

V. Conter
M.A. Citterio

Clinica Pediatrica,
Università degli Studi di
Milano Bicocca,
Milano

La leucemia linfoblastica acuta negli adolescenti: l'esperienza dello specialista pediatra



Introduzione

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) dell'età pediatrica è stata caratterizzata negli ultimi quarant'anni da un progressivo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia. Questi risultati sono stati ottenuti grazie all'utilizzo di protocolli di polichemioterapia intensiva e di strategie terapeutiche mirate per sottogruppi biologici caratterizzati da malattia a decorso molto favorevole o particolarmente sfavorevole. In questo contesto sono stati elaborati protocolli specifici per il trattamento della LLA negli *Infants* (età <1 anno), dei pazienti con LLA Philadelphia positiva e soprattutto per fasce di rischio definite dalle caratteristiche di presentazione della malattia e dalla valutazione della risposta della malattia al trattamento chemioterapico iniziale.

In passato, tra i fattori prognostici della LLA in età pediatrica sono stati valorizzati soprattutto il numero dei globuli bianchi (GB) e l'età all'esordio della malattia, per cui erano generalmente definiti ad alto rischio tutti i pazienti che presentavano all'esordio della malattia GB $\geq 50.000/\text{mmc}$ o età ≥ 10 anni. Nel corso degli ultimi 20 anni tuttavia, con l'intensifica-

zione progressiva del trattamento, il valore prognostico di questi due fattori è via via diminuito, per cui è divenuto sempre più importante valutare se anche adolescenti o giovani adulti possano beneficiare di un trattamento basato sull'esperienza pediatrica.

L'eleggibilità ai protocolli pediatrici in Italia, fino all'inizio degli anni '90, poneva come limite superiore l'età di 14 anni. Contemporaneamente, tuttavia, nella maggior parte dei Paesi sviluppati questo limite era di 17 anni, innalzato in alcuni paesi, in particolare negli USA e nei Paesi del Nord Europa, a 21 anni.

Le prime esperienze pediatriche nel trattamento della LLA negli adolescenti sono quindi maturate negli Stati Uniti ed hanno permesso di confrontare i risultati terapeutici ottenuti dai Centri pediatrici con quelli degli adulti. Tali esperienze indicavano chiaramente che l'approccio pediatrico permetteva di ottenere risultati migliori nella LLA. In generale, questo approccio era caratterizzato da una maggior intensità terapeutica, dall'utilizzo di farmaci ad alte dosi e da un ridotto impiego sia di radioterapia che di farmaci associati a sequele a lungo termine.

Gli studi condotti negli anni '90 in pazienti di età 15-20 anni affet-

ti da LLA dal gruppo francese FRALLE, dal gruppo olandese DGCOG, dal gruppo inglese UKALL e dal gruppo dei paesi nordici NOPHO hanno confermato l'esperienza americana ottenendo tassi di remissione completa dal 94 al 98% ed *event free survival* (EFS) a 5 anni dal 65 al 74%. Tali risultati sono significativamente migliori rispetto a quelli ottenuti nella stessa fascia di età nei centri di Ematologia dell'adulto, e simili a quelli ottenuti nei pazienti di età inferiore negli stessi Centri pediatrici.

A partire dal Protocollo 95 anche l'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha innalzato il limite di età per l'eleggibilità a 17 anni; a partire da questa data, quindi, pazienti adolescenti sono stati trattati sia in Centri pediatrici che di ematologia dell'adulto, consentendo di acquisire informazioni sistematiche sulla LLA negli adolescenti, sia rispetto alle caratteristiche biologiche della malattia che alla tolleranza e all'efficacia di approcci terapeutici *BFM-orientati*.

Esperienza AIEOP-BFM

L'AIEOP ha utilizzato protocolli *BFM-orientati* per il trattamento della LLA a partire dagli anni '90. Nello studio LLA-95, in cui sono stati valutati 1744 pazienti, si è ottenuto una *overall* EFS (SE) a 5 anni del 75,9 % (1.0). Dei 68 pazienti di età 14-17 anni all'esordio, 44 sono in 1° remissione continua completa (RCC), con un EFS a 5 anni del 67%.

Lo studio successivo è stato condotto insieme al gruppo BFM (AIEOP-BFM LLA 2000). In questo studio, nel periodo 01.07.2000 - 31.07.2006 sono stati arruolati 4730 pazienti di età 1-17 anni e Philadelphia negativi; 3637 erano di età 1-9 anni, 809 di età 10-14 anni e 284 di età 15-17 anni. Rispetto ai pazienti di età inferiore, i pazienti appartenenti alle fasce di età 15-17 anni e 10-14 anni sono caratteriz-

zati da una più alta incidenza di iperleucocitosi ($GB \geq 100.000/mm^3$) all'esordio (16.2% e 14%, rispettivamente; 8.6% nei pazienti di età 1-9 anni), da una più elevata percentuale di casi di LLA ad immunofenotipo T (29.2% e 25% rispettivamente; 9.1% nella fascia di età 1-9 anni) e scarsa risposta alla prefase steroidea (*Prednisone Poor Response*, PPR: 16.5% e 13.6%, rispettivamente vs 8.1% nei pazienti di età 1-9 anni). La percentuale dei pazienti resistenti alla fase di Induzione è risultata maggiore (1.4 %) nella fascia 15-17 rispetto alle fasce 10-14 e 1-9 anni (0.1%). Significativamente più elevata è apparsa anche l'incidenza delle morti in remissione completa dopo chemioterapia nei pazienti 15-17 anni (4.6%) rispetto alle altre categorie (1.6%: 10-14 anni; 0.7%: 1-9 anni). La distribuzione dei pazienti nelle differenti fasce di rischio secondo analisi di malattia residua minima (MRM) evidenzia un maggior numero di pazienti ad alto rischio nel gruppo 15-17 anni (12%) rispetto a pazienti di età inferiore (10-14 anni: 9.3%; 1-9 anni: 4.9%) e, di contro, una percentuale di pazienti a rischio standard più bassa nella fascia 15-17 anni (18.3%) rispetto al gruppo di età 10-14 anni (21.2%) e 1-9 anni (33.7%)

La sopravvivenza libera da malattia a 4 anni dalla diagnosi è risultata pari a 86.8% nei pazienti 1-5 anni, 81.4% nel gruppo 6-9 anni, 78.5% nella fascia di età 10-14 anni e 70.9% nei pazienti di età 15-17 anni. Con particolare riferimento a quest'ultimo gruppo di pazienti, l'analisi condotta secondo le caratteristiche cliniche all'esordio mostra una EFS a 4 anni del 69.1% nei maschi e 74.2% nelle femmine, 53.2% nei pazienti con $GB > 100.000/mm^3$ (vs 74.4% nei pazienti con $GB < 20.000/mm^3$ e 74.1 % con GB compresi tra 20.000 e 100.000/ mm^3) e 69.8% nei pazienti con LLA non T vs 71.6% nei casi di LLA-T.

L'impatto della MRM sulla EFS a 4 anni nel gruppo 15-17 anni è simile rispetto alle fasce di età 10-14 anni e 1-9 anni: 88.8% nei pazien-

ti a rischio standard (vs 89.9% e 93.6% rispettivamente), 73.8% nel rischio intermedio (vs 77.1% e 80.3% rispettivamente) e 42.6% nei pazienti ad alto rischio (vs 52.5% e 44.1% rispettivamente).

Il trattamento dei pazienti adolescenti e giovani adulti affetti da LLA, tuttavia, appare gravato da una maggior tossicità che è dimostrata da una maggior incidenza di eventi avversi severi (SAE) e dal prolungamento dei tempi di somministrazione della terapia che possono in parte giustificare i risultati lievemente inferiori ottenuti in questi pazienti rispetto a gruppi di età più bassa. L'incidenza di SAE nello studio AIEOP-BFM 2000 nei pazienti di età >10 anni nel protocollo I (fase A + B) è stata del 8% nella fascia 10-17 anni vs 3% nei pazienti 1-9 anni. Rispetto ai tempi di somministrazione della terapia, nel gruppo AIEOP, la durata media della fase Ia è stata di 45 giorni nei pazienti di età 15-17 anni vs 40 giorni nel gruppo 1-9 anni.

Conclusioni

Nel trattamento della LLA l'età è certamente un aspetto importante, perché in grado di influenzare il comportamento clinico e biologico della malattia e, in definitiva, la prognosi del paziente. In questo contesto, meritano particolare attenzione i pazienti adolescenti o giovani adulti, in quanto presentano caratteristiche cliniche, biologiche e psicologiche (*compliance* al trattamento) che li rendono più vulnerabili rispetto ai pazienti di età inferiore. Ciò può tradursi in un più elevato profilo di tossi-

cià ed in una risposta alla terapia meno soddisfacente rispetto a quanto osservato nelle fasce di età più bassa. L'approccio terapeutico per questi pazienti richiede quindi una maggior attenzione alla terapia di supporto per ridurre i rischi di eventi avversi severi e permettere di mantenere una intensità terapeutica adeguata a conseguire risultati terapeutici ottimali.

Bibliografia

1. Nachman J et al. Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993; 71: 3377-3385.
2. Hallbook H et al. Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107:1551-1561.
3. Boissel N et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21:774-780.
4. de Bont JM et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18: 2032-2035.
5. Ramanujachar R et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:254-261.
6. Testi AM et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004; 104:1954.