

Ein Ausschnitt aus den Indikationen von CAR-T-Zell-Therapien in der pädiatrischen Onkologie

A. Attarbaschi

Mit einem Anteil von 25–30 % an allen Krebserkrankungen ist die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) die häufigste maligne Neoplasie bei Kindern und Jugendlichen. Der Einsatz von gentechnologisch veränderten T-Lymphozyten mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren (CAR-T-Zellen) gibt neuerdings Kindern und Jugendlichen mit resistenten oder rezidierten akuten lymphoblastischen Leukämien und hochmalignen Lymphomen die Chance auf die Induktion von molekularen bzw. klinischen Remissionen und definitive Heilungen.

Die ALL ist mit einem Anteil von 25–30 % an allen Krebserkrankungen die häufigste maligne Neoplasie im Kindes- und Jugendalter. Maligne Lymphome (zu jeweils 50 % Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome) stellen mit 10 % die dritthäufigste und das Neuroblastom als häufigster extrakranieller solider Tumor die vierthäufigste maligne Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Zu bedenken ist, dass das Erstrezidiv einer ALL bei eigenständiger Betrachtung häufiger auftritt als das sehr facettenreiche Neuroblastom und dabei noch sehr wesentlich zur krebisbedingten Mortalität im Kindes- und Jugendalter beiträgt.

Prognose

Die Ersterkrankung der ALL ist in 80 %, dessen Erstrezidiv in 50 %, hochmaligne Lymphome in Abhängigkeit vom Subtyp in 80–95 % und Hochrisiko-Neuroblastome (Stadium IV) in 50–60 % der Patienten heilbar [1]. Daraus kann geschlossen werden, dass bei einer Verbesserung der Heilungsraten von Erstrezidiven einer ALL und Hochrisiko-Neuroblastomen eine Erhöhung der Heilungsraten für die Gesamtkohorte von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen im weitesten Sinn erreicht werden kann. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die sehr guten bis moderaten Erstlinienergebnisse der ge-

nannten Entitäten mit teils schweren akuten aber auch späten Nebenwirkungen und teils sehr langer Therapiedauer einhergehen, so dass eine weitere Intensivierung konventioneller Therapien kaum machbar und insbesondere nicht vertretbar ist [2]. Es ist daher zu erwarten, dass die neuen immuntherapeutischen Modalitäten das gesamte Behandlungsspektrum von Kindern und Jugendlichen mit ALL und hochmalignen Lymphomen sowie soliden Tumoren in den nächsten Jahren ganz wesentlich verändern werden (► Abb. 1, S. 22) [3].

Die Erfolge der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) belegen eine immuntherapeutische Wirksamkeit in der Behandlung der ALL und Lymphome (*graft-vs.-leukemia / lymphoma effect*), mäßiger ausgeprägt auch bei soliden Tumoren. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Erreichen einer kompletten Remission vor der allo-HSZT – bei der ALL, wenn möglich mit einer „*minimal residual disease*“ (MRD)-Last von $< 10^{-4}$ oder zumindest $< 10^{-3}$. Der Einsatz von vorwiegend gegen B-Zell-Epitope gerichteter monoklonaler Antikörper (mAb), unkonjugiert (Epratuzumab, anti-CD22), an Toxine konjugiert (Inotuzumab, anti-CD22 + Calicheamicin) oder als bispezifischer T-cell Engager (BiTE; Blinatumomab, anti-CD19/CD3) ist

bereits an rezidierten und refraktären (r/r) pädiatrischen ALL-Fällen gezeigt worden (► Abb. 1, S. 22), ebenso von Rituximab (anti-CD20) in Kombination mit Polychemotherapie bei Ersterkrankungen von pädiatrischen fortgeschrittenen reifen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [4–8]. Monoklonale Antikörper haben den Vorteil tumorspezifisch anstatt patientenspezifisch zu sein und können daher industriell produziert, einfach gelagert und ohne Wartezeiten sofort am Patienten eingesetzt werden. Sie sind jedoch in aller Regel nicht kurativ, sondern induzieren „nur“ morphologische oder molekulare Remissionen, die im r/r-Setting der ALL und NHL durch eine allo-HSZT konsolidiert werden müssen.

Das Konzept der Kombination der MHC-unabhängigen Antigenerkennung von mAb und der Effektorfunktion von T-Zellen war ein Durchbruch auf dem Gebiet der Immuntherapie von Malignomen und führte zur Entwicklung und klinischen Validierung von *Chimeric Antigen Receptor* (CAR)-T-Zellen. Die Vorteile einer Patienten-spezifischen CAR-T-Zelltherapie gegenüber mAb sind vielfältig und beruhen hauptsächlich auf der Fähigkeit von CAR-T-Zellen, Tumorzellen bei entsprechender Antigenexpression zu eliminieren, auf einer Expansion und Persistenz bei Aktivierung, und