

G. Milone
S. Leotta
M. Poidomani
S. Coppoletta

Programma di Trapianto
Emopoietico,
Ospedale Ferrarotto,
Catania, Italy

Comorbidità e trapianto emopoietico



Il trapianto emopoietico ha nella insorgenza delle complicanze post trapianto un suo importante limite talchè la sua applicazione ad alcune condizioni pur teoricamente trattabili viene ad essere resa non conveniente. La fisiopatologia dell'insorgenza delle complicanze post trapianto emopoietico è complessa e per molti versi non ancora chiarita, in essa entrano come fattori determinanti maggiori non solo il tipo di terapia di condizionamento/eradicazione ma anche l'allorreattività, lo stato della malattia di base al trapianto e le condizioni fisiche del ricevente.

Le condizioni fisiche del ricevente sono riflesse da parametri alcuni dei quali anche abbastanza semplici come:

- età,
- capacità funzionali generali di performance status,
- capacità funzionali d'organo,
- score di coesistenti comorbidità.

Esiste una vasta letteratura sul valore predittivo delle condizioni generali, delle funzioni d'organo e dell'età nel predire la mortalità dopo trapianto¹ e recentemente Parimon *et al.*² hanno proposto un algoritmo "Pretransplant Assessment of Mortality (PAM) Score" disponibile anche on-line (<http://cdsweb.fhcr.org/pam/>). L'importanza delle comorbidità nella previsione del rischio trapiantologico è invece una acquisizione recente e la letteratura a

riguardo del trapianto emopoietico è ancora limitata, questo perché fino a circa un decennio fa la eleggibilità al trapianto era stabilita essenzialmente dall'assenza di comorbidità. La presenza di comorbidità non ha più rappresentato una controindicazione assoluta dopo l'introduzione in clinica, nell'ultimo decennio, dei condizionamenti non mieloablativi. In casistiche recenti, infatti, solo il 10% dei pazienti sottoposti a trapianto mieloablativo MUD presenta una qualche comorbidità ma ben il 50% di quelli che ricevono trapianto non mieloablativo ha qualche comorbidità.⁹ Lo studio delle comorbidità ha così assunto un valore quale fattore predittivo di mortalità e morbilità dopo trapianto.

La scala di comorbidità charlson

La Charlson Comorbidity Index (CCI) è stata ampiamente impiegata per la previsione della mortalità in varie condizioni mediche compresi i tumori solidi.^{3,4}

La Charlson scale prevede le seguenti comorbidità:

Scored 1 points: Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure, Peripheral Vascular Disease, Cerebrovascular Disease, Dementia, Chronic Pulmonary Disease, Connective Tissue Disease, Ulcer Disease,

Mild Liver, Diabetes.

Scored 2 points: Diabetes with end organ damage, Emiplegia, Moderate or Severe Renal Disease, any Tumor, Leukemia, Lymphoma, Liver Disease Moderate-Severe.

Scored 3 points: Metastatic Solid Tumor.

Scored 6 points: AIDS.

Il valore prognostico della CCI nei confronti della morbilità e/o mortalità precoce e ad 1 anno dopo trapianti non mieloablativi e mieloablativo da donatore familiare e da donatori MUD è stato studiato al FHCRC.^{5,6}

La presenza di comorbilità risultava un fattore significativo per la NRM 1y nella casistica in generale.

Dopo trapianto mieloablativo da donatore MUD⁶ la NRM a 1y differisce sostanzialmente nel gruppo con comorbilità assente (score 0) versus quello con comorbilità uguale o superiore a 1, è infatti del 28% nel primo gruppo versus il 67% nel secondo.

Al crescere dello score di comorbilità aumenta la NRM anche dopo trapianto non mieloablativo in caso di comorbilità fino a 2 la 1y NRM è infatti del 16% versus il 36% in caso di comorbilità > a 2.

Dopo trapianto da donatore familiare Diaconescu⁵ riporta l'importanza dello score di comorbilità nel confronto della NRM fra mieloablativo rispetto al non mieloablativo. Nei pazienti senza comorbilità (score 0) non ci sono evidenze di maggiore mortalità in termini di 1 year NRM fra i due tipi di condizionamento. Al contrario nei pazienti con presenza di comorbilità ed un CCI di 1 o >1, esiste una maggiore mortalità dopo trapianto mieloablativo (NRM 56% dopo mieloablativo versus 22% dopo non mieloablativo, $p=0.008$).

Anche nel setting dei pazienti che ricevono RIC per fallito precedente trapianto, in analisi multivariata la presenza di comorbilità predice per una ridotta OS.⁷

La HCT-SCI

La CCI non prevede affatto alcuni fattori di comorbilità importanti dopo trapianto come le pregresse infezioni e le malattie mentali e non sembra abbastanza sensibile nel catturare le comorbilità polmonari ed epatiche di tipo lieve. Sorrow ha perciò modificato la Charlton Comorbidity Index utilizzando scale oggettive per la assegnazione della tossicità epatica e renale lieve e moderata. Ha quindi individuato le comorbilità importanti per l'outcome (NRM a 2 anni) con un modello multivariato di Cox's proportional hazard.⁸ Per ciascuna comorbilità era ottenuta un hazard ratio aggiustato per tipo di condizionamento, per età, fase di malattia e presenza di altre comorbilità.

Questo studio ha individuando nuove comorbilità risultate importanti dopo trapianto allo genico (Inflammatory Bowel Disease, aritmie cardiache, disturbi psichici, obesità, infezioni, malattie valvolari cardiache) e ha modificato il peso dello score prognostico per alcune categorie di comorbilità.

Il nuovo score proposto, denominato HCT-SCI, consente rispetto alla scala CCI originale di ampliare il numero di pazienti che presentano un indice positivo e quando valutati sia secondo CCI che secondo HCT-SCI la percentuale di pazienti con score 0 si riduce dal 80% al 50%.

L'utilizzo di HCT-SCI inoltre migliora la predizione dell'outcome e così lo Hazard Ratio per la OS nel gruppo di pazienti classificati ad alto rischio (score 3 or more) secondo la HCT-SCI è di 5.6 in rapporto al gruppo low risk (score 0) mentre quando la classificazione è fatta utilizzando la scala CCI il gruppo a rischio alto (score 2 or more) ha un hazard ratio di 2.25 rispetto a quello del gruppo low risk (score 0).⁹

Lo score HCT-SCI, creato presso il FHCRC è stato validato utilizzandolo in uno studio retrospettivo anche su una casistica di in diffe-

Tabella 1. Definitions and weighted scores of comorbidities as summarized by the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI).

Comorbidities Definitions weighted scores	HCT-CI
Arrhythmia Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac Coronary artery disease,* congestive heart failure, myocardial infarction, or EF of ≤50%	1
Inflammatory bowel disease Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic, but not controlled with diet alone	1
Cerebrovascular disease Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance Depression/anxiety requiring psychiatric consult and/or treatment at the time of HCT	1
Hepatic, mild Chronic hepatitis, bilirubin ≥ULN to 1.5 x ULN, or AST/ALT ≥ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity Patients with a BMI of ≥35 for adults or with BMI-for-age percentile of ≥95 th percentile for children	1
Infection Documented infection or fever of unknown etiology requiring antimicrobial treatment before, during, and after the start of conditioning regimen	1
Rheumatologic SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, and polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer Requiring treatment	2
Moderate/severe renal Serum creatinine ≤2 mg/dL, on dialysis, or prior to renal transplantation	2
Moderate pulmonary DLco and/or FEV1 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid malignancy Treated at any time point in the patient's history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease Except asymptomatic mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary DLco and/or FEV1 ≤65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic Liver cirrhosis, bilirubin ≥1.5xULN, or AST/ALT ≥2.5x ULN	3

rente Centro Trapianto (MDACC). In questo studio⁹ lo HCT-SCI ha dimostrato essere utile nello spiegare la diversità dei risultati ottenuti nei due centri citati, differenze di risultato che scomparivano quando era tenuta in conto la differente percentuale di pazienti con comorbidità arruolati nei due centri.

Lo score HCT-SCI è stato studiato anche in una casistica di 90 pazienti di età superiore a 55 anni sottoposti a trapianto emopoietico con uno schema non-mieloablativo utilizzando donatore familiare o, in circa la metà dei casi qualora nessun donatore familiare fosse stato trovato, sangue cordonale (nel 88% dei casi due cordoni). In tale studio un indice di comorbidità eguale o superiore a 3 identifica i pazienti a più' elevato rischio di TRM ma quando i dati sono aggiustati per la comorbidità la fonte di CSE, donatore familiare o cordone, non risulta essere associata a differenze nella mortalità per cause correlate al trapianto.¹⁰

A tale riguardo è interessante notare come

Tabella 2. Predictive capacity of HCT- CI as assessed by multivariate Cox regression model.

	NRM	SURVIVAL
	Hazard Ratio	Hazard ratio
HCT-CI low (score 0)	1.0	1.0
HCT-CI intermediate (score 1-2)	3.9	3.6
HCT-CI high (score 3 or >)	7.1	5.6

(Adjustment were made for type of conditioning, age, cytogenetic risk, donor type, stem cell source). From: M Sorrow et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leucemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. Blood 2007, 110, 4606.

inaspettatamente in una analisi multivariata che tenga in conto età, citogenetica, tipo di condizionamento, comorbidità, fonte di CSE e Tipo di donatore, fra i fattori che sono risultati importanti per la NRM a parte la presenza di comorbidità, c'è anche la fonte di CSE con un hazard ratio nel caso di midollo di 3.39 e il tipo di donatore con un hazard ratio nel caso di donatore unrelated di 2.16.⁹

Importanza delle comorbidità nel trapianto autologo

La scala di Comorbidità di Charlson così come la HCT-SCI sono state dimostrate utili nel predire la tossicità dopo autotrapianto per Mieloma Multiplo.¹¹

La durata di ospedalizzazione (DOH) e la frequenza di readmission (HRA) è stata trovata essere predetta sia dal CCI che dallo HCT-SCI.¹²

Lo CCI è stato valutato in analisi multivariate anche nel setting dei pazienti affetti da Linfoma¹³ e trattati con BEAM, quando i dati erano aggiustati per età, lo CCI era un fattore importante per la NRM, per la DFS, e per la OS. Al contrario l'età anche quando i dati sono aggiustati per le comorbidità non risulta importante per la DFS e la OS e ciò in accordo con altri studi sul ruolo dell'età sulla TRM dopo trapianto.^{1,14}

Le scale di comorbidità e gli altri indici di funzione fisica. Delle comorbidità nel trapianto autologo

L'utilizzo di HCT-CI e di semplici score di PS quale il KS incrementa la possibilità di stratificare i rischi trapiantologici dopo trapianto non mieloablatoivo,¹⁵ la stessa osservazione è stata eseguita da Artz utilizzando una scala combinata ECOG-Performance status e la scala CCI in una casistica di pazienti sottoposti a trapianto non mieloablatoivo.¹⁶

Conclusioni

L'impiego delle scale di comorbidità così come lo sviluppo di scale combinate comorbidità/Performance consente una più precisa valutazione del rischio trapiantologico nel singolo paziente.

La maggior parte dei dati della presente letteratura sono stati comunque ottenuti in maniera retrospettiva e conferme prospettiche sono necessarie.

Con uno score di comorbidità uguale a 1-2 dopo trapianto mieloablatoivo dovrebbe essere aspettata una elevata NRM, mentre per comorbidità uguale o superiore a 3 la mortalità per cause correlate a trapianto risulta sostanziale anche in caso di utilizzo di schemi non mieloablatoivi.

L'utilizzo questo scale ha importanza anche in quanto permetterà di valutare con maggiore precisione di quanto fatto fino ad adesso l'impatto di alcuni fattori, difficilmente studiabili con studi randomizzati come per esempio la fonte di CSE e l'origine del donatore, sulla TRM.

Il loro impiego nel setting autologo potrebbe permettere la selezione di pazienti a maggiore rischio di tossicità e aumentare il rapporto costi/beneficio delle terapia anti-tossicità. La valutazione delle comorbidità potrebbe inoltre rendere più facilmente fattibili programmi di early discharge dopo alte dosi proprio in quanto capace di individuare i pazienti a rischio di ri-ricovero.

Bibliografia

1. Bolwell BJ. Mini Review - Are predictive factors clinically useful in bone marrow transplantation? *BMT* 2003; 32:853.
2. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med* 2006;144:407-14.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
4. Extermann et al: Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients *JCO* 1998, 16, 1582-7.
5. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-8.
6. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant

- comorbidities. *Blood* 2004;104:961-8.
7. Baron F, Storb R, Storer BE, Maris MB, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24:4150-7.
 8. Sorror M et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106:2912.
 9. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606-13.
 10. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, Miller JS, Arora M, et al. Reduced intensity allogeneic transplant in patients older than 55: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1039-44.
 11. Labonté L, Iqbal T, Zaidi MA, McDiarmid SA, Huebsch LB, Tay J, et al. Utility of comorbidity assessment in predicting transplant-related toxicity following autologous hematopoietic transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1039-44.
 12. Kassar M et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index (HCT-CI): a valid tool to predict morbidity risk in patients undergoing autologous HCT (HCT) for lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2007;vol. 13, issue 2, pages 22-23, abstract 54.
 13. Wildes T. Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell transplant for relapsed non Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:840.
 14. Popplewell LL, Forman SJ, et al. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplantation* 2002;29:277-84.
 15. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic non myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008;112:1992-2001.
 16. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:954-64.



A. Bosi
B. Bartolozzi

Ematologia, Azienda
Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze, Italy

Condizionamento mieloablativo nelle malattie linfoproliferative

Fino a qualche anno fa, un numero limitato di pazienti affetti da patologie linfoproliferative veniva sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Questo era in maggior parte dovuto all'elevata età media dei pazienti alla diagnosi, alle numerose opzioni terapeutiche convenzionali disponibili e all'alta percentuale di successo della terapia ad alte dosi seguita da autotrapianto di cellule staminali in questo tipo di patologia.¹ Tuttavia studi hanno mostrato che la percentuale di ricaduta era più bassa in pazienti sottoposti ad allotrapianto rispetto a quelli sottoposti a trapianto autologo; questa osservazione ha portato alla convinzione che vi dovesse essere un effetto graft versus linfoma oltre all'azione citoreducente della chemio/radioterapia di condizionamento.² Inoltre il trapianto allogenico spesso rimane l'unica opzione terapeutica in pazienti pesantemente pretrattati con fase avanzata di malattia o laddove non sia possibile la raccolta di cellule staminali autologhe. Il registro IBMDR ha riportato il risultato di 114 pazienti affetti da linfoma ricaduti dopo un autotrapianto e sottoposti a trapianto allogenico dal 1990 al 1999: la mortalità correlata al trapianto (TRM) era del 22% mentre la sopravvivenza libera da malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni erano del 24% e 5% rispetti-

vamente. Migliori risultati erano osservati in pazienti con linfoma di Hodgkin in remissione e sottoposti a condizionamento comprendente TBI.³

Il grande limite del trapianto allogenico consiste nell'elevata TRM.⁴ L'introduzione nell'ultimo decennio di regimi di condizionamento non mieloablativi ha permesso di ridurre la TRM e di allargare l'uso dell'allotrapianto a pazienti con età più avanzata e con comorbidità.

Dati del registro EBMT mostrano un incremento progressivo negli ultimi anni dei trapianti allogenici per patologie linfoproliferative; il 40% degli allotrapianti sono da donatore non familiare e vi è una netta predominanza dell'utilizzo di regimi di condizionamento non mieloablativi (>60% nel 2006). Nel più del 50% dei trapianti con condizionamento mieloablativo vengono usati protocolli contenenti TBI.

Linfoma di Hodgkin

Il 90% dei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin vengono curati dalla chemio/radioterapia. Nei pazienti ricaduti dopo un trattamento di prima linea, la terapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali è ad oggi considerato il trattamento di scelta. Pazienti refrattari o ricaduti dopo un trapianto autologo possono trovare

beneficio da procedure più “sperimentali” quali il trapianto allo genico. Studi da registro non hanno mostrato vantaggio del trattamento con allotrapianto convenzionale rispetto al trapianto autologo in termini di OS; questo dato è spiegabile dall’elevata mortalità osservata nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico.⁵

Il Lymphoma Working Party dell’EBMT ha riportato un’analisi che comparava l’outcome di pazienti con linfoma di Hodgkin sottoposti ad allotrapianto con condizionamento mieloablato e non mieloablato. In questo studio retrospettivo su 168 pazienti, 79 pazienti avevano ricevuto un condizionamento mieloablato, mentre 89 un condizionamento ad intensità ridotta: la OS a 5 anni era del 22% e 28% ($p=0.003$) e la PFS 18% e 20% ($p=0.07$) rispettivamente nei pazienti sottoposti a condizionamento mieloablato e non mieloablato. La TRM era significativamente ridotta nel gruppo dei pazienti con condizionamento non mieloablato ($p<0.001$).⁶

Linfomi non Hodgkin

Linfomi indolenti

I linfomi indolenti includono il linfoma follicolare (FL), linfomi della zona marginale (MZL), linfoma linfoplasmocitico (LPL) e la leucemia linfatica cronica (LLC). Il FL rappresenta più dell’80% dei linfomi indolenti. L’allograpianto è stato inizialmente utilizzato per pazienti non eleggibili per un trapianto autologo a causa del coinvolgimento midollare di malattia. Questo tipo di procedura presenta una bassa percentuale di ricadute ed è da considerare un trattamento curativo in pazienti con stadio avanzato di malattia. Risultati di allotrapianti convenzionali, eseguiti con regimi di condizionamento contenenti principalmente TBI ed alte dosi di ciclofosfamide nei FL ed in altri tipi di linfomi hanno mostrato una elevata tossicità, con TRM fino al 40%.⁷ Questi dati

spiegano che, quando comparato con trapianto autologo, il trapianto allogenico mieloablato mostra una consistente riduzione delle ricadute senza beneficio sulla OS.⁸ Un recente studio retrospettivo che confronta l’autotrapianto con BEAM vs. allotrapianto con BEAM-alemtuzumab ha mostrato una TRM complessiva ad 1 anno del 2% vs. 20% ($p=0.001$); tuttavia, una significativamente più elevata percentuale di ricaduta era osservata nel gruppo dell’autologo rispetto all’allogenico ($p=0.01$).⁹

Linfomi aggressivi

I linfomi non Hodgkin aggressivi, che includono i linfomi a grandi cellule B (DLBCL) ed i linfomi T periferici (PTLC) rappresentano circa il 40% dei linfomi non Hodgkin. Tali patologie sono curate nel 50-60% dalla terapia convenzionale con antracicline. L’aggiunta del Rituximab ai protocolli di trattamento hanno significativamente migliorato l’outcome dei pazienti con DLBCL. Per i pazienti refrattari o in ricaduta, è utilizzata come terapia di salvataggio la chemioterapia ad alte dosi seguita da autotrapianto. Pazienti refrattari al trattamento di salvataggio o con fattori di rischio alla ricaduta come stadio avanzato, malattia chemiorefrattaria o coinvolgimento del midollo sono candidati al trapianto allogenico.¹⁰ Un recente studio retrospettivo GITMO ha analizzato 75 pazienti affetti da DLBCL ricaduti dopo trapianto autologo e sottoposti a trapianto allogenico dal 2000 al 2005: 24 pts hanno ricevuto un condizionamento mieloablato, 51 un condizionamento non mieloablato. Il trapianto non mieloablato ha riportato una significativa migliore OS ($p=0.001$), PFS ($p=0.001$) e TRM ($p=0.03$) rispetto al mieloablato.¹¹ Uno studio prospettico multicentrico di fase II è in corso su pazienti con DLBCL ricaduti o refrattari in cui viene utilizzato Rituximab ad alte dosi (500 mg/m²) seguito da trapianto allogenico con condizionamento contenente titepa e ciclofosfamide con end point primario di valu-

tare l'impatto sulla PFS. Uno studio dal Registro Inglese e Australiano eseguito su pazienti con PTCL ha riportato i dati di 18 pazienti sottoposti ad allotrapianto mieloablattivo, condizionati con TBI (33%) o con sola chemioterapia (BEAM, BUCY, Fludarabina/Melphalan ± alemtuzumab) (67%): la OS, PFS e TRM a 3 anni sono rispettivamente del 39%, 33% e 39%; tali dati confermano un'elevata TRM con tale tipo di procedura.¹²

Conclusioni

Rimane ancora difficile determinare quale tipo di condizionamento rappresenti l'opzione migliore per un paziente con malattia linfoproliferativa; questo fatto è dovuto all'esiguità della casistica riportata in letteratura e all'estrema eterogeneità della patologia. Mentre la TRM si è ridotta dopo l'introduzione del condizionamento ad intensità ridotta, le ricadute rimangono intorno al 50%, ben lontano da livelli soddisfacenti, e nuove strategie devono essere sviluppate per sorpassare tale limite.¹³ Molto promettenti si sono rivelate le alte dosi di chemioterapia con autotrapianto seguito da un trapianto allogenico/RIC¹⁴ o l'utilizzo di trattamenti più "patologia specifici", incluso l'impiego di anticorpi +/- radioconiugati. Sorror *et al.* in uno studio retrospettivo su 220 pazienti consecutivi affetti da linfoma o da CLL ha osservato che pazienti con basso indice di comorbidità presentato una TRM non significativamente diversa se sottoposti a condizionamento mieloablattivo o a condizionamento ad intensità ridotta.¹⁵ Pertanto in tali pazienti studi prospettici randomizzati dovrebbero essere eseguiti al fine di stabilire quale tipo di condizionamento sia più appropriato per migliorare la PFS e quindi la OS.

Bibliografia

1. Schmitz N, Dreger P, Glass B, Sureda A. Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. *Haematologica* 2007;92:1533-48.
2. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1979;300: 1068-73.
3. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004;104:3797-803.
4. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, et al. Myeloablative allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 2006;108:382-9.
5. Sureda A. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Haematol Oncol Clin NAM* 2007;21:943-60.
6. Sureda A, Robinson S, Canal C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. Reduced intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 3:455-62.
7. Thomson KJ, Mackinnon S. Role of transplantation in low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Curr Opin Haematol* 2006;13:273-9.
8. Van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ et al. Comparison of autologous and allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-9.
9. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP, Russel NH, Haynes AP, Byrne JL, et al. Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stages follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:234-43.
10. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005;131:223-30.
11. Rigacci L, Bosi A, Puccini B, Corradini P, Castagna N, Cascavilla N, et al. On behalf GITMO. Allotransplant as salvage therapy after autologous haematopoietic stem cell transplantation relapse in diffuse large B cell lymphoma patients: a retrospective GITMO study. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 Suppl 1:S43.
12. Feyler S, Prince HM, Pearce R, Towilson K, Nivison-Smith I, Schey S, et al. The role of high dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:443-50.
13. Rodejuez R, Nademane A, Fiel N, Smith E, Krishnan A, Popplewell L, et al. Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1326-34.
14. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3818-24.
15. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:446-50.



F. Patriarca
M.L. Battista
A. Sperotto
M. Medeot
R. Fanin

Clinica Ematologica e Unità di Terapie Cellulari Carlo Melzi, Dipartimento di Ricerche Cliniche e Morfologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Udine, Italy

Condizionamento ablativo nelle emopatie mieloproliferative

Introduzione

Nelle ultime tre decadi il trapianto allogenico mieloablativo è stato utilizzato in diverse malattie mieloproliferative, come la leucemia mieloide acuta, la sindrome mielodisplastica, la leucemia mieloide cronica e la mielofibrosi.

La leucemia mieloide acuta è la più consolidata indicazione per il trapianto allogenico mieloablativo, che invece rappresenta un'opzione di seconda linea, dopo il fallimento delle terapie convenzionali o molecolari, nelle altre malattie mieloproliferative.

Gli argomenti trattati in questa relazione sono i seguenti:

- il ruolo del trapianto allo genico mieloablativo nelle leucemia mieloide acuta;
- il confronto tra i diversi regimi mieloablativi convenzionali;
- le modifiche dei regimi mieloablativi convenzionali.

Ruolo del trapianto allo genico mieloablativo nella leucemia mieloide acuta

Il trapianto allo genico con condizionamento mieloablativo è stato utilizzato come la più comune terapia di consolidamento nella leucemia acuta mieloide del giovane adulto. Il confronto dell'efficacia del trapianto allo genico

rispetto alla chemioterapia convenzionale è molto complesso in quanto deve tener conto di molti fattori che influiscono sull'analisi statistica finale: il rischio di mortalità da trapianto legato alla GVHD e alla tossicità d'organo, il rischio di ricaduta della leucemia, che dipende a sua volta dalle caratteristiche di presentazione, in particolare dal cariotipo alla diagnosi, la difficoltà metodologica di un confronto statistico randomizzato, in quanto l'attesa della ricerca di un donatore comporta un rischio di ricaduta prima che il trapianto stesso sia stato eseguito.

Nel paziente in prima remissione completa con un donatore familiare HLA compatibile quattro su cinque diversi studi cooperativi, utilizzando il metodo di analisi statistica "donor vs. no donor", hanno stabilito un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia, ma non della sopravvivenza globale, nei pazienti con un donatore familiare HLA compatibile.¹⁻⁵ Il beneficio è evidente nei pazienti con citogenetica a rischio intermedio e alto, ma non in quelli con citogenetica favorevole. I recenti progressi nella tecnologia della tipizzazione HLA e nella terapia trapiantologica hanno permesso di ottenere nel trapianto da donatore volontario una morbilità e mortalità trapiantologica simile a quella del trapianto allo genico

familiare HLA compatibile, che giustifica la pratica clinica comune di avviare una ricerca di un donatore volontario nei pazienti con citogenetica sfavorevole che non dispongono di un donatore familiare compatibile.⁶ Nei pazienti con malattia avanzata (seconda risposta completa o successive), in cui la terapia convenzionale di salvataggio ottiene infrequenti remissioni durature, i dati clinici tratti dai registri di trapianto allo genico dimostrano tassi di sopravvivenza libera da malattia del 30-50%, giustificando il ricorso al trapianto da donatore familiare o volontario HLA compatibile. Persino nei pazienti con leucemia acuta refrattaria è possibile ottenere remissione durature dopo un trapianto mieloablativo, dimostrando il ruolo dell'effetto di graft-versus-leukemia nel determinare l'efficacia del trapianto nei pazienti chemioresistenti.

Confronto di efficacia tra regimi mieloablativi convenzionali

I due regimi mieloablativi più comuni di preparazione al trapianto sono rappresentati dall'irradiazione corporea totale associata alla ciclofosfamide (CyTBI) e dalla combinazione di busulfano e ciclofosfamide (BuCy). A tutt'oggi essi rappresentano i regimi convenzionali di riferimento. Questi due regimi sono stati confrontati nei pazienti con leucemia mieloide acuta in prima remissione completa in due studi randomizzati e in due studi di registro nei pazienti adulti e in uno studio di registro nei bambini.⁷⁻¹¹ Si tratta di studi condotti nella prima metà degli anni Novanta che utilizzano il busulfano orale. Questi studi hanno diversi limiti, come il piccolo numero di pazienti randomizzati, l'eterogeneità dei pazienti in rapporto allo stato di malattia al trapianto, le diverse tecniche usate nell'erogazione della irradiazione corporea totale (frazionamento della dose ed utilizzo della schermatura

dei polmoni), la mancanza di uno studio della farmacocinetica del busulfano, l'eterogeneità della terapia di supporto e della profilassi della GVHD. Lo studio randomizzato francese è il solo studio che dimostri una superiorità di CyTBI nei confronti di BuCy in termini di sopravvivenza libera da malattia (72 vs. 47%, $p<0.01$) e sopravvivenza globale (75% vs. 51%, $p<0.02$).⁷ Il prolungamento della sopravvivenza globale nello studio francese è stato attribuito ad una ridotta incidenza di ricadute, in particolare extramidollari e nel sistema nervoso centrale, e ad una ridotta mortalità da trapianto nel braccio CyTBI. Il prolungamento della sopravvivenza globale in favore di BuCy non è stato confermato negli altri studi, anche se una riduzione dell'incidenza di ricadute extramidollari è stata osservata anche in altri studi, tanto che i regimi basati su TBI sono considerati il 'golden standard' nel trattare la malattia occulta del sistema nervoso centrale. Il regime BuCy è stato associato in alcuni studi a un maggiore rischio di VOD, di cistite emorragica e di convulsioni. D'altro canto nel braccio CyTBI è stata osservata una maggiore incidenza di polmonite interstiziale, di cataratta e di neoplasie secondarie, anche se i dati non sono concordanti.

Nei pazienti con leucemia avanzata disponiamo di pochi dati di confronto di efficacia tra CyTBI e BuCy, che non evidenziano differenze significative di outcome.

Modifiche dei regimi mieloablativi convenzionali:¹²

1. modifiche della dose e del frazionamento della TBI;
2. intensificazione dei regimi convenzionali con l'associazione di altri farmaci;
3. nuove preparazioni di busulfano;
4. sostituzione della ciclofosfamide con altri farmaci (VP-16, fludarabina).

1. Due studi randomizzati del gruppo di Seattle hanno avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tossicità della dose e del fraziona-

mento della TBI.^{13,14} In un primo studio pazienti con leucemia acuta in prima remissione completa sono stati randomizzati tra ciclofosfamide + 10 Gy TBI in singola frazione vs. ciclofosfamide + 12 Gy TBI in 6 frazioni. Questo studio ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza per i pazienti trattati con i regimi di TBI frazionato. Uno studio successivo ha randomizzato i pazienti a ricevere 12 Gy TBI in 6 frazioni vs. 15.75 Gy TBI in 7 frazioni, dimostrando una maggiore tossicità da trapianto nel braccio con la dose superiore di TBI.

2. Al fine di aumentare l'efficacia dei regimi mieloablativi sono stati associati ai regimi convenzionali altri farmaci, quali melphalan, thiotepa, citosina-araboside ed etoposide. I risultati più interessanti sono stati ottenuti con l'associazione dell'etoposide 30 mg/Kg al BuCy, dimostrando una riduzione delle ricadute,¹⁵ ma un aumento di tossicità polmonare nei pazienti già radiotrattati sul mediastino. Più recentemente radioimmunoterapici come l'anticorpo anti-CD33 e l'anticorpo anti-CD45 marcati con iodio131 sono stati associati ai regimi convenzionali, dimostrando la loro fattibilità, anche se limitata ai centri che dispongono di un servizio di radioterapia o medicina nucleare attrezzati.

3. La maggiore limitazione del trattamento del busulfano è l'ampia variabilità della sua farmacocinetica dovuta ad un assorbimento intestinale imprevedibile, ad un'assunzione limitata dall'emesi concomitante, ad una biodisponibilità variabile e ad una finestra terapeutica ristretta. Un'area sotto la curva (AUC) del busulfano <1000 µmol/L/min è associata ad una maggiore incidenza di ricadute e di rigetto, mentre una AUC troppo alta >1500 µmol/L/min è associata a maggiore tossicità, in particolare a VOD e convulsioni. Alcuni di questi problemi possono essere superati dalla valutazione dei livelli plasmatici di busulfano e dall'aggiustamento delle dosi successive (il

cosiddetto busulfano "target"). Utilizzando il regime BuCy "target" il gruppo di Seattle ha riportato una notevole riduzione della tossicità trapiantologica e una ridotta incidenza di ricadute in pazienti con leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta secondaria.^{16,17} Simili incoraggianti risultati sono stati ottenuti con busulfano endovena associato a ciclofosfamide. Infatti gli studi di farmacocinetica su pazienti che hanno ricevuto busulfano endovena per il condizionamento del trapianto allo genico hanno dimostrato che oltre l'85% dei pazienti raggiungono e mantengono la finestra terapeutica (AUC 900-1500 µmol/L/min). Non sono stati condotti studi prospettici randomizzati di confronto tra busulfano per os e per via parenterale. Le informazioni disponibili derivano da studi di fase II e da studi comparativi retrospettivi, che hanno dimostrato una riduzione della mortalità precoce (a 100 giorni dal trapianto), dell'incidenza di VOD e di mortalità per VOD¹⁸⁻²¹ nei pazienti trattati con busulfano endovena.

4. In alcuni studi pilota non recenti la ciclofosfamide è stata sostituita con il VP-16 sia nel condizionamento CyTBI che in BuCy nelle leucemie acute mieloidi, dimostrando la fattibilità di questi regimi mieloablativi.²²

Più recentemente la ciclofosfamide è stata sostituita dalla fludarabina nel regime di preparazione al trapianto fludarabina-busulfano, con busulfano a dosi convenzionali. Questo condizionamento è tipo mieloablativo, ma ha una ridotta tossicità per cui è stato somministrato a pazienti che per età superiore a 55-60 anni o per comorbilità o per i trattamenti precedenti ricevuti venivano di solito esclusi dal condizionamento mieloablativo convenzionale. In queste categorie di pazienti studi di fase II hanno dimostrato che il condizionamento fludarabina-busulfano è fattibile con mortalità peritrapiantologiche contenute, inferiori al 20%.²³ Uno studio randomizzato di confronto tra BuCy e fludarabina-busulfano nei pazienti

con leucemia acuta mieloide in prima remissione completa di età 40-55 anni è attualmente in corso in Italia nell'ambito dei Centri GITMO.

Bibliografia

1. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukaemia in young and middle-aged adults: benefits for whom. *Blood* 2007;109:3658-66.
2. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at different risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400.
3. Suci S, Mandelli F, de Witte T et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukaemia (AML) in first remission (ICR): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
4. Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N et al. Early allogeneic stem cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first remission): an intention-to-treat analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005;23:7676-84.
5. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukaemia. The Groupe Ouest Est Leucemies aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997;90:2978-86.
6. Craddock CF. Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:415-23.
7. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-cytosin vs cytosin-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood* 1992;79:2578-82.
8. Ringden O, Ruutu T, Remberger M et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipient in leukemia: a report from the Nordic Bone marrow Transplantation Group. *Blood* 1994;83:2723-30.
9. Ringden O, Labopin M, Tura S et al. A comparison of busulfan vs total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft of allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukemia Working Party of the European Group for the Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1996;93:637-45.
10. Litvoz MR, Perez WS, Klein JP et al. Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide- total body irradiation vs busulfan- cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission. *Br J Haematol* 2002;119:1115-24.
11. Michel G, Gluckman E, Esperou-Bourdeau H et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukaemia in first complete remission: impact of conditioning regimen without total-body irradiation-a report from the Societe Francaise de la Greffe de Moelle. *J Clin Onc* 1994;12:1217-22.
12. Gupta V, Lazarus HM, Keating A. Myeloablative conditioning regimens from AML allograft: 30 years later. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:969-78.
13. Thomas ED, Clift RA, Hersman J et al. Marrow Transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1982;8:817-22.
14. Clift RA, Bucker CD, Appelbaum FR et al. Long-term follow-up of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic bone marrow transplants during first remission of acute myeloid leukaemia. *Blood* 1998;92:1455-6.
15. Kroger N, Zabelina T, Sonnenberg S, et al. Dose-dependent effect of etoposide in combination with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning for stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26:711-6.
16. Deeg HJ et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1201-7.
17. Radich JP, Gooley T, Bensinger W, Chauncey T, Clift R, Flowers M, et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood* 2003;102:31-5.
18. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (ivByCy) for hematological malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2002; 8:145-54.
19. Shimoni A, Bicolorai B, Toren A, et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation: myeloablation with reduced toxicity. *Experimental Hematol* 2003;31:428-34.
20. Kashyap A, Wingard J, cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease(HVOD), HVOD-related mortality and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2002;8:493-500.
21. Thall Pf, Champlin RE, Andersson BS, et al. Comparison of 100-day mortality rates associated with i.v. busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia:Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:1191-9.
22. Snyder Ds, Chao NJ, Amylon MD, et al. Fractioned total body irradiation and high-dose etoposide as a preparatory regimen for bone marrow transplantation for 99 patients with acute leukaemia in first complete remission. *Blood* 1993;81:2187-93.
23. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; 102:820-6.



G. La Nasa
 G. Caocci
 A. Vacca
 E. Piras
 R. Littera
 A. Ledda
 S. Oppi
 A. Pizzati
 A.M. Liguori

Cattedra di Ematologia,
 Centro Trapianti di Midollo
 Osseo, Ospedale
 "R. Binaghi", Università
 degli Studi di Cagliari,
 Cagliari, Italy

Condizionamento nelle emopatie congenite

I regimi di condizionamento utilizzati nella preparazione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) allogeniche in corso di emopatie congenite devono raggiungere due obiettivi fondamentali:

- 1) creare spazio per favorire l'“homing” mediante l'eradicazione delle CSE malate (componente mielo-ablativa);
- 2) indurre tolleranza nei confronti delle CSE trapiantate in modo che esse non vengano rigettate (componente immunosoppressiva).

Le emopatie congenite presentano delle peculiarità tutte proprie, che riguardano lo sviluppo delle eritropoiesi e della mielopoiesi, che le differenziano profondamente dalle emopatie maligne e che pertanto richiedono un approccio trapiantologico, in particolare per quanto concerne i regimi di condizionamento, che deve tener conto della differente cinetica di proliferazione di queste malattie.

Se prendiamo come modello la talassemia non trattata regolarmente con la terapia tradizionale di supporto (come capita sempre più spesso di vedere in pazienti che provengono da aree geografiche in cui non vi è possibilità di eseguire regolarmente la terapia di supporto trasfusionale e la terapia ferro-chelante), essa è caratterizzata da una estrema iperplasia della serie eritroide che, in modo aggressivo e

rapidamente proliferante, tende ad occupare aree intra ed extra midollari che normalmente non sono occupate da tessuto emopoietico, determinando un rimaneggiamento della matrice ossea e la metaplasia eritroide di fegato e milza che porta ad epato-splenomegalia di dimensioni assai rilevanti. Da ciò ne deriva che l'eradicazione di una componente eritroide, molto espansa e ad alto indice di proliferazione, è assai difficoltosa rispetto ad un normale tessuto ematopoietico e quindi a maggior rischio di ripresa (ricostituzione) autologa nel post-trapianto. Se a ciò aggiungiamo che il paziente talassemico è un paziente normalmente immunocompetente e che, a differenza di quanto si verifica nelle patologie onco-ematologiche, non è immunodepresso per pregressi trattamenti chemioterapici, o per la stessa malattia di base, si può comprendere come in questo tipo di patologia il rischio di rigetto immunologico del trapianto sia un rischio reale. Infatti la “ricostituzione talassemica” dopo trapianto di CSE deve essere differenziata da quanto si verifica nei trapianti in corso di malattie onco-ematologiche, e cioè da quella che viene definita come “recidiva leucemica” dopo trapianto allogenic. Infatti ciò che si verifica nella più comune forma di recidiva leucemica è la ripresa di un clone neoplastico in presenza di un chimerismo

allogeneico completo. Viceversa nel trapianto allogeneico di CSE per talassemia, la ricostituzione talassemica avviene nel contesto di un ripristino totale della eritro-mielopoiesi del ricevente. Pertanto quest'ultimo evento, deve essere interpretato non solo come recidiva, ma anche come "rigetto immunologico" del trapianto.

La messa a punto dei regimi di condizionamento per il trapianto nella talassemia è principalmente dovuta all'esperienza di alcuni gruppi Italiani (principalmente di Pesaro e successivamente di Pescara) che hanno intrapreso in modo pionieristico l'attività trapiantologica nella talassemia agli inizi degli anni 80, diventando in questo settore un punto di riferimento fondamentale in campo internazionale. I protocolli di condizionamento che vennero utilizzati inizialmente trassero spunto dall'esperienza accumulata da Santos¹ e Tutschka² nel trapianto nelle leucemie acute mieloidi. Il protocollo utilizzato era esclusivamente farmacologico ed era basato sull'uso in associazione di 2 farmaci: busulfano (agente alchilante dotato di specifica attività citotossica sui precursori della filiera mielo-eritroide) alla dose di 16 mg/kg e la ciclofosfamide (alchilante dotato di forte attività immunosoppressiva) alla dose di 200 mg/kg o alternativamente alla dose di 120 mg/kg.

Nel 1990 Lucarelli *et al.*³ pubblicarono i risultati ottenuti su 222 pazienti beta-talassemici, sottoposti a trapianto di CSE da donatore familiare HLA identico, utilizzando un unico regime di condizionamento basato sull'uso di busulfano, alla dose di 14 mg/kg (BU14), seguito da ciclofosfamide alla dose di 200 mg/kg (CY200). L'analisi dei risultati dimostrava che la percentuale di sopravvivenza libera da malattia (TFS) variava notevolmente in rapporto alla classe clinica di rischio dei pazienti.³ Infatti la TFS era 94% nei pazienti in classe di rischio 1 (basso rischio), 77% nei pazienti in classe 2 (rischio intermedio) e presentava un forte decremento in classe di rischio 3 (alto rischio) (53%), con un

aumento consistente del rischio di mortalità trapianto correlata (TRM) (39%) in quest'ultima categoria di pazienti. Per questo motivo, successivamente, nei pazienti in classe 3 il regime di condizionamento veniva modificato riducendo la dose totale di CY (CY160). Ciò determinava una significativa riduzione del rischio di TRM (18%), ma non modificava sostanzialmente la TFS (56%)⁴ in quanto la riduzione dell'intensità del condizionamento determinava una maggiore percentuale di rigetto (33%). Al fine di ridurre l'incidenza di rigetto in questo gruppo di pazienti, a partire dal 1997, veniva adottato un nuovo e più complesso schema di condizionamento. Scopo di questo schema di preparazione al trapianto era quello di migliorare la mieloablazione e di intensificare l'immunosoppressione pre-trapianto somministrando, a partire dal giorno -45, Idrossiurea (30 mg/kg/die) e Azatioprina (3 mg/kg/die), seguite da e Fludarabina (FLU) alla dose di 20 mg/m² dal giorno -17 al giorno -11. I pazienti quindi ricevevano lo schema classico BU14-C160 (pazienti con età < 17 anni) o B14-CY90 (pazienti con età > 17 anni). I risultati riportati su un gruppo di 29 pazienti talassemici di età < 17 anni di classe 3, trattati con questo schema di condizionamento, mostravano una TFS del 90% con un rischio di TRM e rigetto rispettivamente del 4% e del 7%.⁵

Anche l'esperienza condotta dal gruppo di Pescara nel medesimo periodo dimostrava risultati estremamente positivi. In un recente lavoro Di Bartolomeo *et al.*⁶ descrivono i risultati ottenuti su 115 pazienti talassemici, di età compresa tra 1 e 28 anni (età mediana 9 anni), trapiantati da donatore familiare HLA identico, in un periodo compreso dal 1983 al 2006, con un follow up medio di 15 anni, utilizzando uno schema di condizionamento basato sull'uso di BU13-14 mg/kg associato a CY200 mg/kg. In questa coorte di pazienti, la sopravvivenza totale (OS) era pari a 89% e la TFS era pari a 86%. I regimi di condizionamento dimostrano inoltre

un impatto fortemente significativo anche per quanto concerne il trapianto in pazienti talassemici utilizzando CSE di provenienza dal sangue di cordone ombelicale. Locatelli *et al.*⁷ hanno analizzato retrospettivamente un gruppo di 33 pazienti talassemici appartenenti alla classi di rischio 1 e 2, che ricevevano le CSE cordonali dopo preparazione con BU14 o BU16 associato a CY, FLU o Tiotepa (TT). In 18 pazienti veniva inoltre associata una globulina anti-linfocitaria (ALG o ATG). La OS dei pazienti trapiantati era del 100% con una TFS del 79%. Un'analisi dettagliata della casistica permetteva di evidenziare una differenza statisticamente significativa in termini di TFS a vantaggio di quei pazienti che adottavano nel regime di condizionamento lo schema BU-TT-CY o BU-TT-FLU rispetto a quelli condizionati con lo schema classico BU-CY (TFS=94% vs. 62%).

L'utilizzazione di tecniche molecolari per la tipizzazione del sistema HLA sempre più sofisticate e l'ampliamento del numero dei donatori volontari di CSE nei diversi registri internazionali, hanno consentito di utilizzare il trapianto da MUD (marrow unrelated donor) anche in pazienti affetti da talassemia major. L'esperienza condotta dal Gruppo collaborativo Italiano GITMO (Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo) ha permesso di definire alcuni punti che si sono rivelati molto importanti per lo studio di un regime di condizionamento che si adattasse in modo ottimale anche a questo tipo di trapianto, gravato da maggiori rischi sul piano immunogenetico quali GVHD e rigetto.⁸ In particolare risultava che lo schema BU14-CY200/160 era gravato da un alto rischio di rigetto. L'inclusione del TT (BU14-TT10-C200/160) nel regime di preparazione riduceva significativamente il rischio di rigetto ma era gravato da una alta TRM (30%) nei pazienti in classe 3.⁹ Lo schema di condizionamento basato sull'associazione di BU14-TT8-FLU160 si dimostrava ben tollerato e consentiva di ottenere una TFS pari a 88% nei pazienti appartenen-

ti alle classi 1 e 2 e del 74% in quelli appartenenti alla classe 3.

Un discorso a parte meritano, nel caso della talassemia, i regimi di preparazione ad intensità ridotta. Infatti, per le considerazioni fatte in apertura di questo capitolo, il paziente talassemico è un paziente ad alto rischio di rigetto, per cui il decremento della terapia mieloalbativa e immunosoppressiva può essere gravato da un basso livello di engraftment. La eventuale diminuzione del dosaggio della chemioterapia può essere assai utile per i pazienti in non buone condizioni cliniche, come dimostrato dal gruppo di Pesaro, a patto che si accompagni ad una intensificazione della immunosoppressione.⁵ Più di recente, l'utilizzazione di nuovi schemi di condizionamento a ridotta tossicità con l'inclusione del TT e la sostituzione della CY con la FLU, farmaco dotato di pari attività immunosoppressiva, ma con minore tossicità extra-ematologica, in associazione all'uso di ATG, hanno consentito di ottenere risultati positivi in tutte le categorie di pazienti.^{7,9,10} Altro importante fattore che ha consentito di ridurre la tossicità dei condizionamenti nella talassemia è stato l'introduzione del busulfano nella formulazione iniettabile. Bernardo *et al.*¹¹ hanno dimostrato come applicando un regime di condizionamento basato sull'uso combinato di TT-Treosulfan-FLU in un gruppo di 20 pazienti talassemici di cui 9 appartenevano alla classe di rischio 3, fosse possibile ottenere una OS pari al 95% e una TFS pari a 85%.

Nella anemia drepanocitica, o anemia falciforme (SCD), esistono minori esperienze rispetto alla talassemia. Nelle principali casistiche riportate¹² i regimi di condizionamento utilizzati erano basati sull'uso del protocollo standard BU14/16-CY200 mutuato dall'esperienza maturata nella talassemia. In un gruppo di 53 pazienti sottoposti a trapianto di CSE veniva inoltre associata l'ATG nel regime di preparazione.¹² In queste casistiche la OS era compresa fra 92% e 94% e la sopravvivenza libera da

malattia era compresa fra 82% e 86% con un follow-up compreso fra 1 e 17 anni. Anche nella SCD sono state utilizzate le CSE cordonali con lo stesso protocollo e gli stessi risultati ottenuti nella talassemia.⁷ Scarse sono invece le esperienze in questa patologia nel campo del trapianto non correlato. L'uso di regimi di condizionamento ad intensità ridotta ha dimostrato di essere, sicuramente meno tossico, ma non in grado di eradicare la malattia. Infatti su 6 pazienti affetti da SCD e condizionati con un protocollo che includeva FLU e TBI a bassa intensità (2GY), 5 andavano incontro a ricostituzione autologa.¹³

Vi è ancora un lungo elenco di emopatie congenite che sono state trattate positivamente con il trapianto allogenico di CSE. Per brevità accenneremo solamente all'anemia di Fanconi (FA), che costituisce tuttora un'indicazione assoluta all'esecuzione del trapianto. In questa patologia sono stati utilizzati differenti modelli di condizionamento basati sull'uso di dosi ridotte di CY singolarmente o associata a schemi di irradiazione "limited field", proprio in considerazione della fragilità di questi pazienti.¹⁴ Più recentemente l'attività di trapianto nella FA è stata estesa anche a pazienti che non disponevano di un donatore familiare e ciò è stato possibile, anche in questo caso, grazie all'utilizzazione di regimi di condizionamento che includevano la FLU. In un report pubblicato dall'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)¹⁵ venivano riportati i dati relativi a 64 pazienti, di cui 26 trapiantati da MUD, dove nel 40% dei pazienti veniva usato un regime di condizionamento che prevedeva l'associazione di FLU (30 mg/m²/die per 4 giorni) seguita da CY (300 mg/m²/die per 4 giorni). Il protocollo che includeva la FLU era associato ad un migliore outcome del trapianto, ed inoltre, se consideravano i trapianti eseguiti nell'ultima decade, i risultati ottenuti utilizzando un donare non correlato erano sovrapponibili al trapianto da familiare HLA identico.

Bibliografia

1. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983;309:1347-53.
2. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70:1382-8.
3. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417-21.
4. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28 Suppl 1: S11-3.
5. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E et al. A new approach for bone marrow transplantation in class 3 thalassemic patients younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201-3.
6. Di Bartolomeo P, Santarone S, Di Bartolomeo E, Oliosio P, Bavaro P, Papalinetti G et al. Long-term results of survival in patients with thalassemia major treated with bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 2008;83: 528-30.
7. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-43.
8. La Nasa G, Giardini C, Argioli F, Locatelli F, Arras M, De Stefano P et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood* 2002;99:4350-6.
9. La Nasa G, Caocci G, Argioli F, Giardini C, Locatelli F, Vacca A et al. Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:971-5.
10. Resnick IB, Aker M, Tsirigotis P, Shapira MY, Abdul-Hai A, Bitan M et al. Allogeneic stem cell transplantation from match and unrelated donors in thalassemia major patients using a reduced toxicity fludarabine-based regimen. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:957-64.
11. Bernardo ME, Zecca M, Piras E, Vacca A, Georgiani G, Cugno C et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassemia major. *Br J Haematol* 2008 in press.
12. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110:2749-56.
13. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and β -thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:519-28.
14. Gluckman E. Allogeneic bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;18 Suppl 2:140-4.
15. Locatelli F, Zecca M, Pession A, Morreale G, Longoni D, Di Bartolomeo P et al. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica* 2007;92:1381-8.