

# TERAPIA CONVENZIONALE DELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

Giuseppe Todeschini, Giovanni Pizzolo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Ematologia, Università degli  
Studi di Verona, Policlinico G.B. Rossi, 37134 VERONA*

## **Un lungo cammino**

La storia della terapia delle leucemie acute linfoblastiche (LAL) inizia nei bambini alla fine degli anni '50 con le prime remissioni complete (RC) di breve durata ottenute con la somministrazione di steroidi. A partire dagli anni '60, l'aggiunta nelle fasi iniziali del trattamento del Methotrexate (MTX) e della Vincristina (VCR) e, più tardivamente, dell'Asparaginasi (ASI) incrementano la percentuale delle RC e ne allungano la durata. Si documenta inoltre l'utilità della terapia di mantenimento con 6-mercaptopurina (6-MP) e MTX. I trattamenti diventano via via più complessi e articolati e si integrano con altri farmaci come la Ciclofosfamide (CTX) e le Antracicline. Il prolungamento delle RC che ne deriva rende palese il problema del frequente coinvolgimento leucemico del sistema nervoso centrale (SNC) per il quale vengono via via perfezionate misure profilattiche basate inizialmente sull'irradiazione (RT) del cranio ( $\pm$ nevrassa) e sulla introduzione intratecale di MTX. La progressiva intensificazioni e articolazione terapeutica, l'affinamento delle tecniche diagnostiche, l'adattamento della strategia terapeutica sulla base dell'identificazione di gruppi di rischio (differenziati in base alla presentazione clinica, alle caratteristiche immunofenotipiche, citogenetiche e molecolari), il miglioramento della terapia di supporto, le indicazioni emerse da grandi studi randomizzati multicentrici hanno portato le percentuali complessive di guarigione nei bambini a oltre il 70% (circa 85% nei bassi rischi, 70% nei rischi standard, intorno al 50% negli alti rischi) (1).

Il trattamento delle LAL dell'adulto, in gran parte derivato da quelli adottati con successo nei bambini, ha ottenuto e ottiene risultati di gran lunga inferiori, non tanto in termini di conseguimento della RC ma della sua durata e quindi di possibilità di cura della malattia. Infatti, l'*event free survival* (EFS) complessivo nelle LAL dell'adulto (escluse le LAL-B mature, corrispondenti alle forme FAB L3, in cui i moderni trattamenti ottengono risultati di gran lunga migliori) (2) è compresa tra il 25% e il 40% dei casi trattati (3). Risultati così modesti, se confrontati con quelli dei

pazienti in età pediatrica, dipendono sia dalla maggiore aggressività biologica della malattia [tra cui la maggior frequenza di anomalie citogenetiche "sfavorevoli", in particolare la t(9;22)], sia dalla minore tolleranza ai trattamenti e dalla maggiore morbilità e mortalità ad essi associate nei soggetti adulti. Di fatto, tutte le LAL dell'adulto sono da considerare ad alto rischio e molte di esse ad altissimo rischio.

Saranno qui sinteticamente riportate le strategie terapeutiche convenzionali, i risultati e le principali problematiche del trattamento delle LAL dell'adulto.

## **Fasi terapeutiche**

Il trattamento convenzionale delle LAL dell'adulto, tranne che nelle poco frequenti forme B mature nelle quali la strategia terapeutica (quanto mai efficace) è del tutto diversificata (vedi oltre), si articola in varie fasi.

### *Induzione della RC*

Il conseguimento, nel più breve tempo possibile, di una RC che ristabilisca la normale funzione emopoietica e riduca quanto più possibile la quota leucemica residua rappresenta la prima e obbligatoria tappa per il raggiungimento dell'obiettivo finale costituito dalla guarigione. La ricerca della massima efficacia terapeutica deve peraltro evitare una eccessiva tossicità che deve comunque essere controllabile con la terapia di supporto. La fase di induzione della RC prevede, nella maggior parte degli schemi utilizzati per le forme non B-mature, l'uso di Prednisone (PRN), VCR, Antracicline o Mitoxantrone (MITX), spesso anche di ASI e talora di CTX e Citarabina (Ara-C) (3). Mentre è definitivamente accertato il ruolo di PRN, VCR e Antracicline (o MITX) nel conseguimento della RC, meno evidente appare quello degli altri farmaci. Le varie Antracicline [Daunomicina (DNM), Doxorubicina (DOXO) Idarubicina (IDA)] o il MITX sembrano ugualmente efficaci (4,5). Il PRN è somministrato giornalmente per circa un mese, la VCR settimanalmente per 4-5 volte, le Antracicline a cicli (da 1 a 3) di 1-3 giorni.

Sono state sviluppate anche terapie di induzione con associazioni chemioterapiche diverse da quelle usuali. Per esempio, alte dosi di Ara-C e MITX senza VCR e PRN (6) o un regime "myeloid-like" in cui i classici farmaci in uso nelle LAL venivano usati in una seconda fase dell'induzione, dopo un trattamento iniziale da leucemia mieloide acuta (7). Tali regimi "diversi" sono stati peraltro applicati solo a studi pilota, non essendo emersi sostanziali vantaggi dal loro impiego.

### *Consolidamento/intensificazione*

Segue al completamento della fase di induzione. Si articola in combinazioni variabili di farmaci, a dosaggi spesso elevati, usualmente comprendenti Ara-C, Epipodofillotossine, MTX, CTX e altri farmaci (3). L'impatto del consolidamento/intensificazione e delle sue varie modalità nel migliorare i risultati in termini di guarigione delle LAL, ancorchè fortemente suggerito da alcuni studi, non è definitivamente chiarito (3).

### *Profilassi delle localizzazioni al SNC*

Ha lo scopo di ridurre al minimo l'incidenza delle ricadute al SNC che nella storia naturale delle LAL, in assenza di un trattamento profilattico efficace, è assai elevata (fino al 50%) specie nelle LAL-B mature, ma anche nelle altre forme soprattutto in presenza di elevata conta leucemica circolante. Un tempo prevalentemente basata sulla RT dell'encefalo al termine del trattamento di induzione e di consolidamento e sulla somministrazione intratecale di MTX, si è via via arricchita di diverse modalità e schemi comprendenti, in varie combinazioni, la RT (dosaggi compresi tra 18 e 24 Gy), somministrazioni intratecali di MTX,  $\pm$  Ara-C,  $\pm$  steroide, e trattamenti per via sistemica ad alte dosi con MTX e Ara-C (in grado di superare la barriera ematoencefalica e di raggiungere adeguati livelli nel liquor). Tali approcci hanno ridotto l'incidenza delle localizzazioni leucemiche al SNC a percentuali mediamente inferiori al 10% (3,8,9). Va tenuto presente che la profilassi con alte dosi di MTX e/o Ara-C può provocare tossicità neurologica rilevante, specialmente nei soggetti anziani.

### *Terapia di mantenimento prolungata*

Di dimostrata efficacia nelle LAL dei bambini, è stata trasferita con modalità simili nelle forme dell'adulto (con esclusione delle LAL-B mature). Si basa sulla somministrazione giornaliera per os di 6-MP e settimanale per via intramuscolare di MTX. Il tutto per un periodo prolungato, di solito di 2 o 3 anni. Il ruolo di un tale trattamento e della sua durata nelle LAL dell'adulto non è definitivamente accertato, ma dati indiretti sembrano confermarne la validità. In particolare, negli studi con breve o assente terapia di mantenimento, l'incidenza di ricadute appare più elevata (3,10,11).

## Risultati

I più recenti trattamenti di induzione ottengono, nelle LAL non B-mature dell'adulto, percentuali di RC variabili tra il 70 e il 90% (3). Gli studi monocentrici mostrano più elevate % di RC rispetto ai multicentrici. I motivi del mancato conseguimento della RC nella totalità dei casi sono da ricondurre alla mortalità/morbilità tossica e/o alla resistenza al trattamento di induzione. Tali evenienze si verificano soprattutto nei pazienti più anziani (> 60 anni), a causa dell'alta incidenza di forme prognosticamente sfavorevoli (vedi oltre), della tossicità ematologica e d'organo in soggetti spesso con patologie associate e in condizioni generali compromesse, della elevata frequenza di complicanze infettive gravi, solo in parte ridotte dall'uso dei fattori di crescita.

Mentre risulta abbastanza agevole valutare l'efficacia di una determinata strategia di induzione nel conseguimento della RC, risulta più difficile identificare con certezza il ruolo specifico dei vari farmaci e delle loro modalità di somministrazione (tempi, dosaggi, frazionamenti, ecc) nelle varie fasi terapeutiche (induzione, consolidamento/intensificazione, mantenimento) per il conseguimento dei migliori risultati. Appare comunque certa l'utilità dell'impiego in induzione delle Antracicline con forti evidenze a favore di dosaggi più elevati (12-14).

Un'ampia recente revisione dei principali studi (>100 pazienti) fornisce una utile sintesi degli attuali risultati nel trattamento della LAL (non B-mature) dell'adulto (3). Vi sono complessivamente considerati oltre 2200 pazienti, con età mediana compresa tra i 25 e i 35 anni, inseriti in 8 studi (9,11,15-20). La terapia ha in comune l'impiego di VCR, steroide e Antracicline (nella maggioranza dei casi DNM), a dosi variabili. L'ASI è compresa in 4/8 studi, il CTX in 5/8. Tutti gli studi si articolano in una terapia di consolidamento complessa, a più farmaci. L'Ara-C figura in tutti gli schemi di consolidamento a dosi standard/intermedie, e in uno studio ad alte dosi. In 4 studi è previsto il MTX, nello studio GIMEMA alla dose di 1g/m<sup>2</sup>. In tutti meno uno (11) la terapia di mantenimento è prolungata. I dati principali emersi da questi studi possono essere così riassunti: percentuali medie di RC attorno al 70% (range 58-88%); durata mediana della RC compresa tra 17 e 29 mesi (in 3 degli 8 studi non è valutabile), *disease free survival* (DFS) compresa tra 17 e 46%; EFS (desunta dai dati di RC e di DFS) (21), e quindi proporzione di pazienti potenzialmente guariti, compresa tra 20 e 39%. L'unico studio senza mantenimento (11) è caratterizzato dai peggiori risultati in termini di DFS e EFS.

L'esperienza del gruppo ematologico veronese nel trattamento delle LAL non B-mature dell'adulto riguarda 156 pazienti consecutivi trattati con due protocolli successivi (Verona ALL/74 e Verona ALL/589) (12,13) con fase di induzione basata sull'impiego di VCR, PRN, DNM e ASI, profilassi delle localizzazioni al SNC (combinazione di RT e MTX intratecale), reinduzioni periodiche con DNM, PRN  $\pm$ CTX e mantenimento per 3 anni con 6-MP e MTX. Le principali differenze tra i due protocolli riguardavano l'incremento della DNM in induzione e l'inserimento di una terapia di intensificazione precoce comprendente VP-16 e alte dosi di Ara-C nello studio più recente. L'incremento della DNM in induzione nello studio ALL/589 derivava dall'osservazione che nello studio precedente i pazienti trattati con dosi più elevate di DNM (dosaggio complessivo in induzione  $>175$  mg/m<sup>2</sup>) avevano una sopravvivenza ed una DFS significativamente migliori (a 120 mesi, 50% vs 23%,  $p < 0.05$ ). Nello studio ALL/589 il dosaggio complessivo di DNM in induzione veniva quindi portato a 270 mg/m<sup>2</sup> (dose mediana effettiva 258 mg/m<sup>2</sup>). In assenza di sostanziali differenze di composizione tra le due serie di pazienti (a parte una maggiore % di LAL-T nel secondo studio) le RC aumentavano dal 79 al 93%, le ricadute sistemiche si riducevano dal 57 al 34% e le ricadute al SNC, pari al 3% nel primo studio, si azzeravano nel secondo. A risultati ormai consolidati (dieci anni dall'inizio dello studio, follow-up mediano di 57 mesi) la durata mediana della RC è di 55 mesi. 33/60 (55%) dei pazienti entrati nello studio sono vivi e liberi da eventi, con un plateau che inizia a 48 mesi. Tali dati confermano l'importanza delle alte dosi di DNM in induzione, sia nel rapido ottenimento della RC (fattore prognostico importante) sia nel ridurre significativamente le ricadute. I dati incoraggianti ottenuti dallo studio Verona ALL/589 hanno suggerito l'opportunità di una sua validazione a livello multicentrico nell'ambito del gruppo GIMEMA. Tale studio (GIMEMA LAL 0496) è attualmente in corso e ha già reclutato più di 300 pazienti. Il periodo di osservazione è ancora troppo breve per trarre delle conclusioni.

L'analisi dei risultati emersi dai vari studi ha evidenziato come i risultati negativi in termini sia di conseguimento di RC ma, soprattutto, di DFS dipendono dalla presenza di alcuni *fattori prognostici negativi*. L'identificazione di tali fattori si è modificata nel tempo con l'uso di trattamenti più efficaci. I principali fattori prognostici considerati oggi sfavorevoli sono costituiti da talune alterazioni citogenetiche [in particolare t(9;22) e t(4;11)], dal fenotipo pre-pre-B (spesso associato a t(4;11) e pro-T, dall'alta conta leucemica alla diagnosi ( $>50.000$  o  $>100.000$  a seconda degli studi), dall'età  $>50$  anni, dalla scarsa o tardiva risposta alla terapia di

induzione, dall'interessamento del SNC, dalla persistenza di malattia residua minima al completamento delle fasi di induzione e consolidamento.

*La traslocazione t(9;22) (Ph'+) (e/o la presenza del corrispettivo gene di fusione bcr/abl) rappresenta il singolo più importante fattore prognostico sfavorevole nelle LAL (22,23). Si riscontra all'incirca nel 25-30 % delle LAL dell'adulto, pressoché esclusivamente nelle forme di derivazione B. Poiché queste ultime costituiscono circa il 70% delle LAL dell'adulto, ne deriva che poco meno della metà delle LAL-B sono Ph+/bcr/abl+. Mentre le percentuali di RC non si differenziano sostanzialmente nelle forme Ph+ rispetto alle Ph-, la durata della RC è breve e la ricaduta è pressoché inevitabile e precoce. I vari trattamenti chemioterapici si sono dimostrati inefficaci nel prevenire le ricadute nei casi Ph+/bcr/abl+. Questi dati scoraggianti giustificano senz'altro approcci terapeutici alternativi di cui il trapianto allogenico di midollo osseo rappresenta una modalità, peraltro ancora non soddisfacente (24).*

*L'età avanzata (>60 anni) rappresenta un altro importante fattore prognostico negativo che connota circa un terzo dei pazienti adulti con LAL. I dati della letteratura sono piuttosto scarsi, perché i pazienti anziani spesso non entrano nei protocolli e prevale un atteggiamento palliativo o rinunciatario, anche a causa del fatto che spesso si tratta di pazienti Ph+. Su 128 pazienti di età superiore a 60 anni riportati complessivamente in 5 studi (3,25-28) trattati con intento curativo le RC erano il 75%, la sopravvivenza mediana era di breve durata (range 1-10 mesi) e compresa tra <10 e 21% la percentuale di pazienti sopravvissuti a 3 anni. Nell'esperienza italiana non si osservavano differenze significative tra un approccio di induzione intensivo e palliativo, né in termini di CR né in termini di sopravvivenza (28).*

La principale causa di fallimento della terapia delle LAL dell'adulto è la *ricaduta*. E' noto infatti che dopo la ricaduta le possibilità di ottenere remissioni e sopravvivenze prolungate sono molto modeste. Una ricaduta si verifica nella metà o più dei pazienti andati in RC, in misura minore nei pazienti trattati con terapie più intensive. La maggioranza delle ricadute avviene entro il primo anno, più raramente dopo i due, ma sono possibili anche ricadute tardive, specialmente nelle forme B. La sede principale di ricaduta è il midollo osseo (>80%). Anche le recidive extramidollari (soprattutto neurologiche e testicolari) preludono comunque alla ricaduta midollare. Sono stati impiegati schemi terapeutici molto eterogenei per il trattamento della ricaduta, con risultati contrastanti. I vari schemi prevedono per lo più l'impiego di Ara-C ad alte dosi associato a MITX o IDA o Epipodofillotossine, o una ripetizione degli schemi iniziali in particolare se la ricaduta è tardiva. Le

percentuali di RC variano, a seconda dei vari studi, tra il 35% e l'75% (3). I risultati a medio termine sono comunque del tutto insoddisfacenti e impongono, specie nei pazienti più giovani, un approccio terapeutico integrato possibilmente imperniato sul trapianto allogenico di midollo osseo.

### **Leucemia Linfoblastica a fenotipo B maturo**

Costituisce <5% delle LAL dell'adulto. E' caratterizzata da anomalie citogenetiche peculiari [t(8;14), talora t(8;22) e t(2;8)], da morfologia FAB L3, da un profilo immunofenotipico da cellule B mature (espressione di Ig di membrana), da elevatissima cinetica proliferativa, da frequente interessamento del SNC alla diagnosi, da importante organomegalia. Un tempo considerata la forma più aggressiva di leucemia e praticamente incurabile è oggi la leucemia acuta dell'adulto dove si ottengono i migliori risultati. Ciò grazie all'applicazione di protocolli chemioterapici del tutto diversi da quelli usati nelle altre forme, derivati dall'esperienza pediatrica, basati sull'impiego di MTX e Ara-C ad alte dosi, alternati a CTX ad alte dosi somministrata in modo frazionato, una articolata e intensiva chemioprolifassi delle localizzazioni al SNC, assenza di terapia di mantenimento. Con tali terapie si ottengono nell'adulto percentuali di RC >80% e guarigione nel 60-70% dei pazienti (2,3,29,30).

### **Prospettive future della chemioterapia**

I risultati degli approcci chemioterapici attuali nelle LAL dell'adulto, nonostante i notevoli progressi rispetto al passato, sono ancora insoddisfacenti. Il contributo al miglioramento dei risultati del trapianto allogenico, ancorché significativo per una minoranza di pazienti, è destinato a rimanere limitato da vari fattori: età e/o condizioni generali del paziente, assenza del donatore, regimi di condizionamento non sempre efficaci nell'eradicare la malattia, morbilità e mortalità ancora elevate della procedura. Il possibile contributo di altre strategie terapeutiche innovative (inibitori delle tirosin-chinasi, modulazione delle Multi-Drug Resistance, immunoterapia con anticorpi monoclonali, ecc) è al momento tutto da verificare. Resta quindi un ampio spazio di miglioramento per l'approccio chemioterapico. Tale miglioramento deriverà verosimilmente da studi multicentrici disegnati per identificare (sulla base di evidenze biologiche, immunofenotipiche e molecolari)

gruppi a rischio diversificato per i quali sviluppare approcci terapeutici (farmaci e loro combinazioni, dosaggi, "timing") dedicati. E' questa l'ottica ispiratrice dello studio biologico centralizzato associato al protocollo GIMEMA LAL 496 (31). Si intravedono diversi spazi futuri di miglioramento per la chemioterapia, tra i quali:

- incremento della "dose-intensity" per terapie di induzione più efficaci;
- migliore utilizzo di farmaci noti, a dosi elevate e in combinazioni ad effetto sinergico;
- identificazione degli spazi di utilizzo di nuovi chemioterapici (ad es Ara-G, DNM liposomiale, ecc);
- migliore impiego dei fattori di crescita e ulteriori miglioramenti delle terapie di supporto;
- nuove strategie per il trattamento delle ricadute;
- maggiore attenzione al problema delle leucemie dell'anziano.

### **Bibliografia**

1. Masera G, Conter V, Rizzari C, Aricò M, Pession A, Paolucci G. AIEOP non-B ALL trials. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 6:101-111,1999
2. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87:495-508,1996
3. Laport GF, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Sem Oncol* 24:70-82,1997
4. Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Sem Hematol* 31:1-15,1994
5. Cuttner J, Mick R, Budman DR, et al. Phase III trial of intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB study. *Leukemia* 5:425-431,1991
6. Weiss M, Maslak P, Feldman E, et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remission in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine and prednisone. *J Clin Oncol* 14:2480-2485,1996

7. Mandelli F, Annino J & GIMEMA study Group. GIMEMA trials for adult (>12 yrs) acute lymphoid leukemia. *Haematologica* 84 (EHA Abstract Book):121,1999
8. Cortes J, O'Brien S, Pierce S, et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia *Blood* 86:2091-2097,1995
9. Mandelli F, Annino L, Vegna ML, et al. GIMEMA ALL 0288: a multicenter study on adult acute lymphoblastic leukemia: preliminary results. *Leukemia* 6:182-185,1992 (suppl 2)
10. Cuttner J, Mick R, Budman DR, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB study. *Leukemia* 5:425-431,1991
11. Cassileth PA, Andersen JW, Bennet JM et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 6:178-181,1992 (suppl 2)
12. Todeschini G, Meneghini V, Pizzolo G, et al. Daunorubicin dosage in induction phase is a major prognostic factor in long term results of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 8:376-381,1994
13. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V, et al. Estimated 6-year event-free-survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 12:144-149,1998
14. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, et al. The use of anthracyclines in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 80:280-291,1995
15. Hoelzer D, Thiel E, Loffler T, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 71:123-131,1988
16. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, et al. treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 73:57-63,1989

17. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 78:2814-2822,1991
18. Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 11:1990-2001,1993
19. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood* 85:2025-2037,1995
20. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimens in adults with standard and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 8:994-1004,1990
21. Preti A, Kantarjian HM. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: present issues and key challenges. *J Clin Oncol* 112:1312-1322,1994
22. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, et al. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 5:196-199,1991
23. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study (8762). *Blood* 80:2983-2990,1992
24. Barret AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 79:3067-3070,1992
25. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexametasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 88:94-100,1994
26. Taylor PA, Reid MM, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Leuk Lymph* 13:373-380,1994
27. Spath-Schwlbbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. *Ann Hematol* 69:291-296,1994

28. Ferrari A, Annino L, Crescenzi S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of two different approaches in 49 patients during a 25-years period. *Leukemia* 9:1643-1647,1995
29. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with LMB pediatric protocols. *Blood* 85:664-674,1995
30. Todeschini G, Tecchio C, Degani D, et al. Eighty-one % event-free survival in advanced Burkitt lymphoma/leukemia: no difference in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. *Ann Oncol* 8 :S37-41, 1997 (Suppl 1)
31. Foà R, Vitale A, Annino L, et al. A centralized biological program for adult ALL. A GIMEMA multicenter study. *Blood* 90 (suppl.):213b,1997