalation wurde bei 21/53 Patienten (40 %) erreicht, bei 7/53 (13 %) erfolgte keine Dosissteigerung. Das EFS nach 3 Jahren betrug 82 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 74–92 %), die Rate des Gesamtüberleben 89 % (95 %-KI 81–98 %). Von elf Patienten mit einem Rezidiv hatten vier (36,4 %) ein ZNS-positives Rezidiv (davon 3 mit einem isolierten ZNS-Rezidiv), von diesen verstarben drei Patienten. Bei zwei Patienten zeigte sich im Rezidiv histopathologisch ein Grauzonenlymphom.

Schlussfolgerung: Im Vergleich mit der historischen Kontrollgruppe zeigte sich DA-EPOCH-R als akut gut verträgliche und wirksame Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit PMLBL. Die zukünftige Therapie der PMLBL muss auch das Auftreten von ZNS-Rezidiven unter DA-EPOCH-R berücksichtigen.

Hämatonkologische Erkrankungen im Säuglingsalter

Neugeborenen-Screening auf SCID: Erste Ergebnisse

F. Hauck^{1,7}, C. Schütz², M. H. Albert¹, M. Höning³, S. Ghosh⁴, A. Schulz², U. Nennstiel^{5,7} und C. Speckmann^{6,7} in Abstimmung mit der AG Screening der Arbeitsgemeinschaft Päd. Immunologie, API

¹Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Pädiatrische Immunologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; ³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm; ⁴Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikums Düsseldorf; ⁵Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim; ⁶Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; ⁷Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)

Fragestellung/Einleitung: Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) sind eine heterogene Gruppe angeborener Störungen der Immunität, die aufgrund des kombinierten T- und B-Zelldefektes eine hohe Morbidität aufweisen und unbehandelt nicht mit dem Überleben vereinbar sind. Das im August 2019 neu eingeführte TREC (T cell receptor excision circle) Neugeborenen-Screening (NGS) auf SCID ermöglicht es, eine kurative Therapie i. d. R. mittels hämatopoietischer Stammzelltransplantation (HSZT) anzubieten, bevor die Säuglinge an schweren Komplikationen erkranken. Neben klassischen SCID Erkrankungen werden im NGS auch andere Ursachen einer schweren T-Zellmangels wie syndromale kombinierte Immundefekte (u. a. komplettes DiGeorge Syndrom) identifiziert. Auch diese Kinder benötigen oftmals therapeutische Maßnahmen, in der Regel aber keine HSZT. Kinder mit auffälligem TREC-Screening sollten umgehend in spezialisierten immunologischen Einrichtungen (sog. CID Kliniken und Zentren) vorgestellt werden, damit die differenzierende Diagnostik sowie Einleitung der optimalen therapeutischen Maßnahmen rechtzeitig erfolgen kann. Kinder mit auffälligem TREC-Screeningbefund werden im Screening Report, Patienten mit bestätigtem SCID und/oder CID im SCID und/oder ESID Register erfasst. Wir stellen in unserem Beitrag die Versorgungsstrukturen für Kinder mit positiven TREC Screening in Deutschland sowie erste Patientenzahlen einer Stuserhebung aus Februar 2020 vor.

Studiendesign: Zwischen August 2019 und Januar 2020 wurden deutschlandweit >300.000 Kinder im Rahmen des prospektiven NBS auf die Möglichkeit eines schweren T-Zell-Mangels wie beim kongenitalen SCID untersucht. Um die Anzahl positiv gescreenter Kinder und deren Versorgungswege zu dokumentieren, erfolgte im Februar 2020 eine erste Abfrage der Screening-Labore sowie CID-Kliniken und Zentren. Die AG Screening der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) sowie die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) haben hierzu einen Fragebogen entwickelt, der im Sinne eines „Capture/Re-Capture“ Ansatzes sowohl von den Screeningzentren als auch den CID-Kliniken und Zentren ausgefüllt wurde.

Ergebnisse: Sowohl über die medizinischen Versorgungseinrichtungen (CID-Kliniken und Zentren) wie auch die Screening-Labore wurden 21 bestätigte Fälle von Kindern mit angeborenem schwerem T-Zellmangel gemeldet (Inzidenz 1:15.000). Hierunter differenzierte die weitere Diagnostik 13 Kinder mit SCID/Omenn-Phänotyp (Inzidenz 1:25.000) und 8 Kinder mit syndromalen Immundefekten

Schlussfolgerung: Die erste Stuserhebung 6 Monate nach Initiierung des SCID Screenings zeigt eine unerwartet hohe Inzidenz von Kindern mit schwerem angeborenem T-Zellmangel. Alle Kinder wurden in spezialisierten immunologischen Einrichtungen behandelt und zeitnah prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen zugeführt. Die prospektive Erfassung im Screening-Report und erkrankungsspezifischen Registern ist ein wichtiges Werkzeug, um den Screening- und Behandlungserfolg

zu dokumentieren. Die Register wurden auf Boden der aktuellen Datenerhebung noch einmal angepasst. Standardisierte Abfragen zur Qualitätskontrolle der Versorgungsstrukturen werden in 12-monatlichen Intervallen erfolgen.

Einführung eines Neugeborenen Screenings auf Sichelzellerkrankung in Deutschland – und was dann?

Stephan Lobitz^{1,7}, Regine Grosse^{2,7}, Holger Cario^{3,7}, Dani Hakimeh^{4,7}, Andrea Jarisch^{5,7}, Andreas Kulozik^{6,7}, Lena Oevermann^{4,7} & Joachim Kunz^{6,7}

¹Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Koblenz; ²Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hamburg; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/SZT, Berlin; ⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt/Main; ⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Heidelberg; ⁷GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankung

Hintergrund: Eine unerkannte Sichelzellerkrankung (SCD) geht mit einem signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Kritisch sind vor allem lebensbedrohliche Infektionen durch bekapselte Bakterien, für die die krankheitstypische funktionelle Asplenie prädisponiert. Daneben sind akute Anämie-Episoden, z. B. im Rahmen einer Milzsequestration bedeutsam. Die SCD ist international daher bereits seit den 1970er-Jahren Zielerkrankung in zahlreichen Neugeborenen-Screeningprogrammen. In insgesamt fünf Pilotstudien haben wir in den vergangenen Jahren die Prävalenz der SCD unter 218.579 Neugeborenen in Deutschland untersucht und dabei 44 betroffene Kinder identifiziert. Das entspricht einer mittleren Prävalenz von knapp 1:5000. Die SCD wird damit zukünftig nach der Hypothyreose (1:3000) die zweithäufigste im Neugeborenen-Screening erfasste Erkrankung sein.

Projekt: Die Daten der Pilotstudien waren die epidemiologische Basis für den Antrag auf Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf SCD in Deutschland, der im März 2018 beim GBA eingereicht wurde. Der Verlauf des Bewertungsverfahrens war bislang sehr günstig, so dass wir als Fachgesellschaft gefragt sind, uns auf die Einführung des Screenings ab voraussichtlich Mitte/Ende 2021 einzurichten.

Ein wesentlicher Bestandteil eines erfolgreichen Neugeborenen-Screening-Programms wird ein wirksames *tracking* sein, um bei Screening-positiven Kindern die erforderliche Bestätigungsdiagnostik und bei Erkrankten dann die angemessenen therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können. Hier gibt es in Deutschland die bereits seit Jahren erfolgreich rekrutierende GPOH-Registerstudie Sichelzellerkrankung. Die Bedeutung eines effizienten *trackings* wird dadurch noch weiter erhöht, dass das Neugeborenen-Screening auf SCD nach zwei Jahren evaluiert werden soll.

Wir schlagen vor, für die Screeninglabore und die einsendenden Ärzte eine Liste mit akkreditierten Kliniken/Ärzten zu erstellen, die wir für die Konfirmationsdiagnostik empfehlen. Die Bestätigungsdiagnostik soll von einer dieser Institutionen veranlasst und in einem Labor des GPOH-Registers durchgeführt werden. Die im Screening identifizierten Patienten sollen möglichst vollständig im GPOH-Register erfasst werden, um ihren Erkrankungsverlauf prospektiv zu dokumentieren und mit historischen Kontrollen vergleichen zu können. Das gewährleistet eine fachgerechte Versorgung dieser Patienten mit einer in Deutschland seltenen Erkrankung.

Unser Auswahlkonzept favorisiert Kliniken, die an der GPOH-Registerstudie teilnehmen. Weitere institutionelle und personelle Voraussetzungen einer qualifizierten Versorgung umfassen aus unserer Sicht die Verfügbarkeit eines Facharztes mit Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und -Onkologie und Erfahrung mit Patienten mit Sichelzellerkrankung, die Verfügbarkeit der transkraniellen Dopplersonografie, eine pädiatrische Intensivstation mit Option der Austauschtransfusion oder Erythrozytapherese, die Möglichkeit der Durchführung von Notfallbildgebungen, eine leistungsfähige Blutbank, einen psychosozialen Dienst und die Erfahrung mit Stammzell-

transplantation bei SCD. Einzelne dieser Punkte können auch durch Kooperationen mit regionalen Zentren erfüllt werden.

Wir möchten Sie herzlich einladen, dieses Konzept mit uns zu diskutieren.

Rekurrenente Genfusionen charakterisieren molekulare Subgruppen hochgradiger Gliome im Säuglingsalter

Matthew Clarke¹, Alan Mackay¹, Britta Ismer^{2,3,4}, Dominik Sturm^{2,3,5}, David W. Ellison⁶, Thomas S. Jacques⁷, David T. W. Jones^{2,3}, Chris Jones¹

¹Division of Molecular Pathology, Institute of Cancer Research, London, Großbritannien; ²Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ); ³Pädiatrische Gliomforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg; ⁴Fakultät für Biowissenschaften, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; ⁵Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁶Department of Neuropathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis TN, USA; ⁷UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, Großbritannien

Fragestellung: Hochgradige Gliome im Säuglingsalter zeigen ein abweichendes klinisches Verhalten von ihnen histopathologisch entsprechenden Gliomen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter und gehen mit einem vergleichsweise verlängerten Gesamtüberleben einher. Dies deutet auf die Möglichkeit hin, dass die aktuelle neuropathologische Einteilung dieser Tumoren deren zu Grunde liegende Biologie nur unzureichend widerspiegelt.

Studiendesign: Gliome von 241 Patienten im Alter von 0–3 Jahren (unter Ausschluss pilozytischer Astrozytome und anderer niedriggradiger Gliome) wurden einer integrierten histologischen Re-Evaluation, DNA-Methylierungsanalyse, sowie genomweiter, Exom- oder Genpanel-Sequenzierung unterzogen und die Ergebnisse mit klinischen Parametern korreliert. Die präklinische Wirksamkeit zielgerichteter Therapien wurde anhand geeigneter *in vitro* und *in vivo* Modelle überprüft.

Ergebnisse: Nach Ausschluss von Tumoren anderer etablierter Tumor-entitäten oder Subgruppen blieben 130 Tumoren als Bestandteil eines intrinsischen Spektrums von Gliomen mit spezifischem Auftreten im Säuglingsalter. Dieses beinhaltete Tumoren mit therapeutisch nutzbaren Veränderungen im MAP-Kinase Signalweg sowie einen großen Anteil von weiteren Tumoren mit Fusionen der *ALK*, *NTRK1/2/3*, *ROS1* und *MET* Gene als treibende genetische Veränderungen. Tumoren mit diesen Fusionen waren mit einem verbesserten Überleben assoziiert als andere Subgruppen und zeigten Hinweise auf Wirksamkeit zielgerichteter Therapien in der präklinischen und klinischen Anwendung.

Schlussfolgerung: Hochgradige Gliome im Säuglingsalter lassen sich in neue Subgruppen mit vorrangigem Auftreten bestimmter Genfusionen und unterschiedlichem biologischen Verhalten einteilen. Die erhobenen Daten unterstützen die Überzeugung, dass Gliome im Säuglingsalter einer dringenden Veränderung in ihrer Diagnosestellung und klinischem Patientenmanagement bedürfen.

Maligne Rhabdoide Tumoren im Säuglingsalter als klinische Herausforderung

Karolina Nemes¹, Susanne Bens², Denis Kachanov³, Tatyana Shamanskaya³, Svetlana Varfolomeeva³, Kornelius Kerl⁴, Floor Abbink⁵, Martin Ebinger⁶, Stephan Tippelt⁷, Norbert Graf⁸, Martin Hasselblatt⁹, Pablo Hernáiz-Driever¹⁰, Maria João Gil-Da-Costa¹¹, Thomas Klingebiel¹², Rolf-Dieter Kortmann¹³, Jane Pears¹⁴, Paul-Gerhardt Schlegel¹⁵, Thorsten Simon¹⁶, Beate Timmermann¹⁷, Olaf Witt¹⁸, Reinhard Schnepfenheim¹⁹, Uwe Kordes¹⁹, Joachim Gerss²⁰, Reiner Siebert², Rhoikos Furtwängler⁸, Michael Christoph Frühwald¹

¹Universität Augsburg; ²Universitätsklinikum Ulm; ³Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Immunologie Moskau; ⁴Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Neuroonkologie; ⁵Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam; ⁶Universitätsklinikum Tübingen, Kinderklinik, Zentrum für Kinder- und Jugendonkologie; ⁷Klinik für Kinderheilkunde 3, Universitätsklinikum Essen; ⁸Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; ⁹Medizinische Fakultät Münster; ¹⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und SZT; ¹¹Hospital de São João, HSJ, Hemat/Oncologia Pediátrica; ¹²Universitätsklinikum Frankfurt, Abt. für Kinderheilkunde III; ¹³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie; ¹⁴Our Lady's Children's Hospital Crumlin, Ireland; ¹⁵Universitätsklinikum Würzburg, Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und SZT; ¹⁶Uniklinik Köln, Kinderonkologie und -hämatologie; ¹⁷Klinik für Partikeltherapie (WPE), Universitätsklinikum Essen; ¹⁸Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie; ¹⁹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; ²⁰Medizinische Fakultät Münster, Institut für Biometrie und Klinische Forschung

Fragestellung: Die Behandlung maligner Rhabdoider Tumoren (MRT) bei Säuglingen stellt Kinderonkologen weltweit aufgrund des jungen Alters, der Aggressivität des Tumors und fehlender Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor enorme Herausforderungen. Das EU-RHAB Register wurde gegründet um klinische und genetische Daten betroffener Patienten europaweit zu analysieren und durch eine Entwicklung therapeutischer Konzepte das Überleben zu verbessern.

Studiendesign: Zwischen 2006 und 2020 wurden 100 Patienten (<6 Monate bei Diagnose) mit MRT in EU-RHAB registriert (BRD = 70, Ausland = 30), und gemäß der EU-RHAB Therapieempfehlungen behandelt. Die genetischen Daten zu *SMARCB1* (*SMARCA4*) (Tumor und/oder Blut) wurden mittels FISH, MLPA und Sequenzierung erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt 45 % ($n = 45$) waren ATRT, 29 % (29/100) eMRT, 10 % (10/100) RTK und 16 % synchrone Tumoren – ATRT + eMRT = 11, ATRT + RTK = 5. Fernmetastasen wurden bei 52 % (49/95) diagnostiziert. Keimbahnmutationen lagen in 55 % (47/86) der analysierten Fälle vor. Die Analytik von *SMARCB1*/*SMARCA4* (FISH, MLPA, Sequenzierung) aus Tumorgewebe gelang in 43 Fällen. Am häufigsten waren große Deletionen von *SMARCB1*. Eine komplette Tumoresektion (GTR) gelang in 32 % (32/100), Chemotherapie nach EU-RHAB in 93 % (93/100), eine Hochdosischemotherapie in 16 % (16/100) und eine Radiotherapie in 23 % (23/100). 81 % (81/100) hatte eine Rezidive. Ein Prozentsatz von 77 % (77/100) der Patienten ist verstorben, 20 % (20/100) sind in CR, $n = 1$ in SD, $n = 1$ in PR und $n = 1$ in PD. Insgesamt wies die intensive Chemotherapie eine hohe Toxizität auf, dennoch konnten auch sehr junge Kinder zeitgerecht behandelt werden. Häufigste Nebenwirkung war eine VOD, die in 13 % (13/100) der Patienten auftrat. Toxische Todesfälle wurden nicht verzeichnet.

Schlussfolgerung: In vielen Fällen bleibt die Heilung eines MRT im Säuglingsalter aus und ein palliativer Ansatz ist gerechtfertigt. Wir zeigen jedoch, dass sich standardisierte therapeutische Ansätze positiv auf das Überleben auswirken. Kontrollierte Klinische Studien sind dringend von Nöten.

Durchführbarkeit einer Protonen-Strahlentherapie für Säuglinge und Kleinkinder mit Hirntumoren: Erfahrungen aus der prospektiven Registerstudie KiProReg

Danny Jazmati¹, Theresa Steinmeier¹, Dalia Ahmad-Khalil¹, Sabine Frisch¹, Sarah Peters¹, Christian Bäumer^{2,7}, Stefan Rutkowski³, Michael Frühwald⁴, Christoph Blase⁵, Gudrun Fleischhack⁶, Stephan Tippelt⁶, Beate Timmermann^{1,7}

¹Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ); ²Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Universitätsklinikum Essen; ³Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätskinderklinik Augsburg, Schwäbisches Kinderkrebszentrum, Augsburg, Deutschland; ⁵Anästhesienetz Rhein-Ruhr; ⁶Universitätsklinikum Essen, Pädiatrie; ⁷Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Essen, Deutschland; ⁷German Cancer Consortium (DKTK)

Fragestellung: Sofern bereits bei sehr jungen Kindern eine Radiotherapie (RT) indiziert ist, wird diese zunehmend als Protonentherapie (PT) durchgeführt. Die Behandlung von Kleinkindern erfordert allerdings eine intensive multimodale Betreuung. Informationen zu Verträglichkeit und Durchführbarkeit sind begrenzt.

Studiendesign: Kleinkinder mit Hirntumoren unter 2 Lebensjahren, die mit PT behandelt wurden und in die prospektive Registerstudie KiProReg aufgenommen wurden, wurden retrospektiv analysiert. Dabei wurden Informationen über Patientencharakteristika, Behandlung, Toxizität und Tumorkontrollraten ausgewertet. Unerwünschte Ereignisse (AE) wurden gemäß CTCAE V4.0 vor, während und nach PT klassifiziert.

Ergebnisse: Zwischen 2013 und 2018 konnten 51 Kinder in die Analyse einbezogen werden. Das mittlere Alter der Kohorte zum Zeitpunkt der PT betrug 19 Monate (range, 11–23 Monate). Häufigste Diagnosen waren Ependymom (51,0 %) und AT/RT (39,0 %). M-Staging M0: $n = 45$ (88,2 %) M1: $n = 4$ (7,8 %) M2: $n = 1$ (2,0 %) M3: $n = 1$ (2,0 %). Bei 20,0 % konnte eine GTR erreicht werden. Die mediane Gesamtdosis der PT betrug 54,0 Gray (Gy) (range, 45,0–59,4 Gy). Die Mehrheit erhielt eine lokale RT, nur bei vier Patienten wurde eine kraniospinale Bestrahlung mit anschließendem Boost auf das Tumorbett durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Kohorte betrug 42,0 Monate (range, 7,3–86,2 Monate). Die geschätzte lokale Kontrolle, das progressionsfreie Überlebens und das Gesamtüberleben nach 3 Jahren der Patienten betrug 62,7 %, 47,1 % und 76,5 %. Einundzwanzig Patienten stellten sich bereits zu Behandlungsbeginn der PT mit einem oder mehreren neurologischen Defiziten vor. Unter PT wurden 24 Ereignisse höhergradiger (CTCAE \geq °III) Toxizität berichtet, darunter 16 Fälle mit hämatologischer Toxizität, vier ventrikuloperitoneale Shunt-Fehlfunktionen und vier Komplikationen von den zentralvenösen Kathetern. Eine Unterbrechung der RT für mehr als zwei Tage und/oder unerwartete Krankenhausaufenthalte wurden bei 5 bzw. 12 Patienten dokumentiert. Zu den späten unerwünschten strahleninduzierten Ereignissen gehörten Endokrinopathien (CTCAE °II) ($n = 4$; 7,8 %) bzw. neu auftretender Hörverlust (CTCAE °III) ($n = 1$; 1,9 %). Bei fünf Patienten (7,8 %) traten vorübergehende asymptomatische strahleninduzierte radiologische Bildveränderungen auf.

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchung zeigt, dass die PT bei Säuglingen und Kleinkindern mit Hirntumoren durchführbar ist. Mit der PT konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten eine lokale Kontrolle erreicht werden. Aufgrund des Risikopotentials sollte eine RT im Kleinkindalter dennoch nur empfohlen werden, wenn sie zur Heilung unabdingbar ist.

Seltene Tumoren

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome im Kindes- und Jugendalter – GPOH-MET Register

Antje Redlich¹, Markus Luster², Michaela Kühlen³, Pascal Mier¹, Lienhard Lessel¹, Peter Vorwerk¹

¹Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Universitätskinderklinik, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, GPOH-MET Register, Magdeburg;

²Universitätsklinik Marburg, Klinik für Nuklearmedizin, Marburg;

³Universitätsklinikum Augsburg, Schwäbisches Kinderkrebszentrum, Augsburg

Einleitung: Kinder und Jugendliche mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) werden im GPOH-MET Register erfasst und betreut. Nach einer Thyreoidektomie erfolgt die Radioiodtherapie (RIT) zur Ablation von Schilddrüsenrest- bzw. Tumorgewebe. Weitere RIT können indiziert sein. Es schließt sich eine L-Thyroxin-Substitution in TSH-supprimierender Dosierung an.

Studiendesign: Retrospektive Auswertung aller Patienten unter 18 Jahren mit der Diagnose eines DTC, die in das GPOH-MET Register bis Oktober 2019 eingeschlossen wurden.

Ergebnisse: Es wurden 406 Patienten im mittleren Alter von 13,0 Jahren (3,7–17,9) mit der histologischen Diagnose eines DTC erfasst. Über die Zeit zeigte sich eine Zunahme der Inzidenz von 7,1 auf 14,3:10.000.000 Kinder ($p < 0,001$).

Bei 87,9 % der Patienten wurden papilläre Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert. Lymphknotenmetastasen lagen bei 241 von 365 (66,0 %) Patienten vor. Fernmetastasen fanden sich in 21,1 % der Fälle. Bei 65 von 68 Patienten handelte es sich hierbei um pulmonale Metastasen.

In 94,3 % der Fälle schloss sich der Thyreoidektomie mindestens eine RIT an. In 39,2 % erfolgten weitere RIT. Im Mittel wurden 1,7 RIT pro Patient durchgeführt (0–8). Die kumulative Gesamtdosis lag im Mittel bei 6710 MBq (418–58.330). Bei 39 (15,9 %) Patienten wurde über transiente Nebenwirkungen der RIT berichtet.

Das Follow up lag im Mittel bei 4,0 Jahren (0–20,6). Ein Patient verstarb 6,7 Jahre nach Diagnosestellung an einer Lungenfibrose als Folge der RIT. Rezidive traten bei 31 der Kinder auf. Hierbei handelte es sich um neu aufgetretene Lymphknotenmetastasen bzw. Lungenmetastasen in 17 bzw. 10 Fällen. Bei vier Kindern trat ein Rezidiv im ehemaligen Schilddrüsenbett auf. Daneben gab es 16 Patienten, die trotz adäquater Behandlung keine Remission erreichen konnten.

Das 10 Jahres-Überleben war 98,8 %, das 10 Jahres-Ereignisfreie Überleben (EFS) 78,4 %. Dabei zeigten u. a. Diagnosealter, Metastasierung und Operationsradikalität signifikanten Einfluss auf das EFS.

Ein permanenter Hypoparathyreoidismus fand sich bei 111 von 278 (39,9 %) Patienten und trat bei Durchführung einer Lymphknotendissektion signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Die Autotransplantation von Nebenschilddrüsen zeigte keinen protektiven Effekt.

Eine Rekurrensparese lag postoperativ bei 38 von 169 (22,5 %) Kindern vor. Durch Anwendung eines intraoperativen Neuromonitorings konnte die Häufigkeit reduziert werden ($p = 0,002$).

Schlussfolgerung: In Deutschland fand sich eine Zunahme der Inzidenz von DTC bei Kindern. Auch bei metastasierter Erkrankung ist die Prognose gut.

Da bei einem relevanten Anteil an Patienten therapiebedingte Langzeitfolgen auftraten, sind eine Standardisierung der Therapie und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit allen beteiligten Fachdisziplinen zur Verbesserung der Langzeitprognose notwendig.

Primäre Lungenkarzinome im Kindes- und Jugendalter – Darstellung der im STEP-Register von 2009–2019 prospektiv erfassten Fälle

Michael Ost¹, Sarah Voggel¹, Dominik T. Schneider², Ines B. Brecht¹

¹Kinderheilkunde I – Allg. Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen; ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dortmund

Fragestellung: Primäre Lungenkarzinome gehören zu der Gruppe der seltenen Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit einer Inzidenz von $< 2/1.000.000$ pro Jahr. Sie stellen für behandelnde Ärzte eine Herausforderung dar, da nur wenig spezifische Informationen hinsichtlich Diagnostik und Therapie bei pädiatrischen Patienten publiziert sind. Diese Analyse soll zu einem besseren Verständnis der klinischen Charakteristika und Behandlung dieser Tumoren im Kindesalter beitragen.

Methodik: Die Behandlungsdaten aller von 2009 bis 2019 im STEP-Register erfassten Patienten mit primären Lungenkarzinomen und einem Alter von ≤ 18 Jahren bei Diagnose wurden hinsichtlich Symptomatik, Diagnostik (inkl. Histopathologie, Molekular- und Keimbahngenetik), Therapie, Verlauf und Follow-up ausgewertet.

Ergebnisse: Zwischen 2009 und 2019 wurden 12 Patienten mit primären Lungenkarzinom (mukoepidermoides Karzinom ($n=7$), Plattenepithel- und Adenokarzinom (jeweils $n=2$), adenosquamöses Karzinom ($n=1$)) wurden im STEP-Register erfasst. Die Symptomatik vor Diagnosestellung war überwiegend unspezifisch mit Husten, Atemnot, Stridor und Schmerzen. Daher wurden nach Patienten initial als Atemwegsinfekt diagnostiziert. Mukoepidermoide Karzinome traten ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf und wurden durch komplette Resektion erfolgreich behandelt. Alle Patienten blieben bislang bei einer medianen Follow-up-Dauer von 33 Monaten in kompletter Remission. Ein typisches MAML2-Rearrangement war bei allen drei molekulargenetisch untersuchten Patienten nachweisbar. Die Patienten mit Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom der Lunge waren bei Diagnosestellung ≥ 16 Jahre alt. Beide Patienten mit Plattenepithelkarzinom wiesen initial eine Fernmetastasierung auf und wurden multimodal in einem palliativen Setting in Anlehnung an Erwachsenen-Therapieprotokolle behandelt. Beide Patienten verstarben innerhalb eines Jahres nach Diagnose. Einer der beiden Patienten mit Adenokarzinom wies primär Metastasen in der kontralateralen Lunge auf. Nach wiederholten chirurgischen Eingriffen und adjuvanter Chemotherapie erreichten die Patienten eine anhaltende komplette Remission bei einem Follow-up von aktuell 30 bzw. 51 Monaten nach Diagnose. Eine Patientin mit adenosquamösem Karzinom auf Basis einer HPV11-assoziierten rezidivierenden respiratorischen Papillomatose erzielte nach Resektion, Chemo- und Radiotherapie eine über aktuell 31 Monate anhaltende komplette Remission.

Schlussfolgerung: Patienten mit mukoepidermoiden Karzinomen der Lunge zeigen einen sehr günstigen Verlauf, während das Überleben bei Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinomen der Lunge deutlich eingeschränkt ist. Eine molekulargenetische Charakterisierung und ein größeres Datenkollektiv sind notwendig, um den therapeutischen Stellenwert des Einsatzes von Therapiestrategien der medizinischen Onkologie bei Kindern und Jugendlichen zu beurteilen.

Das STEP Register wird gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

Zystadenome, Borderlinetumoren und Ovarialkarzinome – Bericht aus dem STEP Register

Madeleine Liedtke¹, Ines B. Brecht², Tabea Blessing¹, Benedikt Bernbeck¹, Gabriele Calaminus³, Dominik T. Schneider¹

¹Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund, ²Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, ³Bonn

Hintergrund: Neben den Keimzelltumoren und Keimstrang-Stromatumoren machen die epithelialen Tumoren und Ovarialkarzinome die dritte große histologische Gruppe der Eierstocktumoren aus. Ihre Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. Dabei sind die kleinzelligen Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (OSCC-HT) als biologisch distink-

te Gruppe anzusehen, die aufgrund der dort nachweisbaren SMARCA4 Mutation im Kontext der Rhabdoidtumoren zu sehen ist.

Patienten und Methoden: Beobachtungspatientinnen des MAKEI Registers, seit 2012 des STEP-Registers wurden prospektiv erfasst, die Daten standardisiert erhoben und retrospektiv analysiert.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 1994 bis 2017 sind 44 Patientinnen erfasst worden, darunter 15 Zystadenome (ZA), 7 Borderlinetumoren (BT), 3 Ovarialkarzinome (CA) und 19 OSCC-HT. Seit Etablierung des STEP Registers ist eine steigende Meldefrequenz mit zuletzt 4–5 neuen Patientinnen pro Jahr zu verzeichnen. Bei einem medianen Alter von 13,6 Jahren handelt es sich um jugendliche Patientinnen. Als vorherrschende Symptomatik werden Bauchschmerzen, Völlegefühl und Bauchumfangszunahme beschrieben (medianer Tumordurchmesser 17 cm (4–30 cm)). In allen histologischen Gruppen kann eine Erhöhung des CA125 Tumormarkers beobachtet werden (maximal 33.000 kU/l). Bei den ZA fällt ein hoher Anteil an Patientinnen mit angeborenen Fehlbildungen des ZNS, des GI- und GU-Traktes auf. Bei 36 % der ZA und BT wurde eine intraoperative Ruptur oder ein randbildender Tumor beschrieben (FIGO Stadium Ic). Dabei wurde bei einer Patientin ein Lokalrezidiv berichtet. Die drei CA sind alle als hochdifferenziert einzuordnen, bei zwei Fällen nur als fokale Transformation innerhalb eines Borderlinetumors, alle im Stadium I. Die drei Patientinnen sind nach alleiniger Operation in anhaltender Remission. Sieben der 19 OSCC-HT wurden im Stadium Ia sowie jeweils sechs mit mikro- (Stadium Ic) oder makroskopischer Aussaat (Stadium II–III) diagnostiziert. Vier Patientinnen im Stadium I wurden nachbeobachtet (1 Therapieablehnung, dann lost to follow-up; 3 watch-and-wait Strategie). Diese drei nachbeobachteten Patientinnen haben ein Rezidiv erlitten, das nur eine Patientin überlebt hat. Alle weiteren Patientinnen wurden adjuvant chemotherapeutisch behandelt; 9/16 sind in anhaltender Erstremission, alle nach konsolidierender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. 7/16 haben ein Rezidiv erlitten, in dieser Gruppe hat nur eine Patientin eine HD Chemotherapie erhalten, und letztlich nur eine Patientin langfristig überlebt.

Schlussfolgerungen: Mit Etablierung von Beratungs- und Registerstrukturen steigt die Erfassung von Patientinnen mit seltenen Ovarialtumoren. Während bei Tumoren mit günstiger Prognose eine Übertherapie vermieden und der Fertilitätsverlust angestrebt werden sollte, muss bei den aggressiven OSCC-HT frühzeitig eine Therapieintensivierung einschließlich Hochdosischemotherapie angestrebt werden.

Das STEP Register wird gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

Aktuelle AMG-Studien

Regulatory challenges for phase I/II clinical trials in paediatric oncology in Germany

Lydia Beck^{1,2}, Ruth Witt¹, Martina Nesper-Brock¹, Till Milde¹, Simone Hettmer³, Michael C. Frühwald⁴, Claudia Rössig⁵, Martin Fischer⁶, Dirk Reinhardt⁷, Claudia Riedel⁸, Olaf Witt¹, Cornelis M. van Tilburg¹

¹KITZ Clinical Trial Unit, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ), German Cancer Research Center (DKFZ) and Heidelberg University Hospital, Heidelberg; ²Heidelberg Medical Faculty, University of Heidelberg; ³University Medical Center Freiburg, Germany; ⁴Pediatric and Adolescent Medicine, Swabian Children's Cancer Center, University Medical Center Augsburg, Germany; ⁵University Children's Hospital Münster, Pediatric Hematology and Oncology; ⁶Department of Experimental Pediatric Oncology, University Children's Hospital of Cologne, Medical Faculty Cologne, Germany; ⁷University Hospital Essen; ⁸Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Background: In comparison with other European countries, Germany is lagging behind in the number of phase I/II paediatric oncology trials conducted as well as in regard to the number of patients enrolled. We hypothesized that regulatory challenges in paediatric early phase clinical drug development are a major contributing factor. This study¹ aimed to identify

key deficiencies in paediatric oncology early phase clinical trial protocols during submission procedures.

Material and methods: A systematic review of the response letters of competent authorities (CA) and ethics committees (EC) to phase I, II or I/II paediatric oncology trials submissions in the period from 2014 to 2019 in Germany was performed. Documents were requested from all five GPOH (German Society for Paediatric Oncology and Haematology) phase I/II trial networks which includes all nine German ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer)-centres. These were reviewed using a structured matrix including the following eight categories: drug administration, manufacturing and import, formalities, inclusion and exclusion criteria, study structure and design, study rationale, toxicity and safety, and risk-burden-benefit analysis. Individual responses/deficiencies were classified according to frequency, category, importance and feasibility of measures to address deficiencies. For validation of results, a comprehensive aggregated and blinded dataset of responses from all phase I/II paediatric oncology trials submitted to BfArM between 2015 to 2019 was reviewed using the same matrix.

Results: In total, documents of 18 early phase paediatric oncology trials from 6 different trial sites were collected (12 reviewed by BfArM). In total, 250 deficiencies voiced by BfArM were identified and categorised into the eight different subject categories. "Toxicity and safety" was the category to which most deficiencies were attributed (27.6%), followed by "manufacturing and import" (18%). The majority of deficiencies were categorised as minor and potential measures easy to address. The blinded validation dataset provided by BfArM containing aggregated data from 33 studies confirmed these findings. Out of the 12 trials assessed by the BfArM, two were rejected, two were withdrawn by the sponsor due to difficulties in the fulfilment of the BfArM's request and two studies were approved with German specific protocol versions including major protocol modifications such as limiting of inclusion criteria. Results of a systematic review of the EC's documents are pending.

Discussion: This study was able to identify a pattern of key deficiencies that were frequently remarked by the CA. Most of the shortcomings could have been prevented by making small changes to the study protocol. Increased awareness of the specific requirements for paediatric early phase clinical trial protocols may prevent time consuming revisions, withdrawals and even rejections. A corresponding checklist will be published to support future trial protocol development for sponsors in academia and industry alike.

Medizinische Versorgung der Zukunft – Telemedizin in der Intensivtherapie bei krebskranken Kindern und Jugendlichen

Annika Verena Rademacher¹, Luisa Fernanda Mejia Upegui², Björn Schreiweis², Anna-Lena Pohl², Jana Dördelmann³, Björn Bergh², Denis Martin Schewe¹, Fabian-Simon Frielitz³

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; ²Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; ³Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität Lübeck

Hintergrund: Krebskranke Kinder und Jugendliche unter chemotherapeutischer Behandlung weisen durch die induzierte Knochenmarkaplasie ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Infektionen auf. Um das Risiko zu minimieren und Anzeichen für eine Infektion rechtzeitig zu erkennen, sind häufige Arzt-Patienten-Kontakte in einem kinder-onkologischen Zentrum notwendig. Ein einzelner Klinikbesuch umfasst, insbesondere durch Wartezeiten bedingt, häufig mehrere Stunden und verlängert sich durch lange Wegstrecken bis zur Klinik in ländlichen Gebieten zusätzlich. Diese häufigen Klinikvorstellungen belasten familiäre Strukturen und beeinflussen das physische und psychische Wohlbefinden von Patienten und Patientinnen und der ganzen Familie. Des Weiteren werden erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem verursacht.

Fragestellung: Die Studie KULT-SH („Kinderonkologische Untersuchung durch Leistungsfähige Telemedizin in Schleswig-Holstein“) hat sich zum Ziel gesetzt, die Äquivalenz des Einsatzes von Telemedizin während der

Intensivtherapie kideronkologischer Erkrankungen im Vergleich zum aktuellen Goldstandard der Vor-Ort-Versorgung im Hinblick auf schwere Komplikationen nachzuweisen. Gleichzeitig werden eine Verbesserung der Lebensqualität betroffener Familien und eine Kostenreduktion für das Gesundheitssystem angestrebt.

Studiendesign: Es wird eine monozentrische, randomisierte Studie im Crossover-Design mit 60 Patient*innen durchgeführt. Ab Dezember 2020 werden Visiten ohne weiterführende diagnostische oder therapeutische Interventionen durch telemedizinische Audio-Video-Konferenzen ersetzt. Studienteilnehmende erhalten ein Tablet-PC mit projekteigener KULT-SH App. Die Vitalparameter werden mit technischen Sensoren zu Hause erhoben. Die Schwere von Komplikationen wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Score erfasst. Weiterhin wird die „time-to-antibiotic“ (TTA) dokumentiert. Fragebögen zur Evaluation von Lebensqualität, Servicezufriedenheit und gesundheitsökonomischen Aspekten werden zu definierten Zeitpunkten über die App zur Verfügung gestellt.

Schlussfolgerung: Der statistisch signifikante Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit telemedizinischer Interventionen in einer vulnerablen Patientengruppe wird den Weg einer flächendeckenden Einführung von Telemedizin in die Regelversorgung der Kinderonkologie ebnet und hierdurch einen wesentlichen Beitrag zu einer verbesserten medizinischen Versorgung liefern. Die Übertragbarkeit auf andere vulnerable Patientengruppen und die Ausdehnung auf therapeutische Interventionen könnten den nächsten Schritt darstellen.

Neues Design der HIT-HGG Rez Immunovac – Studie. Therapeutische Vakzine kombiniert mit aCTLA-4 und aPD-L1 Checkpoint-Inhibitoren für Patienten mit rezidivierten höhergradigen Gliomen

Matthias Eyrich¹, Jürgen Krauss², Brigitte Bison³, Camelia Maria Monoranu⁴, Paul Gerhardt Schlegel¹, Christof Kramm⁵

¹Universitäts-Kinderklinik; ²Neurochirurgische Klinik; ³Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Würzburg; ⁴Neuropathologie, Institut für Pathologie, Universität Würzburg; ⁵Universitäts-Kinderklinik, Universitätsklinikum Göttingen

Einleitung: Verschiedene immuntherapeutische Ansätze sind als Monotherapie zur Behandlung hochgradiger Gliome (HGG) in klinischen Studien getestet worden. Therapeutische Vakzinierungsstudien mit Dendritischen Zellen (DZ) oder Tumorpeptiden induzieren häufig tumor-gerichtete Immunantworten und zeigen einen meßbaren, klinisch allerdings begrenzten positiven Einfluß auf das Gesamtüberleben der Patienten. Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie hat bislang bei HGG-Patienten zu keinen überzeugenden Ergebnissen geführt. Biomechanistische Studien legen jedoch nahe, dass eine Kombination dieser beiden Ansätze synergistisch wirken könnte.

Studiendesign: In der HIT-HGG Rez Immunovac Studie werden seit 2018 Patienten mit HGG-Rezidiv und erneuter Tumorsektion mit einer DZ-basierten Vakzine und einer Depletion regulatorischer T-Zellen behandelt. Seit einem ersten Amendment 2019 können auch Patienten mit Resttumor nach OP eingeschlossen werden. Ein weiteres Amendment vom April 2020 kombiniert die therapeutische Vakzine jetzt mit einer Anschlußbehandlung mit 4 Gaben von aCTLA-4 (Ipilimumab) und aPD-L1 (Nivolumab) alle 3 Wochen gefolgt von Nivolumab Monotherapie alle 4 Wochen. Primäres Studienziel ist ein 6-Monatsüberleben von mind. 85 %.

Ergebnisse: Bislang konnten 11 Kinder und Jugendliche nach Protokoll behandelt werden, 8 davon in der Pilotphase vor Studienbeginn, 3 regulär nach Studienstart. 9 Patienten erhielten das ursprüngliche Studienschema mit metronomischem Endoxan und DC-basierten Vakzinen, 1 Patient wurde nach Amendment 1 (partielle Resektion) sowie 1 Patient nach Amendment 2 (Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren) behandelt. Alle 9 Patienten vor Amendment erreichten den primären Endpunkt (6-Monatsüberleben 100 % vs. 65 % in einer historischen Vergleichsgruppe), 1 Patient nach Amendment 1 (partielle Resektion) verstarb vor Erreichen

der 6 Monate. 1 Patient nach Amendment 2 befindet sich aktuell unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren.

Schlussfolgerung: Die Kombination einer therapeutischen Vakzine gefolgt von medikamentöser Checkpoint-Blockade stellt das aktuell sinnvollste und innovativste immuntherapeutische Studiendesign dar. Wir hoffen, hierdurch die sehr ermutigenden Daten der ersten 9 Patienten vor Amendment weiter verbessern zu können. Dieses Studiendesign könnte beispielgebend für weitere pädiatrische solide Tumoren mit niedriger Mutationslast und primärem Nichtansprechen auf Checkpoint-Inhibition sein.

Kurzberichte aus GPOH- Registerstudien und Freie Vorträge

SCID-SZT 2016: vorläufige Auswertung der ersten 50 Patienten

Hönig Manfred¹, Albert Michael², Ehl Stephan³, Kühl Jörn-Sven⁴, Beier Rita⁵, Ghosh Sujal⁶, Jennifer Neubert⁶, Meisel Roland⁶, von Bernuth Horst^{7,8,9}, Schulte Johannes¹⁰, Wustrau Katharin¹¹, Lehmborg Kai¹¹, Ingo Müller¹¹, Bakhtiar Shahrzad¹², Bader Peter¹², Speckmann Carsten³, Hauck Fabian², Meinhardt Andrea¹³, Naumann-Bartsch Nora¹⁴, Schuetz Catharina¹⁵, Güngör Tayfun¹⁶, Boztug Kaan¹⁷, Debatin Klaus-Michael¹, Kirsch Gudrun¹, Steinmann Sandra¹, Jacobsen Eva-Maria¹, Schulz Ansgar¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland.; ²Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Deutschland.; ³Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Deutschland; ⁴Department of Oncology, Hematology and Hemostaseology, University Medical Center Leipzig, Deutschland; ⁵Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland.; ⁶Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Medical Faculty, University Children's Hospital, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Department of Pediatric Pneumology, Immunology and Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland.; ⁸Labor Berlin GmbH, Fachbereich Immunologie; ⁹Berlin Center for Regenerative Medicine (BCRT), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institutes of Health (BIH); ¹⁰Department of Pediatric Hematology and Oncology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland.; ¹¹Division for Pediatric Stem Cell Transplantation and Immunology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland.; ¹²Division for Stem Cell Transplantation, Immunology Intensive Care Medicine, Department for Children and Adolescents, Frankfurt University Hospital, Frankfurt, Deutschland.; ¹³Pädiatrische Hämatonkologie, Universitätskinderklinik Gießen, Gießen, Deutschland.; ¹⁴Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Erlangen, Erlangen, Deutschland.; ¹⁵Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland.; ¹⁶Universitätskinderkliniken – Leonorenstiftung, Forschungszentrum für das Kind (FZK), Zürich, Schweiz.; ¹⁷St. Anna Kinderspital & Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

Fragestellung: Das Therapieregister für Schwere Kombinierte Immundefekte, SCID-SZT 2016 der GPOH und der API wurde zur Erfassung der Patientendaten aller in Österreich, der Schweiz und Deutschland behandelten Kinder mit SCID initiiert. Zudem werden Patientenproben in einer Biobank asserviert und den Behandlungszentren eine Beratung angeboten. Die Daten der ersten 50 Patienten sollen ausgewertet werden.

Studiendesign: Das Register rekrutiert prospektiv seit dem 15.01.2018. In den ersten 30 Monaten (bis 15.07.2020) wurden 50 Patienten eingeschlossen.

Ergebnisse: Die Behandlung erfolgte in 11 Zentren (Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Gießen, Hamburg, Hannover, Leipzig, München und Ulm). 20 Patienten hatten zum aktuellen Zeitpunkt (noch) keine genetische Diagnose, die weiteren verteilten sich auf die Entitäten *IL2RG*

(5), *RAG1* (4), *DCLEIC* (3), *ADA* (2), *JAK3* (2), *MHCII* (2), *RMRP* (2), *RAG2* (2) und *IL7RA*, *FOXN1*, *CORO1A*, *ATM*, *BCL11B*, *CHD7*, *PAX1*, 22q11 Mikrodeletion (je 1). Es wurden bisher insgesamt 34 hämatopoetische Stammzelltransplantationen (HSZT) durchgeführt, hiervon waren zwei Zweittransplantationen bei non-engraftment nach der ersten HSZT. 4/50 Patienten (8 %) sind verstorben. Einer der Patienten verstarb bereits vor einer geplanten hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT), drei an Tag+9, +62 und +439 nach HSZT. Ein Patient (ADA-Defizienz) erhielt eine Gentherapie mit autologen Stammzellen, drei Patienten wurden einer Thymustransplantation unterzogen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der zellulären Therapien war im Mittel 167 Tage (range: 46–595). 13 Patienten wurden über das seit August 2019 implementierte Neugeborenscreening identifiziert.

Schlussfolgerung: Es wurden im Beobachtungszeitraum im Durchschnitt 1,7 Patienten im Monat identifiziert, was rechnerisch einer Inzidenz von 20 Patienten/Jahr in Deutschland entspricht. Zum Vergleich dieser Zahlen mit internationalen und bereits publizierten Inzidenzzahlen sind die Einschlusskriterien und Definitionen der einzelnen Erhebungen zu berücksichtigen und sind erst im Rahmen der endgültigen Auswertung möglich. Die erste umfangreichere Auswertung soll mit einem minimalen follow-up aller Patienten von mindestens 6 Monaten nach dem 15.01.2021 erfolgen.

Protonentherapie für Kinder mit Neuroblastomen: Erfahrungen aus dem prospektiven KiProReg-Register

Danny Jazmati¹, Barbara Hero², Dalia Ahmad-Khalil¹, Julien Merta¹, Sarina Butzer², Gina Plum², Jörg Fuchs³, Friederike Körber⁴, Theresa Steinmeier¹, Sarah Peters¹, Jerome Doyen¹, Angelika Eggert⁵, Rudolf Schwarz, Thorsten Simon², Beate Timmermann^{1,7}

¹Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ); ²Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Deutschland; ³Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen; ⁴Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln; ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Pediatrics, Division of Oncology and Hematology, Berlin, Deutschland; ⁶Abteilung für Radioonkologie, Medizinisches Zentrum Hamburg-Eppendorf; ⁷German Cancer Consortium (DKTK)

Fragestellung: Die Radiotherapie (RT) ist ein integraler Bestandteil der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit Hochrisikoerkrankung eines Neuroblastoms (NB). Mit der sich kontinuierlich verbessernden Prognose wächst das Interesse an lokalen Therapiestrategien, die behandlungsbedingte Nebenwirkungen reduzieren und gleichzeitig vergleichbare onkologische Ergebnisse erreichen. Die Protonentherapie (PT) stellt dabei eine vielversprechende Alternative zur konventionellen Photonenbestrahlung dar.

Studiendesign: Retrospektive Analyse von Kindern mit high oder intermediate risk NB bezüglich Tumorkontrolle und Verträglichkeit, die während der Erstlinientherapie innerhalb des prospektiven Inhouse-Registers zwischen 2015 und 2020 bestrahlt wurden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 44 Patienten (24 männlich, 20 weiblich) mit high-risk (N=38) oder Intermediate Risk NB (N=5) in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 3,4 Jahren (1,4–9,9 Jahre). Eine Induktionschemotherapie wurde bei allen Patienten durchgeführt. 43 Patienten wurden vor der Strahlentherapie operiert, bei 29,5 % konnte eine GTR erreicht werden. 39 Patienten (88,6 %) erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie. Eine Konsolidierungstherapie erfolgte bei 41 Patienten. Die Pat. erhielten eine RT mit Dosen zwischen 21,0 und 39,6 Gy (median 29,6 Gy). Bei fünf Patienten erfolgte eine RT des MIBG aktiven Resttumors zum Zeitpunkt der Strahlentherapie analog NB-2004 Studie, bei 39 Patienten erfolgte eine Bestrahlung des prä-operativen Tumorbettes analog der SIOP HR1 oder der SIOPEN HR2 Studie mit (zusätzlichem Boost des Resttumors (n=21) oder ohne Boost (n=18)). Nach einem medianen FU von 27,6 Monaten hatten acht Patienten einen Progress erlitten; lokal

(n=1) oder mit Fernmetastasen (n=7). Vier Patienten starben aufgrund der Progression. Unter PT traten keine höhergradigen Akuttoxizitäten (> CTCAE Grad II) auf. Unter Immuntherapie nach PT trat bei einem Patienten eine vorübergehende Myelitis auf. Höhergradige Langzeittoxizität wurden im Untersuchungszeitraum nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Studie ergibt Hinweise, dass PT eine gut verträgliche und wirksame Behandlung für Kinder mit Hoch- und Intermediate risk NB ist. Die Erfahrungen müssen jedoch in größeren Kohorten und längerer Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Die Rolle der Strahlentherapie in einem intensiven multidisziplinären Behandlungsregime bleibt weiterhin intensiv zu untersuchen.

Immuntherapeutisches Co-targeting von CD38 und CD47 bei der T-ALL

Kristina Müller¹, Fotini Vogiatzi¹, Dorothee Winterberg¹, Thies Rösner², Lennart Lenk¹, Gunnar Cario¹, Martin Schrappe¹, Andreas Kulozik⁵, Beat Bornhauser³, Jean-Pierre Bourquin³, Thomas Valerius², Matthias Peipp², Christian Kellner⁴, Denis M. Schewe¹

¹Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, ALL-BFM Studiengruppe, Christian-Albrechts-Universität Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; ²Abteilung für Stammzelltransplantation und Immuntherapie, Klinik für Innere Medizin II, Christian-Albrechts-Universität Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; ³Abteilung für Pädiatrische Onkologie, und Kinderforschungszentrum, Universitätskinderklinik, Zürich, Schweiz; ⁴Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, Klinik für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München; ⁵Klinik für Kinderonkologie, -hämatologie, -immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg

Fragestellung: Die Antikörpertherapie ist eine vielversprechende Therapieoption bei B-Zell-Neoplasien. Anders als für die B-Zell-Vorläufer akute lymphoblastische Leukämie (ALL) gibt es für die T-ALL bislang keine wirksame Immuntherapie. Vor allem im Rezidiv nach Stammzelltransplantation gibt es für T-ALL Patienten praktisch keine kurativen Therapieoptionen. In einer Vielzahl von T-ALL Patientenproben konnte eine Expression der Oberflächenantigene CD38 und CD47 gezeigt werden. So zeigten Mäuse, welche mit Zellen verschiedener T-ALL-Patienten xenotransplantiert und einer Antikörpertherapie mit dem CD38-Antikörper Daratumumab unterzogen wurden, ein verlängertes Überleben in 50 % aller Fälle (Vogiatzi et al, Blood, 2019). Um den therapeutischen Effekt zu verstärken, wurde im Rahmen dieses Projektes eine Kombinationstherapie aus dem CD38-Antikörper Daratumumab und einem CD47 blockierenden Antikörper in der T-ALL in vitro und in vivo im präklinischen Modell getestet. CD47 wirkt als Tumor-fördernder Immuncheckpoint und stellt ein „don't-eat-me“ Signal für Makrophagen dar.

Studiendesign: Antikörper-abhängige Zellphagozytose (ADCP) wurden in vitro untersucht. Hierfür wurden die T-ALL Zelllinien HSB-2, MOLT-13, P-12 sowie diverse T-ALL-PDX (Patient derived xenograft) Proben mit Daratumumab alleine, einem CD47 blockierenden Antikörper oder der Kombination beider getestet. In vivo wurde untersucht, ob die Kombination aus Daratumumab und CD47 Blockade verglichen zur Monotherapie, das Überleben von NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (NSG) Mäusen verlängert.

Ergebnisse: In vitro konnte eine gesteigerte ADCP in drei verschiedenen T-ALL Zelllinien (HSB-2, MOLT-13, P12) beobachtet werden. So wurde die Phagozytose bei alleiniger Behandlung mit Daratumumab oder CD47 Blockade verglichen zur Kontrolle um maximal 40 % gesteigert ($p=0,0079/0,03$ für HSB-2; $p=0,0079/0,0079$ für MOLT-13; $p=0,0278/0,0317$ für P-12). Im Vergleich zur Einzelbehandlung führte die Kombinationsgabe in allen drei untersuchten Zelllinien zu einem maximalen Anstieg der Phagozytose auf 100 % ($p=0,037/0,004$ für HSB-2, $p=0,0079/0,004$ für MOLT-13, $p=0,0112/0,00112$ für P-12). ADCP wurde auch in diversen T-ALL PDX-Zellen untersucht, wo die alleinige CD47 Blockade nur zu einer moderaten Zunahme der Phagozytose um 20 % verglichen zur Kontrolle führte und der Anstieg der Phagozytose

tose mit Daratumumab ca. 40 % betrug. Auch hier führte aber die Kombination aus Daratumumab und CD47 Blockade in zwölf Xenograft-Proben zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Phagozytose auf nahe 100 %. Eine entsprechende Steigerung der Phagozytose bei Kombination aus Daratumumab und CD47 Blockade im Vergleich zur Einzelbehandlung wurde auch in Xenograft-Proben therapierefraktärer rezidivierter T-ALL Patienten beobachtet. In einer randomisierten vorklinischen in vivo Studie mit sechs verschiedenen de novo T-ALL-PDX Proben, in der eine MRD-(minimal residual disease) Situation simuliert wurde, konnte gezeigt werden, dass eine Monotherapie mit Daratumumab im Vergleich zur Kontrolle das Überleben in 60 % aller Fälle verlängerte ($p=0,0067$), wohingegen die CD47 Blockade zu einem langfristigen Überleben aller Tiere ($p=0,0007$) führte. Durch die hohe Effizienz der CD47 Blockade konnte in einer in vivo MRD-Situation durch eine Kombinationstherapie kein weiterer Überlebensvorteil beobachtet werden. Auf Grundlage dieser Befunde wurden acht PDX Proben rezidivierter/refraktärer (r/r) T-ALL-Patienten injiziert und mit der Therapie zu einem späteren Zeitpunkt (1 % Blasten im peripheren Blut) begonnen, um ein Therapiemodell zu simulieren. Es zeigte sich, dass die Monotherapie mit Daratumumab in r/r T-ALL Xenografts das Überleben der Tiere im Vergleich zu den Kontrollen nicht signifikant verlängern konnte, während die CD47 Blockade einem langfristigen Überleben in 60 % der Tiere führte ($p=0,0800$). Lediglich mit der Kombinationstherapie aus Daratumumab und CD47-Blockade zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Überlebens in 88 % der Fälle (7/8 Patienten, $p=0,0102$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass die Kombination aus Daratumumab und CD47 Blockade ADCP in vitro bei der T-ALL steigert. Unsere in vivo Daten legen weiterhin nahe, dass eine Kombinationstherapie aus Daratumumab und CD47 Blockade eine vielversprechende Therapiestrategie für rezidierte und/oder refraktäre Patienten mit T-ALL darstellen könnte. In der MRD-Situation ist möglicherweise eine alleinige CD47-Blockade ausreichend.

Phasenseparierung von GSK3 α als zellulärer Mechanismus für Asparaginase Resistenz in kindlichen Leukämien

Laura Hinze¹, Sabine Schreek¹, Andre Zeug², Evgeni Ponimaskin², Roxane Labrosse³, James Degar³, Gabriela Chiosis⁴, Beat Bornhauser⁵, Jean-Pierre Bourquin⁵, Martin Stanulla¹, Alejandro Gutierrez³

¹Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ²Zelluläre Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ³Department of Pediatric Hematology and Oncology, Boston Children's Hospital, USA; ⁴Department of Chemical Biology, Sloan Kettering Institute, New York, USA; ⁵Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Zürich, Schweiz

Fragestellung: Ein Nicht-Ansprechen auf Asparaginase-basierte Behandlungsschemata ist ein klinisches Problem mit einer schlechten Prognose, dessen molekulare Grundlagen nur unvollständig verstanden sind.

Wir haben kürzlich zeigen können, dass eine Wnt-induzierte Hemmung des GSK3-abhängigen Proteinabbaus resistente Leukämiezellen signifikant gegenüber Asparaginase sensitiviert (Hinze et al, Cancer Cell 2019). Interessanterweise ist ausschließlich GSK3 α für die Regulation der Asparaginase Resistenz verantwortlich, da eine selektive Inhibierung von GSK3 α eine hoch signifikante Asparaginase Sensibilisierung induzierte ($p < 0,0001$), wohingegen eine selektive Hemmung von GSK3 β keinen Effekt hatte ($p = n. s.$). Dies ist überraschend, da GSK3 α und GSK3 β eng verwandte Isoformen sind, die für viele ihrer biologischen Funktionen redundant sind.

Studiendesign: Um die GSK3 α -Domäne zu definieren, welche für die Regulation des Ansprechens auf Asparaginase verantwortlich ist, exprimierten wir verschiedene GSK3 α Allele, in denen die N-terminalen, Kinase- und C-terminalen Domänen von GSK3 α und GSK3 β in verschiedenen Konfigurationen ausgetauscht wurden, und eruierten anschließend das Ansprechen auf Asparaginase.

Ergebnisse: Die Fusion des N-Terminus von GSK3 α an die Kinase- und C-terminale Domäne von GSK3 β war ausreichend um eine Asparaginase

Resistenz zu vermitteln ($p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu hatte die Fusion des N-Terminus von GSK3 β an die Kinase- und die C-terminale Domäne von GSK3 α keine Aktivität ($p = n. s.$).

Der N-Terminus von GSK3 α ist eine Domäne mit geringer Protein-Komplexität, ein Merkmal, welches in GSK3 β fehlt. Domänen mit geringer Komplexität können eine sogenannte Phasenseparierung von Proteinen triggern, die es den Zellen ermöglicht, Komponenten wichtiger biochemischer Reaktionen in membranlosen Zellorganellen zu konzentrieren und so eine hohe katalytische Effizienz zu ermöglichen.

Konfokale Immunfluoreszenzmikroskopie ergab, dass der GSK3 α N-Terminus in der Tat die Phasenseparierung dieser Isoform in membranlose zytoplasmatische Organellen als Reaktion auf Asparaginase vermittelt. GSK3 α -Körper kolokalisierten mit K48-gebundenem Ubiquitin und dem Proteasom. Dieses legt nahe, dass diese Körper einen zellulären Mechanismus für die effiziente Induktion des Proteinabbaus, einer katabolen Quelle von Aminosäuren, als Reaktion auf eine Asparaginase-induzierte Asparagin Depletion darstellen.

Interessanterweise korrelierte die Phasenseparierung von GSK3 α signifikant mit dem Ansprechen auf Asparaginase in pädiatrischen Xenotransplantaten von Patienten mit einer T-ALL oder B-ALL ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Die induzierbare Phasenseparierung von GSK3 α stellt einen zellulären Mechanismus für effizienten Proteinkatabolismus dar. Weiterhin korreliert diese mit der Asparaginase-Resistenz in pädiatrischen Leukämien und könnte somit einen Biomarker für das Therapieansprechen darstellen.

Defining the landscape of circular RNAs in neuroblastoma reveals an oncogenic function for a circRNA derived from the ARID1A tumor suppressor gene

Steffen Fuchs^{1,2,a}, Filippos Klironomos^{1,a}, Clara Danßmann^{1,a}, Julian Naderi¹, Laura Grunewald¹, Annika Winkler¹, Uschi Luz¹, Patrick Hundsdoerfer¹, Angelika Eggert^{1,2,3}, Joern Toedling^{1,3}, Falk Hertwig^{1,3}, Johannes H. Schulte^{1,2,3}

¹Department of Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany;

²Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; ³German Cancer Consortium (DKTK), Berlin, Germany; ⁴Department of Pediatric Oncology, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

^aAuthors contributed equally

Research question: Circular RNAs (circRNAs), a noncoding RNA class originating from alternative splicing, are highly abundant in neural tissues and were shown to regulate gene expression e. g. by interacting with microRNAs and RNA-binding proteins. Neuroblastoma is an embryonal neoplasia, which arises from undifferentiated neural-crest cells. In this study, we aimed to explore whether circRNAs influence the pathogenesis of high-risk neuroblastoma.

Study design: We performed whole-transcriptome sequencing of 104 primary neuroblastoma samples to identify candidate circRNAs, which were validated in a neuroblastoma cell line panel. Overexpression and knock-down models were created to investigate the impact of circRNA gain or loss on cell viability, proliferation, apoptosis and differentiation. The subcellular localization of candidate circRNAs was assessed by RNA FISH. To further investigate the molecular changes upon candidate circRNA knock-down, RNA sequencing was performed. An RNA pulldown assay, mass spectrometry, RNA-immunoprecipitation and bioinformatics motif analysis were performed to identify interaction partners of candidate circRNAs. **Results:** We identified 5171 unique circRNAs involving 2290 genes in 104 neuroblastoma samples from all risk groups. Candidate circRNA expression did not correlate with host gene expression, indicating independent regulatory mechanisms. circRNAs were significantly downregulated in the MYCN-amplified tumours. These findings were independently reproduced in a Tetracycline-inducible MYCN-overexpression system based on the SKNAS neuroblastoma cell line, suggesting that MYCN drives this global circRNA repression and differential splicing. Comparing our RNA sequencing data with other cancers and controls revealed a circRNA subset specifically upregulated in neuroblastoma that included a circRNA derived

from the ARID1A tumor suppressor gene. Cell fractionization and RNA FISH localized circARID1A to the cytoplasm, where it could interact with miRNAs and RNA-binding proteins for functional consequences. Specific circARID1A knockdown resulted in reduced proliferation, cell numbers and viability, and prompted apoptosis. The outgrowth of neurite-like extensions and upregulation of differentiation markers were observed. Neither knockdown, nor overexpression of circARID1A influenced ARID1A mRNA and protein levels. RNA sequencing after knockdown confirmed the specificity of the knockdown, as circARID1A was the only circRNA significantly down-regulated and the linear ARID1A mRNA expression was unchanged. We found various differentiation-related gene sets changed after knockdown. We computationally identified several binding motifs of RNA-binding proteins enriched in the circARID1A sequence. An RNA pulldown assay and mass spectrometry of enriched proteins revealed a binding of the RNA-binding proteins KHSRP and ELAVL proteins with circARID1A, which might contribute at least in part to the mechanism of action of circARID1A.

Conclusion: We demonstrate that circRNAs are expressed in neuroblastomas unrelated to host gene expression, and that their expression is suppressed by MYCN. As one in a set of upregulated circRNAs, circARID1A acts in a tumor-promoting manner in neuroblastoma cell lines independent of the host gene. We showed that circARID1A interacts with KHSRP and ELAVL proteins revealing at least in part its mechanism of action. This study highlights an important role of circRNAs in neuroblastoma biology and may establish this RNA class as future therapeutic targets.

Implementation of the Survivorship Passport in Germany: update and future plans

Desiree Grabow¹, Thorsten Langer², Ulrike Hennewig³, Friederike Erdmann¹, Chiara Dellacasa⁴, Samira Essiaf⁶, Riccardo Haupt⁶

¹German Childhood Cancer Registry (GCCR), Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center, Mainz, Germany; ²Paediatric Oncology & Hematology, Clinic for Children and Adolescents, University Medical Center Schleswig-Holstein, University Luebeck, Germany; ³Pediatric Hematology and Oncology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Justus Liebig University Gießen, Germany; ⁴CINECA Interuniversity Consortium, Bologna, Italy; ⁵SIOPE – the European Society of Paediatric Oncology, Brussels, Belgium; ⁶Epidemiology and Biostatistics Unit and DOPO clinic, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Background: Many childhood cancer survivors (CCS) and similarly their healthcare professionals lack information about late effects, personal risk profiles and the need of long-term follow-up care. They have no access to diagnosis and treatment data in relation to their childhood cancer.

Methods: The Survivorship Passport (SurPass) is an innovative, digital tool, developed in previous EU-funded projects (ENCCA, ExPO-r-Net, PanCareSurFup), that can be used to overcome these knowledge gaps and improve people-centered long-term follow-up care. It provides an electronically and paper-based summary of a CCS's clinical history, with detailed information about diagnosis and treatment, together with personalised follow-up and screening recommendations based on guidelines published by the International Guidelines Harmonization Group and the PanCare guidelines group. The implementation of the SurPass is supported by three key stakeholder networks (PanCare, SIOPE Europe, CCI Europe) following the signature of a memorandum of understanding between the three societies. D. Grabow and T. Langer were given the task of piloting the SurPass in Germany on behalf of the GPOH.

Results: Thanks to a grant from the German Childhood Cancer Foundation the pilot project "Implementation of the Survivorship Passport in Germany" will start in October 2020 for a period of 2.5 years. The aim of this national pilot project is to gain experience with the SurPass at some selected clinics to evaluate expenditure and costs per clinic and case, to access ethical concerns and data-privacy needs, and to compare and harmonize the predetermined SurPass guidelines with German long-term follow-up

care standards and other national follow-up guidelines. In addition, costs for maintenance and further expansion of the SurPass will be estimated. Furthermore, an EU proposal „PanCare studies of the scale-up and implementation of the digital Survivorship Passport to improve people-centred care for childhood cancer survivors (PanCareSurPass)“ was handed in early June 2020 to the EU Horizon 2020 funding programme. PanCare-SurPass—if funded—would involve 17 partners. We plan to conduct a pre- and implementation study in six countries including Germany, aiming to test the possibility of automatic electronic data sharing between hospital medical records, cancer registries and the SurPass tool. CCS activation, empowerment and satisfaction with the tool will be addressed, as well the feasibility and health economics linked to the implementation into National Health Systems. A Prediction Model will be developed to promote and support future implementation of the SurPass across Europe.

Conclusions: The spread of the SurPass in Europe to as many patients as possible will increase their knowledge about the necessity of tailored clinical long-term care. This will also help to harmonize the level of care on the national level and throughout Europe.

Psychosoziale Gesundheit, kognitives Outcome und metabolische Auffälligkeiten nach Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: Ein Vergleich zwischen Hochdosis-Prednisolon- und Dexamethason-Exposition

Melchior Lauten¹, Thorsten Langer¹, Ingo Menrath¹, Christian Denzer², Sebastian Schmid³, Judith Gebauer⁴, Henriette Kirchner³, Anja Möricke⁵

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH Lübeck, Lübeck; ²Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm; ³Medizinische Klinik 1, UKSH Lübeck, Center of Brain, Behaviour and Metabolism (CBBM), Lübeck; ⁴Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik 1, Institut für Endokrinologie, Lübeck; ⁵Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH Kiel, Kiel

Fragestellung: Menschen, die in jungem Alter intensiv mit Glukokortikoiden (GC) behandelt werden (müssen), haben im weiteren Verlauf ihres Lebens ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Beeinträchtigungen und die Entwicklung metabolischer Erkrankungen. Bislang sind die Ursachen dafür ungeklärt. Auch Kinder, die an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erkranken und über viele Wochen hochdosiert GC einnehmen müssen, haben im weiteren Verlauf ihres Lebens eine eingeschränkte kognitive Funktion. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Adipositas, Metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2. Diese Langzeitfolgen werden häufig auf die Bestrahlung des zentralen Nervensystems (ZNS) zurückgeführt. Neuere Daten zeigen jedoch, dass eine ZNS-Bestrahlungstherapie für die Ausbildung der Therapiefolgen nicht zwingend verantwortlich ist. Vieles deutet vielmehr darauf hin, dass den verabreichten GC eine verantwortliche Rolle zuzukommen scheint und dass darüber hinaus die Art des verabreichten GC einen differenziellen Einfluss auf den Ausprägungsgrad der therapiebedingten Spätfolgen haben könnte.

In der hier vorgestellten Studie sollen ehemalige ALL-Patienten, die keine ZNS-Bestrahlung aber eine identische i.th MTX-Therapie erhalten haben, 5 Jahre nach Therapieende untersucht werden, um folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- (1) Zeigen sich Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem psychischen Wohlbefinden in Abhängigkeit von der Art des verabreichten GC?
- (2) Weisen ehemalige ALL-Patienten metabolische Auffälligkeiten auf, die mit der Art des verabreichten GC in Zusammenhang gebracht werden können?
- (3) Lassen sich die gefundenen Veränderungen auf epigenetische Modifikationen zurückführen, die mit dem GC-Stoffwechsel in Zusammenhang stehen?

Studiendesign: 515 ehemalige ALL-Patienten aus der Studie AIEOP-BFM ALL 2000 qualifizieren für unsere Studie (PDN: $n=271$, DXM: $n=244$). Wir rechnen mit 308 teilnehmenden ehemaligen Patienten (60 %). Sämtliche geplanten Untersuchungen (Neurokognitive Tests, Fragebögen, an-

thropometrische Daten, Blutentnahme) werden von uns vor Ort durchgeführt (nach Möglichkeit in Schulen/Turnhallen), das notwendige Personal und die Untersuchungsmaterialien bringen wir mit. Alle Studienteilnehmer erhalten eine detaillierte Aufklärung über aktuelle Nachsorge-Leitlinien und vor Ort existierende Nachsorge-Einrichtungen. Vor Kontaktaufnahme mit den potenziellen Studienteilnehmern werden wir die vor Ort betreuenden KollegInnen informieren. Die Einladung zur Studienteilnahme wird durch uns (Lübeck, Kiel, Ulm) bzw. durch das DKKR (übrige Kliniken) erfolgen.

Schlussfolgerung: Sie erhalten möglicherweise Rückfragen Ihrer ehemaligen Patienten. Bitte unterstützen Sie unsere Studie.

Krebsepidemiologie bei Kindern mit genetisch nachgewiesenem Beckwith-Wiedemann-Syndrom in Deutschland: eine retrospektive Kohortenstudie

Sümeyye Cöktü¹, Claudia Spix², Thomas Eggermann³, Martin Zenker⁴, Christian P. Kratz¹

¹Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Deutsches Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Mainz; ³Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen; ⁴Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Das Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS) ist ein Krebsprädispositions- und Großwuchssyndrom, welches den Imprintingstörungen angehört. Die Krebsrisiken bei BWS-Patienten hängen vom zugrundeliegenden (Epi-)Genotyp ab, wurden aber bisher nicht populationsbasiert quantifiziert.

Studiendesign: Es wurde eine retrospektive Analyse von 321 an 17 deutschen Laboren (epi)genetisch gesicherten BWS Fällen durchgeführt. Sowohl die Krebsinzidenzen als auch die Krebspektren im Kindes- und Jugendalter (<15 Jahre) wurden analysiert, indem ihre Daten mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) abgeglichen wurden. Das DKKR erfasst seit 1980 Krebsfälle bei Kindern unter 15 Jahren und stellt eine Vergleichsgruppe dar, die es ermöglicht, das Krebsrisiko in der altersentsprechenden Gesamtbevölkerung mit dem von Kindern mit BWS zu vergleichen.

Ergebnisse: Innerhalb der BWS-Patientenkohorte wurden folgende (epi)genetische Subgruppen identifiziert: *KCNQ1OT1*:TSS DMR (IC2) loss of methylation (IC2-LOM) ($n=208$), Chromosom 11p15.5 paternale uniparentale Disomie (UPDpat) ($n=64$), *H19/IGF2*:IG DMR (IC1) gain of methylation (IC1-GOM) ($n=31$), 11p15.5 Duplikation/Deletion ($n=12$), *CDKN1C*-Mutation ($n=6$). Insgesamt wurden 13 Krebserkrankungen diagnostiziert. Dies entspricht einem 32-fach erhöhten Krebsrisiko (Standardisierte Inzidenzrate = 32,6; 95 % Konfidenzintervall = 17,3–55,7). 10 der 13 Krebserkrankungen betrafen BWS Patienten mit UPDpat. 3 weitere Krebsfälle wurden in der Untergruppe IC2-LOM beobachtet. In den Gruppen IC1-GOM, *CDKN1C*-Mutation und 11p15.5 Duplikation/Deletion wurden keine Krebsfälle beobachtet. Die häufigste Tumorentität innerhalb der BWS-Kohorte ist das Hepatoblastom mit 6 Fällen. Bei 4 von 13 Krebsfällen handelte es sich um ein Nephroblastom. Weiterhin traten je ein Astrozytom, ein Neuroblastom sowie ein adrenokortikales Karzinom auf.

Schlussfolgerung: Diese erste populationsbasierte Studie zur Quantifizierung des Krebsrisikos bei BWS Patienten belegt ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko. In der untersuchten Kohorte war die UPDpat mit dem höchsten Krebsrisiko assoziiert.

Diese Studie wurde im Rahmen einer Promotion durchgeführt und am 26.05.2020 im British Journal of Cancer publiziert. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0911-x>

Krebsinzidenz und -spektrum bei Kindern mit Fanconi Anämie und Ataxia teleangiectasia in Deutschland

Christina M. Dutzmann¹, Reinhard Kalb², Claudia Spix³, Christian P. Kratz¹

¹Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Biozentrum, Würzburg; ³Deutsches Kinderkrebsregister, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Mainz

Fragestellung: Die Fanconi Anämie (FA) und die Ataxia teleangiectasia (AT) sind seltene erbliche Krebsprädispositionssyndrome mit einer Frequenz von weniger als 1:100.000. Aufgrund von Defekten in der DNA-Reparatur ist das Krebsrisiko bei Kindern mit diesen Erkrankungen deutlich erhöht, wobei verlässliche quantitative Untersuchungen fehlen.

Studiendesign: Es wurden die Daten von 293 molekular charakterisierten FA-Patienten und 59 AT-Patienten hinsichtlich der Krebsinzidenz und des Krebspektrums mit den Informationen des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) abgeglichen. Dieses erfasst seit 1980 Krebsfälle bei Kindern unter 15 Jahren und stellt eine Vergleichsgruppe dar, die es ermöglicht, das Krebsrisiko bei Kindern mit FA bzw. AT in Relation zu der altersentsprechenden Gesamtbevölkerung zu setzen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden bei 293 FA-Patienten 22 Krebserkrankungen im Kindesalter diagnostiziert, was einem 44fach erhöhten Krebsrisiko entspricht (Standardisierte Inzidenzrate (SIR) = 44,0; 95 % Konfidenzintervall = 27,6–66,6). Innerhalb der FA-Patientenkohorte wurden folgende Komplementationsgruppen analysiert: *FANCA* ($n=127$), *FANCC* ($n=21$), *FANCD2* ($n=9$) und *FANCG* ($n=17$). 9 der 22 Krebsfälle fanden sich bei Komplementationsgruppe *FANCA* (SIR = 37,6; 95 % KI = 17,2–71,3), 4 bei *FANCC* (SIR = 120,2; 95 % KI = 32,8–307,7) und 3 bei *FANCG* (SIR = 86,6; 95 % KI = 17,9–253,0). Kein Krebsfall wurde bei Patienten mit *FANCD2* Mutationen identifiziert. Eine akute myeloische Leukämie wurde bei 5, ein myelodysplastisches Syndrom bei 13 FA-Patienten diagnostiziert. Unter den 59 AT-Patienten wurden 5 Krebserkrankungen im Kindesalter diagnostiziert, was einem 42fach erhöhten Krebsrisiko gegenüber der altersentsprechenden Gesamtbevölkerung entspricht (SIR = 42,3; 95 % KI = 13,7–98,8). Mit 4 von 5 Krebsfällen waren Lymphome in dieser Patientengruppe die häufigste Krebserkrankung. Daneben wurde eine Leukämie diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie quantifiziert das Krebsrisiko bei Kindern mit FA bzw. AT. Diese Daten haben Implikationen für die Beratung und die Betreuung Betroffener.

Klinische Präsentation und genetische Charakteristika bei Kindern mit Li-Fraumeni Syndrom und akuter lymphoblastischer Leukämie

Greta Winter¹, Martin Stanulla¹, Gabriele Escherich², Anja Möricke³, Cornelia Eckert⁴, Christian Peter Kratz¹

¹Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ⁴Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charit, Berlin, Deutschland

Fragestellung: Das Li-Fraumeni Syndrom (LFS, MIM#151623) ist ein autosomal-dominant vererbtes Krebsprädispositionssyndrom verursacht durch pathogene Keimbahnvarianten im *TP53* Tumorsuppressorgen. Betroffene Kinder haben ein erhöhtes Risiko für solide Tumore (z. B. Osteosarkom, Medulloblastom, Choroid-Plexus-Karzinom, adrenokortikales Karzinom, andere) sowie akute Leukämien. Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf und genetische Eigenschaften bei Kindern mit LFS-assoziiertes akuter lymphoblastischer Leukämie (LFS-ALL).

Studiendesign: In dieser retrospektiven Fallserie evaluierten wir 18 pädiatrische ALL-Patienten mit LFS-ALL. Sechs Patienten wurden durch eine *TP53* Keimbahn Analyse von Remissions-Knochenmark innerhalb einer Kohorte von Kindern mit ALL Rezidiv der Multi-Center Studie ALL-REZ

BFM 2002 identifiziert. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der initialen ALL-Diagnose in einer der folgenden Studien eingeschlossen: ALL-BFM 95, ALL-BFM 2000, COALL 06-97 oder COALL 07-03. Die molekularen und klinischen Daten wurden in den Studienzentralen in Kiel, Hamburg und Berlin gesammelt. 12 weitere Patienten wurden durch eine Abfrage der kooperierenden Partner der internationalen BFM Studiengruppe rekrutiert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der Leukämie betrug 9,61 Jahre ($P < 0,001$ zu 5,68 Jahre bei 4664 Patienten aus ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000 mit precursor B-ALL). Neun von 18 Patienten erlitten mindestens ein ALL Rezidiv, fünf entwickelten eine andere Krebserkrankung. 13 Patienten lebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups, fünf Betroffene sind verstorben (therapieassoziiert (2), nach Rezidiv (2), keine Informationen verfügbar (1)). Eine Hyperkalzämie wurde bei zwei Patienten dokumentiert. Sieben allogene Knochenmarkstransplantationen (KMT), mit oder ohne TBI, wurden bei fünf Patienten durchgeführt (KMT bei Erstdiagnose (2), erstem oder zweiten Rezidiv (4), Zweitneoplasie (1)). 17 der 18 *TP53*-Varianten führten zu Veränderungen der DNA-Bindungsdomäne. Vier Varianten alterierten ein für den DNA-Kontakt essentielles Arginin an Aminosäureposition 248. Insgesamt zeigten fünf Patienten einen hypodiploiden und zwei Patienten einen niedrig-hypodiploiden Karyotyp. **Schlussfolgerung:** Kinder mit LFS-ALL waren bei Erstdiagnose signifikant älter als Kinder mit sporadischer ALL und haben eine schlechtere Prognose. Spezifische Mutationen an Position Arg248 sind besonders mit der ALL assoziiert. Möglicherweise ist die LFS-assoziierte ALL mit einer Hyperkalzämie assoziiert. Obwohl Standardregime, einschließlich TBI, bei Kindern mit LFS-ALL zur Anwendung kamen, ist es denkbar, dass diese Patienten aufgrund der schlechteren Prognose von anderen Therapiekonzepten, z. B. Immuntherapie, profitieren könnten.

Genetische Modifikatoren der Sichelzellerkrankheit: Analyse einer ethnisch heterogenen Patientengruppe unter Therapie mit Hydroxycarbamid

Pierre Allard¹, Nareen Alhajj², Stephan Lobitz^{3,8}, Andrea Jarisch^{4,8}, Regine Grosse^{5,8}, Holger Cario^{6,8}, Lena Oevermann^{7,8}, Dani Hakimeh^{7,8}, Elisabeth Kohne⁶, Annette Kopp-Schneider², Andreas E. Kulozik^{1,8}, Joachim B. Kunz^{1,8} und die Mitglieder der Studiengruppe Sichelzellerkrankheit

¹Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; ²Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ); ³Abteilung Biostatistik, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; ⁴Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Kemperhof, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Koblenz; ⁵Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie Frankfurt am Main; ⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hamburg; ⁷Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Ulm; ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT, Berlin; ⁹GPOH Konsortium Sichelzellerkrankheit

Fragestellung: Die klinische Ausprägung der Sichelzellerkrankheit wird durch den β -Globin-Genotyp, aber auch durch in *trans* wirkende genetische Faktoren beeinflusst. Zu diesen zählen neben der α -Thalassämie insbesondere die Modifikatoren der Synthese des fetalen Hämoglobins (HbF), die mit Hilfe von „genome wide association studies“ in den „quantitative trait loci“ BCL11A, HMIP und HBG2 lokalisiert wurden. Der Zusammenhang zwischen Polymorphismen dieser Loci und dem HbF-Niveau sowie dem Schweregrad der Sichelzellerkrankheit wurde bislang überwiegend an genetisch homogenen Patientenkollektiven untersucht, die nicht mit Hydroxyurea behandelt wurden. Wir stellten die Frage, ob auch bei mit Hydroxyurea behandelten Patienten die HbF-Expression und der Verlauf der Sichelzellerkrankheit durch diese Polymorphismen beeinflusst werden.

Studiendesign: Patienten des Sichelzellregisters der GPOH wurden auf die genetischen Faktoren α -Thalassämie, BCL11A rs1427407 und rs7606173, HMIP rs66650371 und γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144 untersucht. Bei Patienten mit einer homozygoten Sichelzellerkrankheit, die mindestens zwei Jahre alt waren und mit Hydroxyurea behandelt wurden, wurde der Zusammenhang zwischen genetischen Merkmalen und Laborparametern (HbF, Hb, Retikulozyten, MCV, LDH, Bilirubin) sowie Komplikationen der Sichelzellerkrankheit (Schmerzkrisen mit stationärer Behandlung, akutes Thoraxsyndrom) untersucht. Patienten, die innerhalb von 100 Tagen vor der Blutentnahme eine Transfusion erhalten hatten und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Es wurden 426 Patienten mit einer homozygoten Sichelzellerkrankheit im Sichelzellregister der GPOH identifiziert. Das HbF-Niveau war positiv korreliert mit Hämoglobin und MCV, negativ korreliert mit LDH, Bilirubin sowie Retikulozyten. Krankenhausaufenthalte, Schmerzkrisen und Bluttransfusionen waren bei höheren HbF-Werten seltener (p jeweils $< 10^{-4}$). Der Einfluss der ausgewählten Modifikatoren (α -Thalassämie, BCL11A rs1427407 und rs7606173, HMIP rs66650371, γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144) auf das HbF konnte bei 121 Patienten untersucht werden. Patienten mit den Polymorphismen BCL11A rs1427407, HMIP rs66650371 und γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144 hatten ein höheres HbF und Hb. Allerdings übersetzte sich die Erhöhung von HbF und Hb nicht konsistent in eine Reduktion der Hämolyseparameter. Lediglich BCL11A rs1427407, HMIP rs66650371 und α -Globindeletionen waren mit einer Reduktion der LDH assoziiert. Noch weniger direkt war der Einfluss auf die Komplikationen der Sichelzellerkrankheit: Während keiner der Polymorphismen signifikant mit einer geringeren Häufigkeit von Schmerzkrisen verbunden war, war BCL11A rs1427407 als einziges der untersuchten Merkmal mit einer geringeren Frequenz von Thoraxsyndromen assoziiert ($p = 0,04$). Überraschenderweise hatten Patienten mit dem γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144 signifikant häufiger Schmerzkrisen ($p < 10^{-4}$). **Schlussfolgerung:** Die Polymorphismen BCL11A rs1427407, HMIP rs66650371 sowie γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144 sind auch unter Therapie mit Hydroxycarbamid mit höherem HbF und höherem Gesamt-Hämoglobin assoziiert. Dieser günstige Einfluss setzt sich jedoch nicht direkt auf die vaso-okklusiven Komplikationen Schmerzkrisen und Thoraxsyndrom fort. Vielmehr legen unsere Ergebnisse nahe, dass die untersuchten Polymorphismen sich über von der HbF-Induktion unabhängige Mechanismen sowohl positiv als auch negativ auf den Verlauf der Sichelzellerkrankheit unter Therapie mit Hydroxyurea auswirken können. Der γ -Globin-Promotor *XmnI*-Polymorphismus rs7482144 definiert eine Patientengruppe, bei der unter Hydroxyurea trotz hoher HbF-Werte häufiger Schmerzkrisen auftreten als bei anderen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die durch ein höheres Gesamt-Hämoglobin mutmaßlich gesteigerte Blutviskosität.

Neue Therapien für pädiatrische niedriggradige Gliome: Präklinische Testung und Translation

Till Milde^{1,2,3}, Romain Sigaud^{1,2}, Florian Selt^{1,2,3}, Diren Usta^{1,2,3}, Cornelis M. van Tilburg^{1,2,3}, Stefan M. Pfister^{1,3,4}, Marc Remke⁵, Tilman Brummer⁶, David Jones^{1,7}, Olaf Witt¹⁻³

¹Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ); ²KKE Pädiatrische Onkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; ³Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁴Abt. Pädiatrische Neuroonkologie B062, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; ⁵Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf; ⁶Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Zentrum für Biochemie und Molekulare Zellforschung (ZBMZ), Freiburg; ⁷Pädiatrische Gliomforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Fragestellung: Patienten mit inkomplett resezierten niedriggradigen Gliomen (pediatric low-grade glioma, pLGG) haben ein hohes Risiko für einen

progredienten Verlauf und wiederholte Therapie-Indikationen. Die Morbidität dieser Patienten ist Krankheits- und Therapie-bedingt häufig stark ausgeprägt und die Effektivität klassischer Chemotherapien nimmt bei wiederholten Progressen ab. Radiotherapie wird erst bei älteren Kindern eingesetzt und kann ebenfalls mit kognitiven Langzeitfolgen assoziiert sein. Daher ist die Entwicklung von effektiven neuen Therapie-Ansätzen von höchster klinischer Relevanz. Wir beschreiben hier die Entwicklung von relevanten Modellen, präklinische Analysen und Translation in die Klinik mit dem Ziel die Translation neuer therapeutischer Ansätze zu ermöglichen.

Studiendesign: Klinisch relevante pLGG Modelle wurden aus primärem Tumormaterial entwickelt. pLGG-spezifische molekulare Mechanismen wie MAPK-Signalweg und Onkogen-induzierte Seneszenz (OIS) wurden mittels Gen-Expressions-Analysen, Protein-Analysen (Massenspektrometrie und Immunoblots) und zellbiologischen Readouts (u. a. metabolische Aktivität, MAPK Reporter Assay) untersucht. Multiple Inhibitoren des MAPK-Signalweges (BRAFi, MEKi, ERKi) und Senolytika vom BH3-Mimetika Typ (z. B. Navitoclax) wurden unter Berücksichtigung klinischer PK Parameter auf Inhibition der metabolischen und der MAPK Aktivität sowie auf Synergismus untersucht. Aktive Substanzen und synergistische Kombinationen wurden mittels Messung metabolischer Aktivität, MAPK Reporter Assay und Immunoblots validiert.

Ergebnisse: Die induzierbare Suppression der OIS mittels SV40-TAG ermöglichte die Entwicklung des BRAF-Fusion-positiven pLGG Modells DKFZ-BT66 aus einem primären pilozytischen Astrozytom (Selt F, Oncotarget 2016). Der sog. „senescence associated secretory phenotype“ (SASP) unterhält u. a. mittels IL1B die OIS in pLGGs (Buhl J, Clin Cancer Res 2019) und ist direkt von der MAPK-Signalweg-Aktivität abhängig. pLGG mit erhöhter SASP- bzw. OIS-Genexpression haben ein signifikant verbessertes 10 Jahres-PFS (90 % bzw. 87 %) gegenüber Tumoren mit niedriger Expression (48 % bzw. 47 %). BRAF-fusionierte sowie BRAF V600E mutierte Modelle sind in vitro sensibel auf BRAFi, MEKi und ERKi, und die Kombination insbesondere von BRAFi und MEKi bzw. von BRAFi und ERKi, ist synergistisch (Usta D, Mol Cancer Ther 2020). OIS sensitiviert BRAF-fusionierte pLGG Zellen auf BH3-Mimetika (7-fache Reduktion der IC50 von 280 auf 40 nM), ein komplett neuer therapeutischer Ansatz zur Therapie von pLGGs. Basierend auf diesen präklinischen Daten planen wir eine Phase I/II Studie für rezidierte pLGGs.

Schlussfolgerung: Die Entwicklung des weltweit ersten Langzeit-kultivierbaren und klinisch relevanten Modells für BRAF-fusionierte pLGG hat die Entwicklung mehrerer neuer Therapie-Ansätze ermöglicht. Sowohl der MAPK Signalweg als auch die OIS bieten therapeutische Ansätze, die mit MAPKi und Senolytika ausgenutzt werden können. Die Kombination von Senolytika mit Chemotherapeutika, sowie die Kombination von BRAFi und MEKi oder ERKi sind aussichtsreiche translationale Kombinationskandidaten und werden sollen in zukünftigen Phase I/II Studien zur Therapie von pLGG Patienten (z. B. EPILOGUE) evaluiert werden.