

Building Bridges to ensure best possible outcomes for children and adults with ALL

Webcast am Textende verfügbar

(english text below)

Dan Douer, New York sprach einführend zum von Servier unterstützten Symposium über die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL). Die ALL ist nicht nur eine pädiatrische Erkrankung. Bei Erwachsenen handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Trotzdem entfallen knapp die Hälfte aller ALL auf Erwachsene. Gut 55% der Fälle betreffen Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren. Bei Kindern handelt es sich um die häufigste Krebserkrankung. Douer bemängelt, dass meist immer noch eine Zweiteilung der Behandlung für Kinder und Erwachsene stattfindet und dass auch die Behandlungsteams gesondert handeln (vgl. Tabelle 1). Historisch hatten sich die Behandlungen völlig unabhängig voneinander entwickelt. Es gibt Unterschiede in der Berücksichtigung der Behandlungssicherheit (vgl. Tab. 2). Erstaunlicherweise gibt es auch einen grossen Unterschied in der Behandlungsprognose. Sie ist für Kinder unter 16 Jahren bedeutend besser als bei Erwachsenen über 21 Jahren. In einem Graubereich zwischen 16 und 21 Jahren fällt die Prognose plötzlich ab. Ganz generell sind die Behandler bei Kindern mit ALL weitaus erfahrener und neigen weniger zu unnötigen Behandlungsunterbrüchen.

Grosse biologische und andere Unterschiede

Douer weist auf die grossen biologischen Unterschiede beziehungsweise zytogenetischen Unterschiede zwischen Kinder- und Erwachsenen-ALL hin. So finden sich bei Erwachsenen in 25% der Fälle BCR-ABL (9:22), bei Kindern hingegen nur in 4%. Umgekehrt gibt es bei Kindern Fälle mit TEL-AML1 in 22% und bei Erwachsenen nur in 2% der Erkrankungen.

Tabelle 1. Wichtige Unterschiede bei der Entwicklung von Therapien

Kinder	Erwachsene
Multiple randomisierte Studien	Selten randomisierte Studien
Behandlung meist in grossen Zentren	Behandlung selten in grossen Zentren

Generelle Therapieprinzipien:

- Unklar und nicht uniform
- Allo BMT für alle Patienten in CR1 - kontrovers

Allo BMT für alle Patienten in CR1 nur bei sehr hohem Risiko

Es hat sich gemäss Douer auch gezeigt, dass bei Kindern eine bessere Behandlungssicherheit vorherrscht als bei Erwachsenen.

Tabelle 2. Unterschiede in der Berücksichtigung der Behandlungssicherheit

Kinder	Erwachsene
Wachstum und Entwicklung	Grosser Altersbereich -≤39 (AYA) 40+ >55-56
Unterschiedliche Toxizitäten	Behandlung toxischer als bei Kindern, mit dem Alter zunehmend, z.B. Pegasparaginase Behandlungsabbrüche eher vorkommend
Unterschiedlich in der Körpergrösse	Ko-Morbiditäten nehmen mit der Zeit zu

Unterschiede bei der Asparaginase-Verträglichkeit

Das vorliegende Symposium hat es sich in den folgenden Vorträgen vorgenommen, die Unterschiede

zwischen Kindern- und Erwachsenen-ALL herauszuschälen (Biologie: Stephen P. Hunger, Philadelphia, USA; Behandlungstoxizität: Kjeld Schmiegelow, Kopenhagen). Schmiegelow sprach speziell zur Truncation von Asparaginase und über die Sensitivitätsreaktion gegenüber Asparaginase. Schliesslich berührte er auch die Asparaginase assoziierte Pankreatitis, die mit der richtigen Wahl des Behandlungsintervalls vermindert werden kann. Mit der prophylaktischen Wahl von AT oder LMWH können bei Kindern Thromboembolien reduziert werden. Grundsätzlich tolerieren Erwachsene eine ASP-basierte ALL-Therapie gleich gut wie Adoleszente, allerdings fahren AYA schlechter als Kinder von 1-9 Jahren. Asparaginase-Truncation erhöht das Rückfallrisiko. Mit einem therapeutischen Drug-Monitoring kann eine stille Inaktivierung ermittelt werden und es erlaubt auch eine Hypersensitivität von einer Intoleranz zu unterscheiden. Eine Asparaginase Reexposition muss das Risiko von Rückfall und Toxizität abwägen.

Erste Erfolge bei der Immuntherapie

Dan Douer ging auf die Behandlung der ALL bei Erwachsenen ein und Carmelo Rizzari, Monza, behandelte die Therapie der ALL bei Kindern. Ein weiterer wichtiger Punkt der Vorträge betrifft die Feststellung der Herausforderungen und Gelegenheiten, wie die Lücke zwischen Kindern und Erwachsenen am besten überbrückt werden kann, um einen bestmöglichen Ausgang für alle Patienten zu ermöglichen. Schliesslich wurden auch neue Therapien sowie die Behandlungserfahrungen von verschiedenen Zentren vorgestellt. Bei den neuen Therapien wurde auf die erste Erfolge vorweisende Immuntherapie mit Blinatumomab +/- Chemotherapie (CT) sowie auf Inotuzumab +/- CT und auf CAR-T Zell Therapien eingegangen. Für Andrea Biondi, Mailand, stellt die Immuntherapie eine neue Gelegenheit zur Behandlung von ALL bei Kindern und AYA dar. Die Therapie insbesondere mit CAR-T Zellen stecken in den Anfängen. Es werden Biomarker benötigt, die die in vivo Aktivität messen und Responder identifizieren können. Wann und wie die CAR-T Zell Therapie Front-line eingesetzt werden kann ist noch unklar und es braucht hierzu kontrollierte Studien.

Servier SIOP Symposium: “Building Bridges to ensure best possible outcomes for children and adults with ALL”

<https://resonancehealth.org/networks/media/58>

Servier Satellite Hubs Chair's choice LIVE DISCUSSION

<https://resonancehealth.org/networks/media/60>

Die Vortrags- und Erfahrungsaustauschsitzungen sind auf der Website RESONANCE

<https://resonancehealth.org> (TAB: „Netzwerke“) verfügbar und können kostenlos abgerufen werden. Sie dürfen sich auf der Website registrieren (kostenlos) und können nicht nur auf die Vorträge zugreifen, sondern auch an wöchentlichen Diskussionen und Webinaren mit Experten teilnehmen. Sie werden in ALL-Behandlungen direkt mit den weltweit führenden Experten verbunden und können Ihre Fragen und die Fälle Ihrer Patienten direkt mit ihnen besprechen. Sie können sich beraten lassen, Sie können Ihre Fälle vorstellen, Sie können Teil der globalen ALL-Community werden.

Building Bridges to ensure best possible outcomes for children and adults with ALL

Dan Douer, New York, introduced the Servier-sponsored symposium on acute lymphoblastic leukemia (ALL). ALL is not just a pediatric disease. It is a very rare condition in adults. Nevertheless, almost half of all ALL are adults. A good 55% of the cases affect children and adolescents under 20 years of age. It is the most common form of cancer in children. Douer complains that there is usually still a dichotomy in treatment for children and adults and that the treatment teams also act separately (see Table 1). Historically, the treatments had developed completely independently of one another. There are differences in the consideration of treatment safety (cf. Tab. 2). Amazingly, there is also a big difference in treatment prognosis. It is significantly better for children under 16 than for adults over 21. In a gray area between 16 and 21 years of age, the prognosis suddenly drops. Generally speaking, the practitioners of children with ALL are far more experienced and less prone to unnecessary interruptions in treatment.

Big biological and other differences

Douer points out the large biological differences or cytogenetic differences between child and adult ALL. In adults, BCR-ABL (9:22) is found in 25% of cases, whereas in children it is only 4%. Conversely, in children there are cases with TEL-AML1 in 22% and in adults only in 2% of the diseases.

Table 1. Key differences in the development of therapies

children	adult
Multiple randomized trials	Randomized studies rarely
Treatment mostly in large centers	Treatment rarely in large centers
More established general therapy principles: - Less myelosuppression - More pegasparaginase	General therapy principles: - Unclear and not uniform - Allo BMT for all patients in CR1 - controversial
Allo BMT for all patients in CR1 only at very high risk	

According to Douer, it has also been shown that there is better treatment compliance in children than in adults.

Table 2. Differences in the consideration of treatment safety

children	adult
Growth and development	Large age range -≤39 (AYA) 40+ > 55-56
Different toxicities	Treatment more toxic than in children, increasing with age, e.g. Pegasparaginase Treatment discontinuations more likely
Different in body size	Co-morbidities increase over time

Differences in asparaginase tolerance

In the following lectures, the present symposium has set out to uncover the differences between child and adult ALL (biology: Stephen P. Hunger, Philadelphia, USA; treatment toxicity: Kjeld Schmiegelow, Copenhagen). Schmiegelow spoke specifically about the truncation of asparaginase and the sensitivity reaction to asparaginase. Finally, he touched on asparaginase-associated pancreatitis, which can be reduced with the right choice of treatment interval. With the prophylactic choice of AT or LMWH, thromboembolism can be reduced in children. In principle, adults tolerate ASP-based ALL therapy as well as adolescents, but AYA is worse than children aged 1-9 years. Asparaginase truncation increases the risk of relapse. With therapeutic drug monitoring, silent inactivation can be determined and it also allows a distinction to be made between hypersensitivity and intolerance. Re-exposure to asparaginase must weigh the risk of relapse and toxicity.

First successes in immunotherapy

Dan Douer discussed the treatment of ALL in adults and Carmelo Rizzari, Monza, treated the treatment of

ALL in children. Another important point of the presentations concerns the identification of the challenges and opportunities of how best to bridge the gap between children and adults in order to enable the best possible outcome for all patients. Finally, new therapies and treatment experiences from various centers were presented. In the new therapies, the first successful immunotherapy with blinatumomab +/- chemotherapy (CT) as well as inotuzumab +/- CT and CAR-T cell therapies were discussed. For Andrea Biondi, Milan, immunotherapy represents a new opportunity for the treatment of ALL in children and AYA. Therapy, especially with CAR-T cells, is in its infancy. Biomarkers are needed that can measure in vivo activity and identify responders. When and how the CAR-T cell therapy front-line can be used is still unclear and controlled studies are required.

Servier SIOP Symposium: **“Building Bridges to ensure best possible outcomes for children and adults with ALL”**

<https://resonancehealth.org/networks/media/58>

Servier Satellite Hubs Chair's choice **LIVE DISCUSSION**

<https://resonancehealth.org/networks/media/60>

The set of lectures + experience share sessions are available on the RESONANCE

<https://resonancehealth.org> website (TAB please: “networks”), and it can be accessed for free. You need to register on the site (free) and you will not only be able to access the lectures - You will also be able to join weekly discussions and webinars with experts. You will be linked directly to the world leaders in ALL treatment and you can discuss your questions and your patient(s) case(s) directly with them, you may seek advice, you may present your case(s), you may become part of the global ALL community.