

R. Foà  
A.M. Testi

Divisione di Ematologia,  
Dipartimento  
di Biotecnologie Cellulari  
ed Ematologia, Università  
"La Sapienza",  
Roma

## La leucemia linfoide acuta negli adolescenti: esperienza dello specialista degli adulti



Nell'ultimo decennio, i progressi compiuti nel trattamento della leucemia linfoide acuta (LLA) hanno consentito di ottenere sopravvivenze libere da malattia (EFS) in più dell'80%<sup>1,2</sup> dei bambini trattati. Gli stessi risultati non sono però riportati negli adulti in cui le percentuali di lunghe sopravvivenze e quindi guarigioni, sono inferiori al 40%. Anche gli adolescenti (età 14-21 anni), eleggibili sia per i protocolli pediatrici che quelli dell'adulto, non sembrano avere avuto gli stessi successi dei bambini e la percentuale di EFS a 6 anni del 59% negli anni '90,<sup>3</sup> è solo lievemente e lentamente migliorata nell'ultima decade. L'età, infatti ha sempre rappresentato un importante fattore prognostico nella terapia della LLA; i risultati migliori sono riportati nella fascia da 1 a 10 anni con progressivo peggioramento nell'adolescenza, nell'età adulta e negli anziani. Con l'aumentare dell'età, emergono chiare differenze biologiche nelle LLA; la presenza di fenotipi più maturi (Pre-B, B, T) e alterazioni sfavorevoli genetiche e molecolari delle cellule leucemiche, più frequenti nell'adulto rispetto al bambino (Tabelle 1, 2, 3), potrebbero in parte giustificare la prognosi diversa in base alle fasce di età.<sup>4</sup>

Negli ultimi anni, sempre maggiore è stata l'attenzione da parte di medici e psicologi nei confronti dell'adolescente con malattia cronica e/o tumorale; ciò ha portato alla considerazione che l'età adolescenziale rappresenta un gruppo a sé, ben distinto dall'età pediatrica e da quella adulta. Nell'ambito dei tumori ematologici ed in particolare della LLA, si è sentita l'esigenza di una completa rivalutazione dell'andamento dei pazienti in età adolescenziale, trattati sia con protocolli pediatrici che con quelli dell'adulto. Tale valutazione è resa difficile dal fatto che, nella maggior parte dei paesi occidentali, i pazienti vengono reclutati in maniera non programmata e sequenziale nei protocolli pediatrici e dell'adulto, a seconda del centro dove viene effettuata la diagnosi. Abbiamo valutato retrospettivamente i risultati ottenuti negli adolescenti e giovani adulti con LLA, trattati da 7 gruppi cooperativi con protocolli sequenziali pluricentrici dell'adulto dal 1983 al 2002 (Tabella 4). Sono stati valutati 1572 pazienti di età compresa tra 15 e 30 anni.<sup>4,8</sup> La sopravvivenza mediana in questa fascia di età è del 50% (range 38-69%), superiore a quella ottenuta nell'intera popolazione di adulti (mediana 32%; range 26-50%), ma di gran

**Tabella 1. Immunofenotipo e sopravvivenza nella LLA in bambini (età 1-18 anni) ed adulti (età 18 e oltre). Da De Angelo DJ et al, Hematology 2005**

	Frequenza adulti (%)	Frequenza bambini (%)	DFS a 5 anni adulti	DFS a 5 anni bambini
Pre-B	75-80	80-85	30-40	80
B matura	3-5	2	45-65	45-85
Linea T	20-25	15	40-60	65-75

lunga inferiore a quella riportata nelle casistiche di età pediatrica. Anche in Italia, abbiamo analizzato l'andamento degli adolescenti di età compresa tra 14 e 18 anni, trattati con due protocolli GIMEMA consecutivi dell'adulto. Sono stati valutati 95 pazienti di cui 62 entrati nel protocollo GIMEMA 0496 e 33 nel protocollo GIMEMA 2000. La Tabella 5 riporta le caratteristiche dei pazienti; 7 presentavano un cariotipo associato a prognosi sfavorevole, t(4;11) e t(9;22); 13 erano iperleucocitari (GB >100 x 10<sup>9</sup>/l) e 23 pazienti erano affetti da leucemia a cellule T. La percentuale di remissione completa (RC) è stata dell'89%; 2 pazienti sono deceduti durante la fase di induzione e 8

**Tabella 2. Citogenetica e sopravvivenza nella LLA in bambini (età 1-18 anni) ed adulti (età 18 e oltre). Modificata da De Angelo DJ et al, Hematology 2005**

Sottogruppo	Frequenza adulti (%)	Frequenza bambini (%)	DFS a 5 anni adulti	DFS a 5 anni bambini
TEL/AML1	1-3	20-25	raro	90
MLL/AF4	5-7	2	20	20
BCR/ABL	25-30	5	<10	20-40
Iperdiploidi	5	25	10-40	80-90
Cariotipo Normale	30	9-37	40	70-87

**Tabella 3. Associazione di età, immunofenotipo e citogenetica nella LLA. Modificata da De Angelo DJ et al, Hematology 2005**

sottogruppo	1-9 anni	10-14 anni	15-19 anni	20-39 anni	+ 40 anni
Cellule-B	86	68	70	60	75
Cellule-T	6	22	19	20	8
Ploidia:					
Normale	39	44	30	37	34
Ipodiploide	5	8	7	6	7
Iperdiploide	37	20	29	16	15
Tri-tetraploide	2	3	4	1	8
Cromosomi:					
TEL/AML1	24	18	5	0	-
PBX1/E2A	2	3	2	3	4
MLL/AF4	1	2	2	0	9
BCR/ABL	1	3	4	12	19

**Tabella 4. Protocolli dell'adulto che includono gli adolescenti**

Trial	anni	età range	N. Tot.	(anni) S.	Adol. Età range	N. di Adol.	(anni) S.
CALGB 88	1988-91	16-80	197	50 (3)	16-30	87	69 (3)
" " 91	1991-93	16-83	1850	43 (3)	16-30	73	57 (3)
HOVON	1985-99	> 15	-	-	15-18	44	37 (5)
Hype-CVAD	1992-98	16-79	204	40(5)	16-29	65	54(5)
GMAL 81	1981-83	15-65	368	35(7)	15-20	138	50(7)
" 84	1983-87		569	32(7)	15-20	135	50(7)
LALA 87	1986-91	15-60	572	27(10)	15-35	322	44.3(3)
" 94	1994-00	15-60	701		15-20	100	45(5)
SWOG 80	1980-85	15-85	168	29(5)	15-19	33	43(3)
" 84	1985-91	15-85	353	32(5)	15-34	201	38(5)
MRC IX	1980-85	>15	266	26(5)	15-19	107	42(5)
" Xa	1985-92		639	28(5)	15-19	200	50(5)
" XII	1997-2002	>15	-	-	15-17	67	56(5)

pazienti sono risultati resistenti al trattamento. Si sono verificate 34 recidive (33 midollari; 1 extramidollare) ad un intervallo mediano di 10 mesi (range 2-50 mesi) e 3 pazienti sono deceduti in RC durante la terapia di consolidamento. La sopravvivenza e la EFS a 2 anni per l'intero gruppo di pazienti sono risultate del 71% (69% protocollo 0496; 77% protocollo 2000) e 47% (43% protocollo 0496; 55% protocollo 2000).<sup>9</sup> La sopravvivenza e la EFS a 5 anni per i 62 pazienti con follow-up più lungo, trattati con il protocollo 0496, sono state del 47% e 34%, rispettivamente.

Lavori di recente pubblicazione hanno dimostrato che gli adolescenti con LLA hanno una

**Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti adolescenti trattati con i protocolli GIMEMA**

Caratteristica		
Maschi/femmine		60/32
Età (anni)	14	15 (16%)
	15	20 (22%)
	16	27 (29%)
	17	30 (33%)
GB	<100 x 10 <sup>9</sup> /l	79 (84%)
	>100 x 10 <sup>9</sup> /l	13 (14%)
	non noti	-
Immunofenotipo: T		23 (25%)
	Linea-B	67 (73%)
	non noto	2
SNC +/-		2/76 val.
t(9;22)		4
t(4;11)		3

**Tabella 6. Protocolli pediatrici che includono adolescenti**

Trial	range anno	età	N. Tot.	EFS 5 anni	Adol. età range	N. adol.	EFS 5 anni	
AIEOP	82	1982-86	≤17	902	56.4	10-17	149	46.3
"	87	1987-91		632	67.0	10-17	99	48.9
"	88	1988-92		396	67.8	10-17	72	61.1
"	91	1991-95		1194	79.8	10-17	190	52.5
BFM	81	1981-83	≤18	611	67.5	10-18	144	62.0
"	83	1983-86		653	64.3	10-18	132	54.6
"	86	1986-90		998	72.1	10-18	190	61.3
"	90	1990-95		2178	78.0	10-18	386	64.4
CCG	1	1983-88	≤21	3711	65	10-21	827	56.0
"	2	1989-95		5121	75	>10	1107	66.0
"	1961	1996-02		NR	NR	16-21	262	68.0
COALL	85	1983-89	≤18	305	68.5	10-18	68	63
"	89	1989-92		215	78.5	10-18	34	58.8
"	92	1992-97		538	76.9	10-18	104	70.5
"								
DFCI	81	1981-85	0-18	289	74	10-18	70	70
"	85	1985-87	0-18	220	78	10-18	42	74
"	87	1987-91	0-18	369	77	10-18	70	74
"	91	1991-95	0-18	377	83	10-18	69	79
EORTC	83	1983-89	≤18	735	66	10-18	128	61
"	89	1989-98		2065	70.9	10-18	361	58.2
POG	87	1986-92	1-22	441	50.7	≥10	166	47.5
"	86					≥10		
ALinC	14	1986-93		1933	70.4	≥10	347	51.5
SJCRH	11	1984-88	≤18	358	71.8	10-18	99	63.3
"	12	1988-91		188	67.6	10-18	52	55.8
"	13A	1991-94		165	76.9	10-18	43	55.7

prognosi migliore se arruolati e trattati nell'ambito di protocolli pediatrici, con un miglioramento della EFS a 5 anni, fino a 35 punti percentuali.<sup>5-8,10</sup> La Tabella 6 riporta i risultati ottenuti negli adolescenti con i protocolli pluricentrici pediatrici per la terapia della LLA. Anche in Italia è stato valutato l'andamento degli adolescenti (età 14-18 anni) arruolati nei protocolli AIEOP 95 e 2000, ed i risultati sono stati confrontati con quelli già descritti, ottenuti negli adolescenti arruolati nei protocolli GIMEMA 0496 e 2000 condotti durante lo stesso periodo.<sup>9</sup> La sopravvivenza e la EFS a 2 anni per l'intero gruppo di 150 adolescenti sono state dell'81% e 78%, rispettivamente; la sopravvivenza e la EFS a 5 anni per i 68 adolescenti con follow-up più lungo, trattati con il protocollo AIEOP 95, sono state del 73% e 67%, rispettivamente. La nostra valutazione ha confermato che gli adolescenti trattati in centri pediatrici con i protocolli del bambino hanno una prognosi migliore, come già riportato in letteratura. Tale andamento, anche nella nostra esperienza, non sembra giustificato solo dalle differenti caratteristiche biologiche della malattia. Il tipo di strategia terapeutica emerge, invece, come unico fattore indipendente per la EFS. I protocolli per l'adulto, che includono pazienti anche di età avanzata, prevedono una minore *dose-intensity* e minori dosi cumulative di farmaci quali steroidi, vincristina, asparaginasi e methotrexate, la cui tolleranza nell'adulto è notoriamente inferiore a quella del bambino. In particolare, il methotrexate ad alte dosi, considerato sin dagli anni '80 parte fondamentale per il controllo della malattia extramidollare<sup>6,11</sup> e di particolare efficacia in alcuni sottogruppi di LLA (a cellule T), è scarsamente utilizzato nei protocolli dell'adulto. In questi ultimi, trovano invece maggiore impiego farmaci con tossicità tardiva, quali alchilanti ed antracicline. Il ruolo delle antracicline nella fase di induzione della LLA dell'adulto è infatti ormai stabilito. La dose totale di daunomicina (DNM) somministrata in induzione rappresenta

il principale fattore prognostico per la EFS.<sup>12</sup> Nella strategia complessiva della terapia della LLA dell'adulto, considerata di per sé ad alto rischio, rientra anche l'impiego del trapianto di cellule staminali allogeniche. Tale procedura, di provato beneficio solo in alcune selezionate categorie di LLA pediatriche (LLA Ph<sup>+</sup>), comporta un aumentato rischio di morbilità e mortalità. Diversi sono invece i punti cardine nella strategia terapeutica della LLA pediatrica, ispirata alla filosofia del gruppo tedesco BFM ed ormai universalmente adottata dai maggiori gruppi cooperativi. In primo luogo, l'induzione con elevata *dose-intensity* ed esposizione nei primi due mesi a 7 farmaci attivi nella LLA. In secondo luogo, l'impiego delle alte dosi di methotrexate nella fase di consolidamento con dosaggi più elevati nelle forme ad alto rischio e nelle LLA T. Infine, l'utilizzo della fase di reinduzione prima del mantenimento, che si è dimostrata efficace nel prevenire le recidive, soprattutto nei pazienti di età superiore ai 10 anni.<sup>13,14</sup>

Dalla rivalutazione da parte degli ematologi della popolazione di adolescenti affetti da LLA, è emersa la consapevolezza della superiorità dei protocolli pediatrici in questa fascia di età. Da tempo ci si interroga anche sulla opportunità di valutare l'estensione di tali protocolli anche ai giovani adulti, la cui tolleranza alla terapia è verosimilmente analoga a quella dell'adolescente. In altre parole, si stanno disegnando protocolli per adolescenti e giovani adulti (fino a 30 anni?) con LLA. Ispirati a quelli pediatrici, e diversi da quelli (meno intensivi) per pazienti di età superiore. Grandi gruppi cooperativi in Europa e negli USA (CALGB/COG; Dana-Farber, MRC, PETHEMA) stanno già esplorando tali strategie con la stretta collaborazione tra ematologi dell'adulto e del bambino. I primi risultati presentati indicano la fattibilità di un siffatto approccio e suggeriscono risultati superiori rispetto ai precedenti protocolli.<sup>15</sup> Contestualmente andrà condotto uno sforzo per meglio definire le caratteristiche biologiche dei

pazienti di questa fascia di età, intermedia tra i bambini e gli adulti/anziani.

---

## Bibliografia

1. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310–3322.
2. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's cancer group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000;14:2223–2233.
3. Nachman J, Sather HN, Buckley JD, et al. Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukaemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993;71:3377–3385.
4. De Angelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005:123–130.
5. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:748–756.
6. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, 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.
7. Stock W, Sather H, Dodge RK. Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer Leukemia Group B (CALGB) regimens. *Blood* 2000;96:467a.
8. De Bont JM, Holt B, Dekker AW, 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.
9. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al. Differences in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004;104:1954a.
10. Jeha S. Who should be treating adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia ? *Eur J Cancer* 2003; 39: 2579–2583.
11. Abromowitch M, Ochs J, Pui CH, et al. High-dose Methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St Jude Total Therapy Study X. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:297–303.
12. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V, et al. Estimated 6-year event free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 1998;12:144–149.
13. Richards S, Gray R, Peto R, et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12000 randomised children. *Lancet* 1996;347:1783–1788.
14. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: A Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527–537.
15. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Final results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk ALL with the pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *Haematologica* 2007; s1:134.