

# NOVOSTI V OTROŠKI ONKOLOGIJI

Dr. Lidija Kitanovski, dr. med., asist. dr. Vladan Rajić, dr. med., prof. dr. Janez Jazbec, dr. med.

Vsi: Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

V zadnjih treh desetletjih se je smrtnost otrok z rakom zmanjšala za približno polovico. Dosežek lahko pripišemo izboljšanim protokolom zdravljenja, ki jih narekujejo klinične študije, in izboljšanju podpornega zdravljenja. Celostno petletno preživetje otrok z rakom je tako v razvitih državah že približno 80-odstotno.

Največji dosežki so na področju zdravljenja akutne limfoblastne levkemije (ALL), ne-Hodgkinovega limfoma (NHL) in tumorjev zarodnih celic (GCT). Rezultati zdravljenja teh rakov se že približujejo uspehom zdravljenja Hodgkinovega limfoma (HL) in nefroblastoma.

Nasprotno pa se preživetje otrok s solidnimi tumorji, kot so rabdomiosarkom, osteogeni sarkom in Ewingov sarkom (zlasti otrok z razsejano obliko bolezni) ni bistveno izboljšalo. Med solidnimi tumorji je izjema le nevroblastom.

Tudi pri otrocih s tumorji osrednjega živčevja pri večini oblik tumorjev ni bilo bistvenega izboljšanja v preživetju. Slabše uspehe zdravljenja lahko pripišemo nepremostljivi odpornosti proti kemoterapevtikom, oteženemu prehodu zdravil skozi hematoencefalno bariero in omejenemu številu študij na področju obravnave teh tumorjev, zlasti redkih oblik.

Spoznanja o biološki heterogenosti otroških malignih obolenj, genetskem ozadju in odpornosti proti zdravilom narekujejo dodaten napredek pri tveganju prilagojenem zdravljenju. Prihajajoče oblike zdravljenja zajemajo nove oblike obstoječih kemoterapevtikov, monoklonalna protitelesa in tarčna zdravila z usmerjenim delovanjem na določene genetske napake in signalne poti. Učinkovitost in toksičnost zdravil pogojujejo razlike v farmakodinamičnosti kemoterapevtikov, ki so genetsko pogojene. Tovrstne možnosti vodijo v smer posameznemu bolniku in bolezni prilagojenega zdravljenja. Postavlja pa se vprašanje, kako zasnovati in implementirati klinične študije, ki bi opredelile učinkovite strategije zdravljenja pri tako majhnih skupinah bolnikov s specifičnimi genetskimi spremembami.

Posameznemu bolniku prilagojen pristop zdravljenja je bistven ne le zaradi poskusa izboljšanja preživetja, temveč tudi zato, da se izognemo pretiranemu zdravljenju. Prilagoditev oblik zdravljenja za zmanjšanje poznih posledic zdravljenja je namreč v otroški onkologiji bistvena zaradi visoke stopnje ozdravljivosti otroškega raka in dolge pričakovane dobe preživetja po ozdra-

vitvi. Zato so protokoli zdravljenja, ki jih narekujejo klinične študije, čedalje bolj zahtevni in prilagojeni stopnji ogroženosti za ponovitev bolezni.

Zdi se, da pomembne pristope k izboljšanju preživetja in/ali zmanjšanja poznih posledic zdravljenja predstavljajo:

- opustitev profilaktičnega obsevanja glave pri večini bolnikov z levkemijo,
- opustitev ali odložitev obsevalnega zdravljenja pri majhnih otrocih z nekaterimi oblikami tumorjev osrednjega živčevja (ob večji uporabi sistemskega zdravljenja vključno z visokodozno kemoterapijo),
- dobra podporna terapija, izjemnega pomena zlasti pri zelo intenzivnih oblikah zdravljenja, kot npr. zdravljenju akutne mieloblastne levkemije (kjer je smrtnost zaradi zapletov zdravljenja še vedno visoka),
- vključitev paliativne oskrbe otrok z rakom v namen izboljšanja oskrbe otrok z rakom,
- uporaba tarčnih zdravil pri zdravljenju tumorjev OŽS (izboljšanje preživetja in zmanjšanje poznih posledic zdravljenja) in pri razsejanih oblikah solidnih tumorjev (kjer je napoved izida bolezni s standardnimi oblikami zdravljenja izjemno slaba).

## **Tumorji osrednjega živčnega sistema**

Med solidnimi tumorji so pri otrocih in mladostnikih najpogostejši tumorji osrednjega živčnega sistema (OŽS). Umrljivost otrok s tumorji OŽS je še vedno visoka in uspešnost ozdravitve je v primerjavi z uspehi zdravljenja drugih oblik raka pri otrocih v zadnjih desetletjih rastla počasneje. Poleg tega imajo otroci, zdravljeni zaradi tumorjev OŽS, praviloma najtežje posledice.

Vendar je preživetje tudi pri otrocih s tumorji OŽS v zadnjih desetletjih poraslo zaradi čedalje večjega vključevanja otrok s tumorji OŽS v klinične študije in oblikovanja novih protokolov zdravljenja, ki temeljijo na multimodalnem pristopu. Izboljšale so se možnosti kirurškega zdravljenja, slikovne diagnostike in razvile so se nove obsevalne tehnike.

V zadnjih treh desetletjih se je pediatrična nevroonkologija razvila kot samostojna stroka znotraj otroške onkologije.

Ob naraščanju števila preživelih v ospredje stopajo pozne posledice zdravljenja. Spoznanja o poznih posledicah pa vplivajo na izbor zdravljenja, še zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih se skušamo obsevalnemu zdravljenju izogniti ali ga vsaj odložiti. S tem namenom pri majhnih otrocih s tumorji, ki so odzivni na kemoterapijo, uporabljamo zdravljenje z intenzivno kemoterapijo, vključujoč kombinacijo visokodozne kemoterapije in podporno avtologno presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic. Tovrstni pristop se uporablja zlasti pri

zdravljenju meduloblastoma in nekaterih drugih oblik embrionalnih tumorjev.

Nova znanja o biologiji posameznih vrst tumorjev dajejo nov pogled na klasifikacijo tumorjev OŽS in omogočajo izbiro tarčnih zdravil. Prvo tarčno zdravilo v onkologiji, ki se s pridom uporablja pri zdravljenju kronične mieloične levkemije s fuzijo genov BCR-ABL1, je imatinib. V zadnjem desetletju se srečujemo z "eksplozijo" novih tarčnih zdravil za zdravljenje raka, ki jih bo šele treba ustrezno umestiti. Tako npr. imatinib inhibira tudi c-KIT in PDGFR tirozin kinaze in predklinične študije so pokazale, da ima inhibicija PDGF/PDGFR negativen vpliv na proliferacijo gliomskih celic. Prve študije v otroški nevroonkologiji so zajele imatinib, rezultati so razočarali, kljub dokazom, da se PDGFR neredko izraža v celicah tumorjev OŽS pri otrocih. Danes se v različnih študijah testirajo številna tarčna zdravila.

Preživetje bolnikov z meduloblastomom (MB) - najpogostejšim malignim tumorjem OŽS - je v zadnjih treh desetletjih vztrajno naraščalo. Z multimodalnim zdravljenjem danes pozdravimo več kot 80 % otrok, ki zbolijo za zmerno ogrožajočim MB, in 60 % otrok z visoko ogrožajočim MB. Študije so pokazale, da lahko MB razdelimo v štiri biološke podskupine. Podskupina z mutacijami v signalni poti Wnt in  $\beta$ -catherin zajema 15 % bolnikov in ima odlično prognozo z več kot 95-% petletnim preživetjem. Podskupina z mutacijami v signalni poti Hedgehog (SHH) zajema 20-25 % bolnikov z mutacijami v PTCH, SMO, SUFU genu in ima mediano preživetje 75-85 %. Uvedba tarčnega zdravljenja pri teh bolnikih obeta boljše preživetje in morebitno možnost zmanjšanja intenzivnosti standardnega zdravljenja. Preostalih 60-65 % bolnikov, med njimi manjši delež tistih z amplifikacijo N-myc, ima s standardnim zdravljenjem slabšo prognozo (petletno preživetje je 60-%). Cilj je razviti inhibitorje nekaterih signalnih poti za posamezne podskupine bolnikov in izboljšati preživetje ter zmanjšati posledice zdravljenja.

Preživetje bolnikov z ependimomom (EM) – drugim najpogostejšim malignim tumorjem OŽS - je odvisno od radikalnosti kirurške odstranitve, malignostne stopnje in morebitnega razsoja bolezni. Z agresivnim kirurškim zdravljenjem in lokalnim obsevanjem je bilo 7-letno preživetje bolnikov z ependimomom skoraj 70-%. Rezultati raziskav kažejo, da so nekatere kromosomske spremembe povezane s preživetjem bolnikov in na podlagi teh podatkov so izločili nekaj možnih genov (npr. THAP11, PSPH, EPHB2, KCNN1, RAB3A, NOTCH1, PTEN in CDKN2A), ki imajo vlogo v patogenezi ependimoma. Preučujejo zdravila, ki vplivajo na signalne poti, ki imajo ključno vlogo pri maligni transformaciji nevrlnih matičnih celic (kot so inhibitorji Notch).

Gliomi visoke malignostne stopnje (HGG) in difuzni intrinzični pontini gliomi (DIPG) imajo kljub poskusom agresivnega zdravljenja zelo slabo prognozo. Sistemsko zdravljenje, ki se uporablja pri odraslih bolnikih (npr. temozolomid, irinotekan and bevacizumab), ni bistveno izboljšalo preživetja bolnikov. Rezultati genomske analize gliomov pri otrocih in odraslih so različne: pri otrocih ne

najdemo „hot-spot“-mutacij v IDH1, prisotne pa so fokalne amplifikacije PDGFRA, ki jih ne najdemo pri odraslih, kar razloži nekatere razlike v odzivnosti na zdravljenje. Kljub številnim naporom za izboljšanje preživetja otrok s HGG in DIPG napredka ni bilo.

Gliomi nizke malignostne stopnje (LGG) so najpogostejši tumorji OŽS pri otrocih. Tisti, locirani središčno (kiazma, hipotalamus), ali v možganskem deblu (najpogosteje podaljšana hrbtenjača), so kirurško nedostopni in povezani z resnimi posledicami (okvara vida, endokrinološke okvare itn.). Kemoterapija in obsevalno zdravljenje sta učinkovita, a z njima redko dosežemo popolno ozdravitev bolezni. Pri otrocih se skoraj vedno najprej odločimo za zdravljenja s kemoterapijo, da se izognemo obsevalnemu zdravljenju. Raziskave kažejo vpletenost signalne poti MAPK v patogenezo teh tumorjev. Zato je poleg izpopolnjenih obsevalnih tehnik ravno iskanje učinkovitih tarčnih zdravil proti signalni poti MAPK z malo stranskimi učinki prioriteta bodočih raziskav na področju zdravljenja otrok z LGG.

Zdravljenje tumorjev OŽS pri majhnih otrocih je še posebej zahtevno in predstavlja najtežje področje otroške onkologije. Vzrok je izjemna ranljivost OŽS majhnih otrok, kar se kaže v težkih poznih posledicah zdravljenja, izjemna heterogenost tumorjev OŽS v tej starosti in v veliki meri neobstoječe smernice zdravljenja. Zdravljenje skušamo prilagoditi na način, da bi se izognili težkim posledicam zdravljenja in dosegli zadovoljivo preživetje otrok. Upoštevajoč kakovost preživetja zelenega onkološkega zdravljenja ni moč vselej izpeljati zaradi težkih posledic. Treba je iskati ravnotežje med kakovostjo življenja po zdravljenju in preživetjem otrok. Izkušnje so pokazale, da je z večanjem intenzivnosti kemoterapije pri nekaterih oblikah tumorja možno varno opustiti obsevalno zdravljenje. Primer je dezmostoplastični MB majhnih otrok, ki ga v visokem deležu ozdravimo le z operacijo in kemoterapijo. Večina teh tumorjev ima mutacijo v signalni poti Hh in bo morda ozdravljivih s tarčnim zdravljenjem. Preživetje majhnih otrok s HGG in tumorji debela je 60-%, kar kaže na to, da se molekularno razlikujejo od tistih pri starejših otrocih.

Atipični teratoidni rabdoidni tumor (ATRT) je redka, a pomembna podskupina tumorjev OŽS majhnih otrok s slabo prognozo. Za ATRT je značilna delecija gena SMARCB1 (encoding the chromatin regulator BAF47), kar imunohistokemično zaznamo kot odsotnost gena INI1. Majhen delež bolnikov ima istočasno tudi rabdoidni tumor ledvice. Tumorji so lahko povezani z germinativnimi mutacijami.

## Ekstrakranialni solidni tumorji

Med njimi je najpogostejši **nevroblastom**, s približno 70-% preživetjem. Zdravljenje je prilagojeno stopnji tveganja za ponovitev bolezni, ki jo poleg nekaterih kliničnih kazalcev opredeljujejo biološki pokazatelji. Pri bolnikih s

srednjim tveganjem (intermediate-risk disease), ki ga opredeljuje starost bolnika, stadij bolezni in amplifikacija onkogenega N-myc, je preživetje več kot 90-%, kljub zmanjšanju intenzivnosti zdravljenja. Nasprotno pa je preživetje bolnikov z visokim tveganje (high-risk disease), ki jih opredeljuje amplifikacija onkogenega N-myc, kljub zelo intenzivnemu zdravljenju, ki poleg operativnega in obsevalnega zdravljenja zajema tudi intenzivno kemoterapijo, mieloablativno visokodozno kemoterapijo kot obliko konsolidacije in vzdrževalno zdravljenje z izotretinoinom, še vedno pomembno nižje in napredek v uspešnosti zdravljenja je manjši. Kot pomemben prognostični dejavnik se je izkazala ploidnost tumorja. Optimalni režimi kondicioniranja niso znani, se pa zdi, da lahko hitra in tandemska visokodozna mieloablativna kemoterapija izboljša preživetje bolnikov. Ker neuroblastomske celice na površini skoraj vedno izražajo disialogangliozid GD2, so razvili monoklonska protitelesa kot obliko pasivne imunoterapije. Himerna anti-GD2 monoklonska protitelesa ch14.18 so pokazala protitumorsko učinkovitost na predkliničnih modelih in zdi se, da lahko njihovo učinkovitost povečamo z dodatkom interleukina-2 ali dejavnika „granulocyte–macrophage colony-stimulating“ (GM-CSF) preko s protitelesi posredovano celično citotoksičnostjo. Ugotavljali so izboljšano dveletno preživetje pri otrocih, ki so prejeli imunoterapijo (66 % proti 46 pri bolnikih, ki so prejeli le izotretinoin).

Zdravljenje **nefroblastoma** je zgodba o uspehu s področja otroške onkologije. Preživetje je pri omejeni bolezni 90-% in pri razširjeni 75-%.

Med pogostejšimi ekstrakranialnimi tumorji otrok in mladostnikov je tudi **rabdomijsarkom** (RMS). Preživetje bolnikov z omejeno obliko RMS znaša okrog 75-%, medtem ko je 3-letno preživetje z razsejano boleznijo manj kot 20-%. Pri bolnikih z RMS visokega tveganja v zadnjih treh desetletjih ni opaziti pomembnega izboljšanja preživetja. Tudi pri tej prognostično slabi skupini bolnikov iščejo nove oblike zdravljenja. Iščejo biološke pokazatelje, ki bi bili povezani s kliničnimi kazalci in bili uporabni za stratifikacijo bolnikov v posamezne skupine tveganja.

Drugi mehko tkivni sarkomi zajemajo heterogeno skupino tumorjev in predstavljajo 4 % raka pri otrocih. So relativno neodzivni na kemoterapijo in pogosteje prizadenejo odrasle. Tudi tu obstajajo razlike v biologiji tumorjev med otroci in odraslimi, tako je npr. mutacija KIT ali PDGFRA prisotna pri več kot 90 % odraslih bolnikov s tumorji GIST (gastrointestinal stromal tumor) in pri 11 % otrok, kar pogojuje uporabo različnih vrst tarčnega zdravljenja.

**Ewingov sarkom** (ES) in **primitivni nevroektodermalni tumor** (PNET) zrastejo v kosteh in mehkih tkivih. Pri omejeni bolezni je preživetje med 10- in 80-%, preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo pa je zelo slabo in je kljub zelo intenzivnemu zdravljenju le okrog 25-%. Zato tudi pri teh bolnikih iščejo nova zdravila.

Preživetje bolnikov z omejeno obliko **osteosarkoma** je okrog 70-%, medtem ko je preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo manj kot od 30-%. Tumorje

označuje kompleksen kariotip, aneuploidnost in disregulacija številnih poti in genov, kar zapleta iskanje učinkovitega tarčnega zdravljenja.

Večino bolnikov z **retinoblastomom** pozdravimo s korenito kirurško odstranitvijo tumorja in kemoterapijo. Izziv pa predstavlja ozdravitev z ohranitvijo vida in zirkla in zdravljenje redkih oblik razsejanega retinoblastoma. Proučujejo nova sistemska zdravila, kot je topotekan, in različne oblike lokalnega vnosa zdravil, kot so subkonjunktivalna, znotrajžilna in vnos v oko, ter vpletenost signalnih poti v cilju iskanja tarčnih zdravil.

## **Levkemije otroške dobe (ALL in AML)**

Levkemija je najpogostejša rakava bolezen otrok in predstavlja 25 do 30 % vseh novo odkritih rakavih bolezni pri otrocih. V nekaj manj kot šestdesetih letih, od prve opisane začasne remisije bolezni, dosežene z uporabo kemoterapije, je bil dosežen dramatičen napredek v poznavanju bolezni in uspešnosti zdravljenja levkemij. Sodobni načini zdravljenja omogočajo preživetje 75 % vseh otrok, zbolelih za levkemijo. Ker pa levkemija pomeni več biološko različnih bolezni, so med temi tudi oblike, pri katerih je možnost ozdravitve več kot 90-%, pa tudi take, pri katerih z najsodobnejšimi načini zdravljenja še vedno ne dosežemo trajne ozdravitve niti pri 10 % bolnikov. V zadnjih desetletjih je poznavanje bioloških značilnosti levkemične celice izjemno napredovalo. Predvsem identifikacija genetskih razlik med morfološko in imunofenotipsko identičnimi levkemičnimi celicami je bila osnova za revizijo klasifikacije levkemij in nato za nove smernice zdravljenja. Tveganje, da bo človek v otroštvu zbolel za eno od oblik levkemije, je 1:2.000, pri čemer okoli 80 % rakov predstavlja akutna limfoblastna levkemijo (ALL). Akutna mieloična levkemija (AML) je druga oblika levkemij, ki se, sicer redkeje, pojavlja predvsem pri starejših otrocih.

Zdravljenje je odvisno od ocene tveganja za ponovitev bolezni, ta pa temelji na kliničnih dejavnikih (starost bolnika, število levkocitov ob diagnozi) in laboratorijskih dejavnikih (pripadnost celični podvrsti, citogenetske nepravilnosti, prizadetost osrednjega živčevja, ocena zgodnjega odgovora na zdravljenje).

Vse več shem zdravljenja levkemij vključuje tudi oceno minimalnega preostanka bolezni (MRD) kot enega od kazalcev odgovora na zdravljenje. Z oceno prisotnosti bremena levkemičnih celic v obdobju klinične remisije bolezni lahko namreč izboljšamo strategijo zdravljenja in s tem povečamo bolnikove možnosti za trajno ozdravitev.

Klonske kromosomske nepravilnosti lahko ugotovimo pri 80–90 % otroških levkemij. Najpogostejše kromosomske nepravilnosti, na katere naletimo pri otroških levkemijah, so recipročne translokacije, od katerih so nekatere fenotipsko specifične in so za napoved izida pomembne. Posledica translokacije je lahko premestitev protoonkogenega v bližino aktivne promotorske sekvence,

kar ima za posledico povečano tvorbo proteina, ki ga protoonkogen kodira. Klasičen primer take translokacije je t(8:14)(q24;q32.3) pri B-celični ALL. V tem primeru je MYC protoonkogen, ki je normalno umeščen na kromosomu 8, prestavljen na kromosom 14 pod kontrolo sekvence, ki sicer uravnava ekspresijo gena za imunoglobulin. Posledica je povečana ekspresija produkta, ki ga kodira MYC, ta pa je transkripcijski faktor, ki ob interakciji z drugim proteinom (MAX) vpliva na ekspresijo drugih genov, vključenih v proces celične proliferacije.

Gen BCR-ABL, ki ga lahko najdemo pri KML in ALL, je posledica translokacije (9:22)(q434;q11). Posledica je nastanek kromosoma Philadelphia, katerega produkt je tirozin kinaza. Ta ima pri odrasle značilni KML molekulska masa 210-kd, pri otroški ALL pa 180-kd. V obeh primerih ima himerični protein transformacijski potencial, ki pa je pri krajšem produktu (ALL) bolj izražen, zaradi česar celica preskoči kronično fazo levkemije. Bolniki z ALL s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (Ph-pozitivno) sodijo v skupino visokega tveganja in jih zdravimo z bolj intenzivno kemoterapijo, vključno z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic skladnega sorodnega dajalca v prvi remisiji ALL. Prav ta skupina bolnikov je dober primer uporabnosti in učinkovitosti tarčnega zdravljenja pri otroški ALL.

Pred razvojem inhibitorjev tirozin kinaze (TKI) ni bilo soglasja o optimalnem zdravljenju Ph-pozitivne ALL. Študija, ki je zajela 326 otrok in mladih odraslih s Ph-pozitivno ALL v obdobju med leti 1985 in 1996 je pokazala le 28% 5-letno preživetje brez dogodka. Uvedba zdravljenja z inhibitorji tirozin kinaze, kot tudi zdravljenja z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC) skladnega sorodnega ali nesorodnega dajalca, poleg zdravljenja s kemoterapijo, je izboljšala 7-letno preživetje brez ponovitve bolezni, 32%. Naslednje študije tako Children's Oncology Group (COG) iz ZDA kot tudi Evropske mednarodne pediatrične onkološke študijske skupine so pokazale, da uporaba imatinib mesilata v postindukcijski fazi zdravljenja v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo izboljša 5-letno preživetje brez bolezni na 70 %. Trenutno poteka mednarodna multicentrična študija, ki primerja učinkovitost in izid uporabe tirozin kinaznega inhibitorja dasatiniba v kombinaciji s kemoterapijo za skupino visokega tveganja BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protokola v primerjavi z alogensko presaditvijo KMC pri pediatričnih bolnikih s Ph-pozitivno ALL (NCT01460160: A Phase 2 Multi-Center, Historically Controlled Study of Dasatinib Added to Standard Chemotherapy in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia). Trenutno potekajoče študije pri odraslih bolnikih s Ph-pozitivno ALL (npr. inhibitorja tirozin kinaze ponatiniba ali JAK inhibitorja ruxsolutiniba) prinašajo tudi več upanja za zdravljenje otrok s slabim odzivom na TKI v prihodnosti.

Kljub velikemu napredku v zdravljenju levkemij je še vedno odprtih veliko izizivov. Tako lahko na področju zdravljenja ALL pričakujemo, da se dosežemo remisija pri 97 % bolnikov in trajno ozdravitev pri 75 % bolnikov. Pri četrtini

bolnikov se bo bolezen ponovila in pri večini bo šlo ob ponovitvi za obliko, ki bo zelo neobčutljiva na ponovne poskuse zdravljenja. Po drugi strani ocenjujejo, da kar ena četrtnina bolnikov, ki so trenutno zdravljeni po intenzivnih shemah zdravljenja, tako agresivne terapije pravzaprav ne bi potrebovala in bi lahko trajno ozdravitev dosegla z manj intenzivnim zdravljenjem.

Blinatumomab je CD19/CD3 bispecifično protitelo, ki veže na eni strani preko CD3 T-limfocite in jih na drugi strani združi preko CD19 z B-celicami (pre-B celične ALL izražajo na svoji površini CD19). Ta združitve sproži aktivacijo T-limfocitov s posledičnim s perforinom posredovanim uničenjem B-celic.

Pri otrocih so Handgretinger in sodelavci preučevali monoterapijo z blinatumomabom v majhni skupini bolnikov s trdovratno recidivno ALL, zdravljenih predhodno z različno kemoterapijo in s presaditvijo KMC. Pri vseh treh bolnikih ni bilo ostanka bolezni s sprejemljivo in podobno toksičnostjo. Pri dveh je prišlo do ponovnega recidiva. Tretji bolnik je bil zdravljen z drugo presaditvijo KMC in je ostal v kompletni remisiji 23 mesecev. Maksimalna tolerantna doza 15 µg/m<sup>2</sup>/dan je bila ugotovljena v multicentrični študiji faze I, v katero je bilo vključenih 34 otrok z recidivno/rezistentno pre-B ALL, zdravljenih s 4-tedensko nepretrgano infuzijo blinatumomaba. Odziv na zdravljenje je bil 41-%.

Zelo obetaven je razvoj terapije z gensko spremenjenimi T-limfociti, ki izražajo himerne antigenske receptorje (angl. CAR T-cells) za zdravljenje (pre-)B celičnih onkoloških bolezni. CAR T-celice so bolnikovi T-limfociti spremenjeni tako, da izražajo himerni antigen receptor, vključno s fragmentom anti-CD19 protiteles, integriranim v znotrajcelično signalno domeno T-celic. Pediatrične študije z uporabo CD19 CAR T-celic potekajo v nekaj ustanovah v ZDA.

Prva dva pediatrična bolnika z recidivno/rezistentno pre-B ALL sta bila zdravljena v Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) in sta dosegla remisijo znotraj enega meseca zdravljenja s CAR T-celicami. Pri obeh so potrdili v periferni krvi močno ekspanzijo CAR T-celic z viškom okrog 10. dne. Presenetljivo, prisotnost CAR T-celic so dokazali tudi v OŽS. Toksičnost zdravljenja je bila izrazita zaradi sindroma sprostitve citokinov in sindroma aktivacije makrofagov. Toksične zaplete so obvladovali z zdravljenjem z monoklonskim protitelesom proti IL-6 tocilizumabom.

Na letnem srečanju Ameriškega združenja za hematologijo je leta 2013 skupina CHOP predstavila rezultate nadaljevanja svoje študije, v katero je bilo vključenih 16 otrok in štirje odrasli bolniki. 82 % bolnikov je doseglo kompletno remisijo znotraj enega meseca zdravljenja. Trije iz omenjene skupine so imeli nato ponovno recidiv.

Trenutno poteka klinična študija faze I za preučevanje učinkovitosti CD22 CAR T-celic pri pediatričnih bolnikih z recidivno/rezistentno pre-B ALL. Študija je zasnovana na obetavnih rezultatih predkliničnih študij.



Žal na področju zdravljenja AML uspehi zdravljenja še niso dosegli stopnje uspešnosti zdravljenja ALL. Kljub temu, da je mogoče doseči remisijo pri 70–85 % bolnikov s kombinacijo antraciklina in citarabina, pa bo vsaj pri polovici prišlo do ponovitve bolezni. Kljub biološki raznolikosti med posameznimi podtipi AML trenutno podtipu prilagojeno zdravljenje še ni mogoče. Izjema je akutna promielocitna levkemija (s fuzijo PML-RARa), pri kateri z uporabo specifičnega diferenciacijskega agensa ATRA (angl. all-trans retinoic acid) bistveno zvečamo stopnjo doseganja remisije in tudi zmanjšamo hemoragične zaplete v začetni fazi zdravljenja.

Ob trenutnih rezultatih preživetja AML s standardnimi kemoterapevtskimi shemami večina strokovnjakov priporoča alogenično presaditev KMC pri bolniku z AML, ki je dosegel prvo remisijo. Avtologna presaditev kostnega mozga ni bistveno izboljšala rezultatov preživetja AML v primerjavi s standardno kemoterapijo. Kljub omenjenemu intenzivno raziskujejo tarčna zdravila za AML.

FLT3 (angl. FMS-like tyrosine kinase 3) je tirozin kinazni receptor, ki ga izražajo hematopoetske celice CD34+ in zgodnje progenitorske celice. FLT3 ima osrednjo vlogo pri celični proliferaciji in diferenciaciji. Mutacijo FLT3 ugotavljamo pri 20–25 % pediatričnih bolnikih z AML in je rezultat od liganda neodvisne konstitutivne aktivacije receptorja. Dve tretjini mutacij so interne tandemске podvojitve (ITD) jukstamembranske domene gena, preostala tretjina so točkaste mutacije tirozin kinazne domene (TKD). Številne študije so potrdile slabše celotno preživetje in večjo pojavnost recidivov v skupini bolnikov s FLT3-ITD AML. Glede na omenjeno bi uporaba inhibitorjev FLT3 bila obetavna pri omenjeni skupini bolnikov. Zaključena je pediatrična klinična študija faze I z uporabo FLT3 inhibitorja lestaurtiniba, rezultati pa še niso bili objavljeni. Potekajo tudi pediatrične klinične študije faze I ali II z uporabo FLT3 inhibitorja midostaurina in kvizartiniba. Zaključena pediatrična pilotska študija s kvizartinibom v kombinaciji s citarabinom in etopozidom je pokazala dober klinični odziv. Z uporabo sorafeniba v kombinaciji s klofarabinom in citarabinom so dosegli pri pediatričnih bolnikih remisijo pri vseh petih s FLT3-ITD AML in pri treh od vključenih sedem z divjim tipom FLT3 AML.

CD33 je površinski celični antigen, ki ga izražajo 88 % blastnih celic pediatrične AML. Gemtuzumab ozogamicin (GO) je protitelo proti antigenu CD33, konjugirano s kaliheamicinom, antibiotikom z močnim protitumorskim učinkom, ki povzroči apoptozo levkemičnih celic. V randomizacijsko študijo COG faze III AAML0531 so bili vključeni pediatrični bolniki z de novo AML. Uporabili so GO v kombinaciji s standardno kemoterapijo. Rezultati so pokazali zmerno izboljšanje 3-letnega preživetja brez dogodka (EFS) v skupini bolnikov z GO (53 % vs. 47 %,  $p=0.05$ ) in trend proti izboljšanju celotnega preživetja (OS). Sicer je bil GO leta 2010 umaknjen s trga v ZDA zaradi ugotovljene povečane smrtnosti odraslih bolnikov in še vedno ni na voljo, kljub objavljenim spodbudnim rezultatom študij na otrocih in odraslih z GO, v katerih so pokazali tudi, da bolniki odmere GO 3 mg/m<sup>2</sup> dobro prenašajo.

Bortezomib zavira aktivnost NF- $\kappa$ B in kot posamezno zdravilo ima šibek učinek proti levkemičnim celicam. Poteka randomizacijska študija COG faze III AAML1031, v kateri kombinirajo bortezomib s standardno kemoterapijo pri pediatričnih bolnikih z de novo AML.

Iz skupine zdravil z epigenetskim učinkom sta obetavna dva azanukleozida: 5-azacitidin (azacitidin) in 5-aza-2'-deoksicitidin (decitabin), analoga citozina, ki učinkujeta preko vgradnje v nukleinske kisline z indukcijo metilacije DNK. Pričakujemo rezultate pred kratkim zaključene pediatrične študije TACL faze I z uporabo kombinacije azacitidina s kemoterapijo pri recidivni/rezistentni AML.

Potekajo tudi in vitro in in vivo študije predvsem pri odraslih bolnikih z uporabo inhibitorjev HDAC (vorinostat) in DOT1L.

## Hodgkinov in ne-Hodgkinovi limfomi

Hodgkinov limfom (HL) je ena od onkoloških bolezni otrok z najboljšo prognozo in z več kot 95-% 5-letnim preživetjem. Cilj sodobnega zdravljenja pediatričnih bolnikov s HL je predvsem zmanjšanje zgodnjih in poznih posledic zdravljenja. Tako je s klinično študijo Evropske pediatrične študijske skupine za HL (EuroNet-PHL) pokazano, da je dakarbazin podobno učinkovit kot prokarbazin glede doseganja remisije bolezni. Ob tem dacarbazin, za razliko od prokarbazina, ne vpliva na plodnost pri moških in na pojav prezgodnje menopavze pri ženskah. Zato uporabljamo pri bolnikih v skupini nizkega tveganja OEPA (vinkristin, etopozid, pronison, doksorubicin) ter OEPA s COP-DAC (ciklofosamid, vincristin, pronison, dakarbazin) za skupini vmesnega in visokega tveganja. Postavljeni so tudi bolj natančni kriteriji za opustitev radioterapije pri bolnikih, predvsem iz skupine nizkega tveganja, z dobrim morfološkim in metabolnim odzivom na začetno zdravljenje z dvema blokoma OEPA. Na splošno uporabljamo pri pediatričnih bolnikih nižje odmerke (15–25 Gy) in polja (prizadeta regija ali bezgavka). Pomembno je tudi bolj natančno načrtovanje obsevalnih polj z uporabo posnetkov PET in MR/CT in s tem izogibanje izpostavljenosti zdravih tkiv obsevalnim žarkom.

Za bolnike z recidivom ali primarno rezistentnim HL je možnost ozdravitve 50-%, kljub visokodozni kemoterapiji in avtologni presaditvi KMC. Klinični dejavniki tveganja za slab izid po avtologni presaditvi KMC vključujejo trajanje prve remisije <12 mesecev, slabo splošno stanje bolnika, ponovitev bolezni zunaj bezgavk, neuporaba ABVD/ABVD-podobnih protokolov ob prvotnem zdravljenju. Bolniki s poznim recidivom HL in z nizkim stadijem bolezni imajo odlično prognozo ob zdravljenju s kemoterapijo ali s kombinacijo kemo- in radioterapije in ne potrebujejo nujno zdravljenja z avtologno presaditvijo KMC.

Pri recidivnih ali rezistentnih HL raziskujejo nove načine zdravljenja. V prihodnosti bo bolj popolno razumevanje molekularne patogeneze pediatričnih HL

kažipot za nove in bolj usmerjene načine zdravljenja, usmerjene proti specifičnim tumorskim molekularnim tarčam.

Večina celic HL na svoji površini močno izraža CD30, ki je član družine celičnih receptorjev TNF. Na voljo je brentuksimab vedotin (BV), protitelo proti CD30 antigenu. BV je vezan s citotoksično snovjo monometil aurostatinom E (MMAE). Po vezavi BV sproži znotrajcelično sproščanje MMAE in apoptozo celic. Izkušnje z BV pri pediatričnih bolnikih so omejene, vendar dobre. Sicer je pokazano, da BV pediatrični bolniki dobro prenašajo v odmerku 1,8 mg/kg telesne mase vsake tri tedne. Potekajo tudi študije pri pediatričnih bolnikih s HL z uporabo kombinacije BV in gemcitabina, ter zamenjave vinkristina z BV v blokkih OEPA/COPDAC (NCT01920932).

V obetavne pristope zdravljenja HL sodi tudi zaviranje poti PD-1 (angl. programmed cell death protein 1). Aplikacija zavirajočih proti protiteles PD-1 blokira interakcijo med PD-1 in njegovim ligandom s posledično aktivacijo T-celic in močnim vnetnim odgovorom. V kliničnih študijah se uporabljata trenutno nivolumab in pembrolizumab.

Pediatrična študija COG je preučevala učinkovitost bortezomiba v kombinaciji z ifosfamidom in vinorelbinom (IVB) pri bolnikih s HL. Pokazali so izboljšanje celotnega odziva na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli IVB glede na kontrolno skupino (83 % vs. 72 %).

Skupina ne-Hodgkinovih limfomov (NHL) predstavlja heterogeno skupino onkoloških bolezni limfatičnega tkiva/celic z visokim odstotkom ozdravljivosti pri otrocih (80-%). Incidenca različnih histoloških podtipov NHL se spreminja glede na starost. Tako letna incidenca NHL, izražena na milijon prebivalcev, znaša 5,9 pri otrocih, starih do pet let, okrog 10 pri otrocih med 5. in 14. letom in 15 v populaciji najstnikov in mladostnikov. Pri mlajših otrocih prevladujejo NHL visoke stopnje malignosti, predvsem B-celični, pri najstnikih in mladostnikih velikocelični limfomi.

Burkitov limfom (BL) predstavlja več kot 80 % pediatričnih B-celičnih NHL. Običajno se pojavlja v trebuhu, na vratu in/ali glavi. Približno četrtnina bolnikov ima ob diagnozi znake širjenja v OŽS in v kostni mozeg. Zdravljenje je zasnovano na intenzivni pulzni kemoterapiji z uporabo več kemoterapevtikov (kortikosteroidov, antraciklinov, ciklofosfamida, visokih odmerkov metotreksata, citarabina, etopozida). BL običajno recidivira v prvem letu po zdravljenju. Difuzni velikocelični B-celični limfom (DLBCL) predstavlja 15-20 % pediatričnih B-celičnih NHL in ga običajno ugotavljamo pri najstnikih. Posebno vrsto predstavlja primarni mediastinalni velikocelični B-celični limfom (PMBL). Klinični prognoistični dejavniki pri B-celičnih NHL so: stadij bolezni, serumska raven laktatne dehidrogenaze (LDH), prizadetost OŽS, zgodnji in celotni odziv na zdravljenje. Upoštevamo tudi biološke značilnosti, kot so npr. prisotnost sprememb kromosoma 13q ali preureditev MYC/8q24 pri DLBCL.

Uporaba rituksimaba pri pediatričnih B-NHL ostaja pomembno klinično vprašanje. Pilotske študije so pokazale učinkovitost in dobro prenašanje rituksimaba pri bolnikih z novoodkritim BL. Upoštevajoč dejstvo, da se s standardno kemoterapijo doseže pri pediatričnih B-NHL visok odstotek ozdravljivosti brez ali z minimalnimi dolgoročnimi stranskimi učinki zdravljenja, je uvedba rituksimaba še odprto vprašanje. Trenutno preučujejo z randomizacijsko študijo Inter-B-NHL Ritux 2010 vpliv dodatka rituksimaba protokolu LMB pri pediatričnih bolnikih z napredovalim stadijem B-NHL. Znotraj iste študije poteka tudi preučevanje vpliva različnih odmerkov etopozida, prednisona, vinkristina, ciklofosfamida, doksorubicina in rituksimaba pri bolnikih s PMBL (NCT01516580) (78).

Inovativna zdravljenja je pri pediatričnih bolnikih z B-NHL težko preučevati zaradi malega števila bolnikov z rezistentno/recidivno boleznijo. Obetavna zdravila so nova generacija protiteles in imunomodulatornih zdravil. Zelo sta obetavni monoklonski protitelesi naslednje generacije obinutuzumab (GA101) in veltuzumab (IMMU-106), usmerjeni proti B-celičnim označevalcem, vendar še nista bili uporabljeni pri pediatričnih bolnikih. Preučujejo tudi nova bispecifična protitelesa, kot so blinatumomab, CD20/CD22 ali CD20/CD74 (79). Pri odraslih bolnikih z B-NHL so opisani dobri učinki inhibitorja Brutonove tirozine kinaze, ibrutiniba v kombinaciji z rituksimabom in standardno kemoterapijo.

Pediatrične bolnike z anaplastičnim velikoceličnim NHL (ALCL) zdravimo uspešno po protokolu ALCL99. Stopnja preživetja je >90-%. Mali odstotek bolnikov ima recidiv bolezni. Pri tej skupini je zelo učinkovito zdravljenje s tedenskimi aplikacijami vinblastina v daljšem obdobju. Vinblastin je potentno imunomodulatorno zdravilo, ki spodbuja aktivnost dendritičnih celic. Potrjeno je in vitro, da vinblastin inducira nastajanje IL-1, IL-6 in IL-12, ter povzroča ekspresijo CD40, CD80, CD86 in kompleksa HLA klase II.

Brentuksimab vedotin (BV), protitelo proti CD30 antigenu, je tudi učinkovit in registriran tudi za zdravljenje bolnikov z rezistentnim/recidivnim ALCL.

Pokazana je tudi učinkovitost inhibitorja ALK krizotiniba pri pediatričnih bolnikih z rezistentnim/recidivnim ALCL. Poteka tudi klinična študija COG, ki preučuje sprejemljivost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja s standardno kemoterapijo po protokolu ALCL99 in BV ali crizotiniba pri pediatričnih bolnikih z ALCL stadij II – IV (NCT0197953).

## Literatura

1. Ching Hon Pui, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pqppo AS. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:540-549.
2. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and end results. Previous version: SEER cancer statistics review 1972-2007; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).

3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
4. Gajjar A s sod. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813-20.
5. Northcott s sod. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29:1408-1414.
6. Rudin s sod. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *NEJM* 2009; 361: 1173-8.
7. Tamburici D s sod. Survival following treatment for intracranial ependymoma: a review. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 1303-12.
8. Merchant T s sod. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009; 10:258-266.
9. Johnson RA, et al. Cross-species genomics matches driver mutations and cell compartments to model ependymoma. *Nature*. 2010;466:632-636.
10. Kilday JP, et al. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Mol. Cancer Res.* 2009;7:765-786.
11. Broniscer A. Past, present, and future strategies in the treatment of high-grade glioma in children. *Cancer Invest.* 2006; 24:77-81.
12. Broniscer A s sod. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J. Neurooncol.* 2006;76:313-319.
13. Gururangan S s sod. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3069-3075.
14. Zarghooni M s sod.. Whole genome profiling of pediatric intrinsic diffuse pontine gliomas highlight platelet derived growth factor receptor  $\alpha$  and poly (ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2010; 28:1337-1344.
15. Paugh BS s sod. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol* 2010; 28:3061-3068.
16. Armstrong GT s sod. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2011; 13:223-234.
17. Pfister S s sod. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008; 118:1739-1749.
18. Rutkowski S s sod. Treatment of early childhood medulloblastoma by

postoperative chemotherapy alone. *NEJM* 2005; 352:978–986.

19. Sanders RP s sod. High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007; 49:888–893.
20. Tekautz TM s sod. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1491–1499.
21. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *NEJM*. 2010; 362:2202–2211.
22. George RE s sod. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral - blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol* 2006; 24:2891–6.
23. Barker E s sod. Effect of chimeric antiganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1991; 51: 144–9.
24. Yu LA s sod. Anti GD-2 antibody with GMCSF, IL-2 and isotretinoin for neuroblastoma. *NEJM* 2010; 363: 1324–34.
25. Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumor. *Arch Dis Child* 2002; 87:241–4.
26. Oberlin O s sod. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2384–2389.
27. Davicioni E s sod. Gene expression profiling for survival prediction in pediatric rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2010; 28:1240–1246.
28. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:15–34.
29. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11:184–192.
30. Meyers PA s sod. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004–2011.
31. Ching Hon Pui s sod. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:540–549.
32. Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 323: 1618–29.
33. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Healt Perpect* 2007; 115: 138–45.
34. Greaves N. Childhood leukemia. *BMJ* 2002; 324: 283–7.
35. Jazbec J, Rajić V, Karas-Kuželički N. Levkemije otroške dobe. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1–25–30.

36. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia: current status and future perspective. *Lancet Oncol* 2001; 14: 823–38.
37. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction. *Hematologica* 2005; 90: 382–90.
38. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125:3996–4009.
39. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B s sod. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998–1006.
40. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP s sod. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010; 28:4755–4761.
41. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P s sod. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): A randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol* 2012; 13:936–945.
42. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA s sod. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28:1467–1471.
43. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F s sod. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: Results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013; 31:2460–2468.
44. Cortes J s sod. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369: 1783–1796.
45. Loffler A s sod. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood* 2000; 95: 2098–2103.
46. Handgretinger R s sod. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011; 25: 181–184.
47. Zugmaier G s sod. A phase 1/2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 122(21): 70.

48. Barrett D s sod. Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Ann Rev Med* 2014; 65: 333–347.
49. Grupp S s sod. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509–1518.
50. Frey N s sod. T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce significant in vivo proliferation, complete responses and long-term persistence without GVHD in children and adults with relapsed, refractory ALL. *Blood* 2013; 122: 67.
51. Haso W s sod. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 121: 1165–1174.
52. Tallman M. Acute promyelocytic leukemia as a paradigm for targeted therapy. *Sem Hematol* 2004; 41(2 Suppl. 4): 27–32.
53. Meshinchi S s sod. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108: 3654–3661.
54. Meshinchi S s sod. Prevalence and prognostic significance of FIt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97: 89–94.
55. Cooper T s sod. A phase I study of AC220 (Quizartinib) in combination with cytarabine and etoposide in relapsed/refractory childhood ALL and AML: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study. *Blood* 2013; 122: 624–624.
56. Inaba H s sod. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3293–3300.
57. Creutzig U s sod. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 1995; 86: 3097–3108.
58. Sievers E s sod. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3244–3254.
59. Aplenc R s sod. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in children with De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) improves Event-Free Survival (EFS) by reducing relapse risk – results from the randomized Phase III Children’s Oncology Group (COG) trial, AAML0531. *Blood* 2013; 122: 355–355.
60. Cooper T s sod. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer* 2012; 118: 761–769.
61. Hasle H s sod. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 2012; 120: 978–984.



62. Castaigne S s sod. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379: 1508–1516.
63. Stresemann C s sod. Azacytidine causes complex DNA methylation responses in myeloid leukemia. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2998–3005.
64. Annesley CE, Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. *Ther Adv Hematol* 2015; 6:61-79.
65. Mauz-Körholz C s sod. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and Standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3680-3686.
66. Pieters RS s sod. The impact of protocol assignment for older adolescents with Hodgkin lymphoma. *Front Oncol* 2014; 4:317.
67. Harker-Murray PD s sod. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61:579-586.
68. Younes A s sod. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1812-1821.
69. Neville K s sod. Phase I/II study of brentuximab vedotin in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): interim phase (ph) I safety data. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl). Abstract 10028.
70. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252-264.
71. Ansell SM s sod. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:311-319.
72. Moskowitz CH s sod. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013) [abstract]. *Blood* 2014; 124. Abstract 290.
73. Horton TM s sod. A phase 2 study of bortezomib in combination with ifosfamide/vinorelbine in paediatric patients and young adults with refractory/recurrent Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Br J Haematology* 2015; 170:118-122.
74. Percy C, Smith M, Linet M: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms, in Ries L, Smith M, Gurney J (eds): *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, SEER Program, 1999, pp 35-50.
75. Burkhardt B s sod. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131:39-49.