

TERAPIE DI PRIMA LINEA AD ALTE DOSI NELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA DELL'ADULTO

Autori: Tiziano Barbui, Renato Bassan

Indirizzo: Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti, Largo Barozzi 1, 24100 Bergamo.

Definizioni, classe di rischio e strategia di trattamento

Per terapia ad alte dosi (TAD) intendiamo l'impiego di chemio(radio)terapia sistemica a dosaggi tali da causare una aplasia midollare apparentemente irreversibile, per cui si renda necessario un supporto con cellule emopoietiche staminali. Sono quindi esclusi i trattamenti non mieloablativi con singoli farmaci ad alte dosi. A seconda della tipologia di TAD, parleremo di autotrapianto (AUTO) o allotrapianto (ALLO), di MUD ("marrow unrelated donor", se il donatore è non correlato), e di BMT ("bone marrow transplant", trapianto di midollo osseo) oppure BCT ("blood cell transplant", trapianto da sangue periferico con progenitori emopoietici CD34+). La leucemia acuta linfoblastica (LAL) è prognosticamente eterogenea. Si identificano diverse classi di rischio (diverso "event-free survival"/EFS a 3-5 anni dalla remissione completa/RC, a parità di trattamento). La classe di rischio è determinata dalla combinazione di caratteristiche non modificabili e da variabili modificabili legate al trattamento. Con chemioterapia convenzionale/intensiva, i casi ad alto rischio ("HR"=EFS <25%) hanno LAL pro-T, pro-B t(4;11)+ (possibile miglioramento con nuovi protocolli GMALL), t(9;22)+ (in questo caso con EFS vicino a zero), e pre-B con iperleucocitosi ed età avanzata (livelli variabili). Gli altri casi costituiscono le categorie di rischio intermedio (IR=EFS 25-40%) oppure standard (SR=EFS >40% e fino al 60% in alcuni sottogruppi (1). Un esempio di stratificazione prognostica per gruppi di rischio è illustrato nella Figura 1a. Gli stessi pazienti, analizzati in multivariata per le variabili correlate al trattamento, mostrano differenze statisticamente significative per applicazione di TAD (AUTO+ALLO, Figura 1b) e protocolli a forte componente antraciclinica (Figura 1c) (2). L'impiego di TAD può notoriamente associarsi a tossicità severa. I costi di assistenza sono elevati e le aspettative del paziente sono talora disattese da una ricaduta o da un evento letale. A causa del diverso recupero ematologico,

dell'incidenza di complicanze e di malattia da trapianto-contro-ospite ("graft-versus-host disease", GVHD) severa, AUTO-BCT, AUTO-BMT, ALLO-BMT e ALLO-BMT-MUD presentano rischi crescenti, abbastanza elevati negli ultimi due casi (mortalità stimabile intorno al 10-30%). E' chiaro che scelta, modalità e applicazione di TAD devono essere accuratamente predefinite nei diversi gruppi di rischio.

ALLO: studi retrospettivi/fase II

Uno studio retrospettivo IBMTR ha comparato i risultati di EFS dopo chemioterapia (484 pazienti, schema GMALL in 44 centri tedeschi) e ALLO-BMT (234 pazienti, 98 centri IBMTR) (3). I risultati a lungo termine sono stati sovrapponibili, senza differenze significative tra i gruppi di rischio (criteri GMALL): EFS globale con chemioterapia 31% e con ALLO-BMT 33%, a causa della maggiore mortalità da ALLO-BMT (53% contro 5%) e dell'incidenza di recidive nel gruppo chemioterapia (66% contro 30%). Studi su casistiche più limitate (15-116 pazienti) hanno fornito dati di EFS tra 21% e 71% (mediamente 50-60%) (4). Da notare, in molti di questi studi, una età mediana piuttosto bassa ed una certa carenza nei dati relativi alla classe di rischio. Globalmente, l'esperienza retrospettiva indica una possibilità di EFS del 40-60% ed una frequenza di recidiva intorno al 30%, con tendenza al peggioramento dei risultati nei gruppi HR.

AUTO: studi retrospettivi/fase II

Una analisi relativamente recente (5) dell'esperienza EBMTG ha mostrato un EFS del 40-42% (HR/SR) a 8 anni dopo AUTO-BMT. Ma solo il 35% dei 465 casi esaminati aveva età >20 anni. Informazioni utili si ricavano da esperienze istituzionali, in cui AUTO-BMT veniva deliberatamente incluso in schemi chemioterapici ben definiti. Il protocollo di condizionamento è stato generalmente di intensità contenuta rispetto ad un ipotetico standard di riferimento (chemioterapia più "total body irradiation"/TBI), allo scopo di minimizzare la tossicità e ritrattare i pazienti dopo AUTO-BMT. Nel primo di questi studi (6), infatti, si è prevista una fase AUTO-BMT (condizionamento con ciclofosfamide, BCNU, etoposide) seguita da ulteriore chemioterapia, secondo l'idea di ri-sterilizzare il paziente dopo una possibile reinfusione di cellule leucemiche. Per problemi vari (età, tossicità,

ricidiva, stato socioeconomico), solo il 28% dei pazienti ha ricevuto AUTO-BMT, con risultati simili ai casi non autotrapiantati ed EFS globale a lungo termine del 26% (7). Lo studio Royal Marsden Hospital (8,9), ha riportato un EFS del 50% circa in pazienti autotrapiantati (condizionamento con melphalan, più TBI in alcuni casi) e successivamente trattati con mantenimento a basso dosaggio. Poichè tutti i casi hanno eseguito AUTO-BMT, è probabile che la casistica sia stata selezionata positivamente. Nello studio IVAP (10), ancora con chemioterapia aggiuntiva post AUTO-BMT, la proporzione dei pazienti autotrapiantati (condizionamento con BCNU, melphalan, etoposide) è stata del 69% con percentuale di EFS a 5 anni del 36%, senza risultati apprezzabili nei pazienti HR (blasti >25.000/mmc, fenotipo B/T, t(9;22)+), mentre nei casi IR/SR l'applicazione di AUTO-BMT è parsa ridondante. L'esperienza con AUTO-BCT è più limitata. Uno studio di fase II successivo ad IVAP, con mantenimento a basso dosaggio dopo AUTO-BCT (condizionamento con ciclofosfamide, melphalan, etoposide), ha prodotto solo un certo incremento di EFS nella B-LAL/L3, confermando una rapida ripresa dell'emopoiesi (11). Nello studio Royal Marsden Hospital i risultati sono stati molto buoni (condizionamento con melphalan, più TBI in qualche caso). La strategia di questi autori è stata di usare inizialmente AUTO-BCT (con mantenimento) e di riservare la procedura ALLO (nei pazienti con donatore) alla fase di recidiva, ottenendosi un EFS a 3 anni del 65% con una frequenza di recidiva del 35% (12). Tuttavia la casistica è composta da soli 21 casi, nessuno dei quali con qualifica HR per positività t(9;22), remissione tardiva, B-LAL, oppure LAL con interessamento meningeo.

ALLO vs AUTO vs chemioterapia: studi clinici randomizzati

Sono noti i risultati preliminari o definitivi di 5 studi randomizzati prospettici (Tabella 1). In realtà, la randomizzazione ad ALLO-BMT è una assegnazione diretta al trattamento sulla base delle compatibilità HLA/DR ("randomizzazione genetica"). Inoltre i diversi studi non sono tra loro comparabili a causa dei difformi criteri di eleggibilità e degli schemi di trattamento. Un ampio studio collaborativo intergruppo (INT-0132: ECOG-MRC) potrà fornire informazioni di rilievo data la stratificazione per fattori di rischio, la randomizzazione pre-intensificazione (analisi secondo "treatment-intention"), e

l'unificazione di tutti i trattamenti TAD e non TAD (4). Lo studio PV-TO-GE (13) si caratterizza per un basso rateo di attuazione del programma (20 casi sottoposti a TAD); pertanto i risultati sono statisticamente poco affidabili. La conclusione degli autori, basata sulla efficacia di ALLO-BMT in alcuni casi HR, è di riservare tale metodica a questa categoria di rischio. Lo studio BGMT (14) si caratterizza per buona fattibilità (trapiantati 105/120 eleggibili) del programma ALLO (condizionamento con ciclofosfamide e TBI) od AUTO (stesso condizionamento, no "purging" in vitro) e per la netta superiorità del braccio ALLO-BMT ($p < 0.001$). Non è invece possibile ricostruire il rischio di recidiva dopo TAD per le diverse categorie prognostiche. Lo studio FGTAALL risulta il più importante per entità della casistica, follow-up a lungo termine, e analisi per gruppo di rischio (15,16). Il risultato da ALLO-BMT (condizionamento con ciclofosfamide e TBI) è stato lievemente superiore a quello da AUTO-BMT (stesso condizionamento, "purging" in vitro con anticorpi monoclonali anti-B/T oppure mafosfamide) o chemioterapia, ma le differenze tra i due ultimi trattamenti sono minime. L'aggiornamento a 10 anni indica un discreto vantaggio per il braccio ALLO-BMT ($p = 0.04$), con EFS del 37% verso 15% nella categoria HR ($p = 0.01$), ma scarsi effetti nella categoria SR (46% contro 42%). Nel confronto diretto tra AUTO-BMT e chemioterapia, viene confermato un trend non significativo a favore di AUTO-BMT (EFS 31% verso 26%), ma non si identificano sottogruppi sensibili ad AUTO-BMT. Lo studio dimostrerebbe la relativa efficacia di ALLO-BMT nella categoria HR (criteri GMALL), una conclusione notevolmente diversa dallo studio retrospettivo IBMTR precedentemente citato (4). Lo studio West Coast (17) mostra, con un follow-up breve, buoni valori di EFS sia per ALLO-BMT che per il braccio di chemioterapia ciclica intensiva, senza differenze significative. Lo studio PETHEMA (18), ristretto a casi HR anche pediatrici, soffre di un modesto input di pazienti e non evidenzia differenze di rilievo tra ALLO-BMT, AUTO-BMT, e chemioterapia. Da notare il basso rateo di EFS nel gruppo ALLO-BMT, probabilmente in rapporto alla selezione di soli pazienti HR (similmente ai dati FGTAALL).

Problemi rilevanti

1. E' importante la terapia pre TAD ?

Il tipo e l'intensità dei trattamenti pre TAD sono stati estremamente variabili. I risultati dei bracci AUTO-BMT degli studi BGMT e FGTAALL, con fase pre TAD di maggiore intensità nello studio FGTAALL ma identico schema di condizionamento per AUTO, sono stati lievemente migliori nell'ultimo studio. Per confrontare realisticamente i risultati potrebbe essere necessario un monitoraggio della malattia residua minima durante le diverse fasi pre TAD e TAD. In campo AUTO, la presenza di malattia residua midollare al di sopra di una data soglia ha comportato una significativa riduzione della probabilità di EFS (19,20).

2. Vi sono indicazioni relative ad un programma di condizionamento ottimale?

Non è stata notata alcuna differenza importante tra ciclofosfamide-TBI e ciclofosfamide-busulfano, a parte un effetto positivo legato alla TBI nell'AUTO-BMT in fase avanzata (21). L'impiego di dosaggi elevati di TBI potrebbe indurre un miglioramento dei risultati in situazioni HR come LAL t(9;22) (22), in linea con le nozioni di radiobiologia dei linfociti, totalmente inibiti da dosaggi intorno a 15 Gy (23). Bisogna tuttavia ricordare l'esistenza di subset di malattia radioresistenti (24,25). Infatti, se alcune evidenze teoriche e pratiche suggeriscono l'utilità della TBI frazionata con dosi superiori a 12 Gy (13.2-15 Gy), non tutti riportano un miglioramento dei risultati nei subset HR (26). Un modo alternativo di incrementare la forza citoriduttiva dei regimi di condizionamento è l'uso di farmaci diversi dalla ciclofosfamide, il cui potenziale ablativo è scarso. L'uso di etoposide (più TBI 13.2 Gy) si è associato ad un EFS del 65% (pre 1992) e 81% (post 1992) in un gruppo eterogeneo (età 3-56 anni, 24 ALLO in prima RC, 36 ALLO in fase avanzata, 15 ALLO-MUD) di 75 pazienti con LAL t(9;22)+ (22). In un altro studio con ciclofosfamide-etoposide-TBI, la frequenza di EFS a 3 anni per 15 pazienti con LAL t(9;22)+ in prima RC è stata del 46% (27). Questi risultati sembrano superiori a quanto ottenuto con condizionamento tradizionale: EFS 24% nello studio EBMTG (28). L'introduzione di altri farmaci (citarabina, melphalan) ha prodotto risultati interessanti in termini di controllo delle recidive, ma con notevole aumento di tossicità soprattutto in corso di ALLO-BMT (29,30). La fattibilità di questi schemi intensificati potrebbe essere migliore nelle procedure AUTO, gravate da minore tossicità complessiva. Infine, per i pazienti ad alto rischio di tossicità, si potrebbero

sviluppare regimi de-intensificati, associati ad ALLO-BMT/BCT (“mini”-ALLO). Questa tecnica è stata preliminarmente usata in alcuni casi ad altissimo rischio con discreto successo (31).

3. *Esiste un ruolo per la chemioterapia o immunoterapia post TAD ?*

Il contributo terapeutico di un ulteriore trattamento dopo TAD è ignoto. Mentre non si dispone di dati dopo ALLO (si presume che la GVHD cronica eserciti automaticamente un effetto immunoterapico), gli studi di chemioterapia post AUTO (6,8-10,12) non hanno fornito informazioni univoche. L’immunostimolazione con IL-2 dopo AUTO-BMT non ha prodotto alcun beneficio nello studio randomizzato BGMT (14). Poiché l’immunocompetenza dei pazienti con LAL dopo induzione-consolidamento-TAD è molto scarsa, potrebbero essere necessari approcci innovativi di “restoring” e stimolazione (cellule dendritiche, vaccinazione anti-LAL, cellule NK/LAK). In ambito ALLO, va chiarito l’eventuale ruolo di infusioni di linfociti da donatore (“DLI”) dopo trapianto.

4. *Vi sono evidenze cliniche a favore delle procedure di “purging” in vitro?*

L’eliminazione di cellule leucemiche residue dai prodotti per autotrapianto è concettualmente un obiettivo razionale sostenuto da robusti dati preclinici. Ma che ciò sia realmente fattibile e clinicamente utile resta da dimostrare, visto il ruolo determinante della malattia residua in vivo (19,20). La questione ha generato notevoli controversie, con punti di vista diametralmente opposti (32,33). Il “purging” con anticorpi monoclonali consente una deplezione sub-totale delle cellule di linea B o T, con impatto clinico su larga scala in apparenza modesto e comunque non quantificabile (15,16). Metodi più recenti, in grado di negativizzare il segnale di malattia in metodica PCR, sono stati impiegati nella LAL t(9;22)+ (34). I risultati clinici sono stati scarsi, mentre un miglioramento apparente di EFS (con follow-up breve) pare sia possibile solo nei casi divenuti PCR negativi in vivo (35). Il metodo basato sulla mafosfamide ha fornito risultati promettenti in una casistica unicentrica (35 pazienti, EFS 56%), ma l’interpretazione è incerta dato che questi pazienti sono già stati inclusi nello studio nazionale FGTAALL, non è noto il loro profilo di rischio, l’intervallo RC-AUTO è molto variabile (44-523 giorni), e non sono riportati a confronto i dati degli altri centri FGTAALL (36).

5. *La tossicità da ALLO è riducibile senza compromissione dell’effetto GVL ?*

La mortalità da ALLO-BMT è in via di riduzione, e ciò comporta un generale miglioramento dei risultati (22). In uno studio l'incidenza di mortalità è passata dal 35% al 10% nel quinquennio 1992-1997 (37). Ciò grazie al migliore controllo di GVHD acuta e complicanze infettive. Al contempo, si tende a confermare l'impatto prognostico positivo esercitato dalla GVHD cronica (37,38), sotto forma di effetto GVL ("graft-versus-leukemia"). Poiché mortalità e tossicità da GVHD acuta e cronica permangono elevate, sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare questo aspetto senza sacrificare l'effetto GVL. La strada del "mini"-ALLO potrebbe ridurre la tossicità complessiva da TAD (31).

6. Qual'è la fonte ideale del supporto per TAD: BMT o BCT?

Sul piano meramente pratico, la rapidità di ripresa dell'emopoiesi e dell'immunocompetenza garantita dal BCT riduce le complicanze da pancitopenia ed è quindi preferibile al BMT. Tuttavia vi sono aspetti non marginali da considerare: nel caso di ALLO, come caratterizzare e modulare gli effettori della risposta GVHD, certamente presenti in numero enormemente maggiore rispetto al BMT? Nel caso di AUTO, la contaminazione da malattia residua potrebbe essere maggiore rispetto al BMT? Se così, come bilanciare questi rischi con i benefici clinici immediati e come adattare le attuali tecniche di "purgino" al BCT? Alcuni studi hanno documentato una minore o uguale contaminazione residua di malattia nel BCT rispetto a BMT, anche in situazioni HR come LAL t(9;22)+ (39-41).

6. Quali sono le possibilità offerte dai trapianti MUD?

La procedura ALLO-MUD aumenta notevolmente la tossicità e mortalità da trapianto, ma può essere convenientemente offerta ad alcuni pazienti con caratteristiche di rischio elevatissime, come la LAL t(9;22)+. I dati EBMTG recenti riportano una mortalità precoce del 33%, incidenza di recidiva del 26%, ed EFS del 46% (42). I dati NMPD riportano una sopravvivenza del 42% in pazienti HR, sempre con elevata mortalità peritrapiantologica (43). Poiché i risultati sono progressivamente peggiori nelle fasi avanzate di malattia, tale procedura dovrebbe essere considerata molto precocemente nei casi eleggibili (entro 3-6 mesi nella LAL t(9;22)+).

Epicrisi

AUTO.

1. I pazienti sottoposti ad AUTO-BMT/BCT non hanno una prognosi inferiore a quelli trattati con chemioterapia, ma nemmeno dichiaratamente superiore, anche con adozione post-AUTO di ulteriore terapia. Non sono emerse chiare indicazioni al riguardo di specifiche classi prognostiche.

2. Le revisioni periodiche dei registri internazionali ai quali affluiscono i dati di pazienti selezionati e trattati eterogeneamente indicano che alcuni sottogruppi (relativamente alla selezione operata) potrebbero trarne un qualche beneficio, ma ciò si discosta notevolmente dalle esperienze istituzionali in gruppi di pazienti consecutivi non selezionati. E' indispensabile unificare i criteri interpretativi.

3. L'intera problematica del "purgino" in vitro resta da chiarire.

ALLO.

1. Per quanto riguarda l'indicazione ad ALLO-BMT/BCT, il problema è tutt'altro che semplice, poichè alcuni studi riportano nella LAT-T e nella LAL pre-B SR risultati di tipo ALLO-BMT (EFS uguale o superiore al 50%), mentre l'influsso prognostico dovuto ai fattori di rischio non si annulla o si accompagna ad effetti paradossali. Si ricorda l'esperienza FGTAALL (15,16), dove con ALLO-BMT si è ottenuto un discreto vantaggio nella categoria HR ma non in quella SR. Anche per la categoria HR, tuttavia, permangono seri problemi. A titolo esemplificativo, riportiamo le curve di EFS di una casistica prevalentemente HR, con suddivisione per sottotipo di malattia (Figura 2). Nella LAL t(9;22)+ il risultato è del tutto insoddisfacente. L'esperienza del gruppo EBMGT è analoga (28). Negli altri casi, il risultato può essere ritenuto solo modestamente superiore o addirittura sovrapponibile alle migliori prestazioni della chemioterapia standard, tranne che nel caso della LAL pro-B t(4;11)+, dove peraltro i pochi casi condizionano fortemente le conclusioni. E' possibile che la LAL t(4;11)+ sia molto sensibile anche in assenza di GVHD (44).

2. Probabilmente, con le informazioni a nostra disposizione, l'approccio più sensato consiste nel considerare un ALLO-BMT/BCT solo nei casi HR, così definiti dalla esperienza istituzionale o dal protocollo di trattamento in corso. Per quelli a rischio

elevatissimo, come la LAL t(9;22)+, può essere indicata la ricerca di un donatore e l'esecuzione in tempi brevi (3-6 mesi) di un ALLO-MUD.

Nuovi studi

Naturalmente è augurabile che lo studio ECOG-MRC fornisca risposte definitive ad almeno alcune delle principali domande (4). Dati i divari non eccessivi ipotizzabili tra i vari gruppi di trattamento, lo studio dovrà includere una quantità enorme di pazienti, essere di lunga durata, ed assegnare a TAD pazienti con caratteristiche SR, il che può generare qualche problema etico. Altri studi innovativi di fase II potrebbero sviluppare alcuni punti critici. In generale, l'intero campo della immunoterapia/immunomodulazione dopo TAD deve essere rivisitato. L'esperienza più recente ha chiarito che la procedura AUTO-BCT è poco tossica, comporta un rapido recupero clinico-ematologico, ed è applicabile alla gran parte dei pazienti in RC. Estrapolando ed unificando questi concetti, sembrerebbe possibile somministrare TAD con metodo cumulativo, mediante cicli successivi sub-ablativi supportati da BCT ("mini"-AUTO-BCT?). Con alcuni innegabili vantaggi: ricoveri brevi, effetti collaterali limitati, ridotta incidenza di complicanze, incremento della intensità di dose, possibilità di concatenamento di farmaci non crossresistenti. Come esempio di studio innovativo pilota forniamo alcuni dettagli sul programma 08-96 per LAL HR di linea B cellulare. Lo studio si propone di valutare la fattibilità e l'efficacia terapeutica di un programma di breve durata ad alte dosi (blocchi con ciclofosfamide, citarabina, methotrexate), con fase finale AUTO-BCT (condizionamento melphalan e TBI; BCT purificato mediante deplezione immunomagnetica a due stadi, con una sensibilità del rilevamento PCR di 10^{-6}) (45,46). Lo schema è risultato fattibile e può indurre RC prolungata totalmente "off-therapy", con risultati apprezzabili nella LAL t(9;22)- (13 pazienti, 5 recidive). Per la LAL t(9;22)+ (6 pazienti, 5 recidive), è attualmente al vaglio un incremento dell'intensità di trattamento, da conseguirsi con un doppio AUTO-BCT (il primo con busulfano) e con l'aumento della dose di melphalan.

Conclusioni

Sottoporre a TAD un paziente con LAL in prima RC significa affidare quasi irrevocabilmente ad una procedura ad alta intensità e di breve durata le sorti di tale individuo. Le probabilità di cura possono essere elevate, ma l'induzione di tossicità importante è certa, indipendentemente dalla classe di rischio e quindi dalla curabilità con schemi convenzionali. La TAD con supporto ALLO è proponibile a circa il 30% dei pazienti, e ciò limita fortemente l'impatto globale del trattamento nonché la nostra comprensione dei suoi reali effetti terapeutici a lungo termine e nelle diverse classi prognostiche. Per motivi parzialmente sovrapponibili è altrettanto illusorio ritenere che la TAD con AUTO sia esente da critiche e controindicazioni. Ma poichè sia ALLO che AUTO hanno espresso forti potenzialità terapeutiche, la ricerca delle soluzioni ai problemi elencati può fortunatamente continuare.

Ringraziamenti

Hanno partecipato agli studi istituzionali citati (1972-1999): T.A. Lister, A.Z.S. Rohatiner (Londra); E. Di Bona, R. Battista, A. D'Emilio, F. Rodeghiero, E. Dini (Vicenza); E. Pogliani, G. Corneo (Monza); G. Rossi, T. Izzi (Brescia); G. Lambertenghi-Deliliers (Milano); P. Fabris, P. Coser (Bolzano); A. Porcellini, S. Morandi (Cremona); P. Casula, G. Broccia (Cagliari); M. Vespignani, T. Chisesi (Venezia).

Referenze

1. Hoelzer D. In: Freireich et al.'s Medical management of hematological malignant diseases, Marcel Dekker; 1998. pp.19-58.
2. Bassan R, et al. Ann Hematol 1999; 78 (suppl 2): S9 (abstract).
3. Zhang M-J, et al. Ann Intern Med 1995; 123: 428-431.
4. Rowe JM. Leukemia 1997; 11 (suppl 4):S12-S14.
5. Labopin M, Gorin NC. Leukemia 1992; 6 (suppl 4): 95-99.
6. Kantarajian HM, et al. J Clin Oncol 1990; 8: 994-1004.
7. Kantarjian H, et al. Blood 1995; 86 (Suppl. 1): 173a (abstract).
8. Tiley C, et al. Bone Marrow Transplant 1993; 12: 449-455.

9. Powles R, et al. Bone Marrow Transplant 1995; 16: 241-247.
10. Bassan R, et al. Br J Haematol 1999; 104: 755-762.
11. Lerede T, et al. Haematologica 1996; 81: 442-449.
12. Singhal S, et al. Blood 1997; 90 (Suppl 1): 235a (abstract).
13. Bernasconi C, et al. Leukemia 1992; 6 (suppl 2): 204-208.
14. Attal M, et al. Blood 1995; 86: 1619-28.
15. Fièrè D, et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1990-2001.
16. Fièrè D. Ann Hematol 1999; 78 (suppl 2): S8 (abstract).
17. Forman SJ, et al. Blood 1995; 86 (suppl 1): 616a (abstract).
18. Ribera JM, et al. Bone Marrow Transplant 1999; 23 (suppl 1): S8 (abstract).
19. Uckun FM, et al. New Engl J Med 1993; 329: 1296-1301.
20. Miller CB, et al. Blood 1991; 78: 1125-1131.
21. Ringden O, et al. Br J Haematol 1996; 93: 637-645.
22. Snyder DS, et al. Ann Hematol 1999; 78 (suppl2): S9 (abstract).
23. Shank B. In: Forman et al.'s, Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publications, 1994. p. 96-113.
24. Uckun FM, Song CW. Blood 1993; 81: 1323-1332.
25. Uckun FM, et al. Blood 1991; 78: 2945-2955.
26. Arnold R, et al. Blood 1996; 88 (suppl 1): 614a (abstract).
27. Kröger, et al. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 1029-1033.
28. Laporte M, et al. Bone Marrow Transplant 1998; 21 (Suppl. 1): S12 (abstract).
29. Weyman C, et al. Bone Marrow Transplant 1993; 11: 43-50.
30. Deconinck E, et al. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 731-735.
31. Deane M, et al. Bone Marrow Transplant 1998; 22:1137-1143.
32. Gilmore MJM, et al. Bone Marrow Transplant 1991; 8: 19-26.
33. Janossy G, et al. Leukemia 1998; 2: 485-495.
34. Martin H, et al. In: Hiddeman et al.'s Acute Leukemias VII, Springer-Verlag, 1998. pp. 771-778.
35. Stryckmans P, et al. Blood 1998; 90 (Suppl. 1): 183a (abstract).
36. Laporte JP, et al. Blood 1994; 84: 3810-3818.

37. Zikos P, et al. *Haematologica* 1998; 83: 896-903.
38. Copelan EA, et al. *J Clin Oncol* 1992; 10: 237-242.
39. Nagafuji K, et al. *Br J Haematol* 1993; 85: 578-583.
40. van Rhee F, et al. *Leukemia* 1995; 9: 329-335.
41. Seriu T, et al. *Leukemia* 1995; 9: 615-623.
42. Finke J, et al. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23 (suppl 1): S14 (abstract).
43. Cornelissen JJ, et al. *Blood* 1998; 92 (suppl 1): 144a (abstract).
44. D'Sa, et al. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 695-696.
45. Bassan R, et al. *Ann Hematol* 1999; 78 (suppl 2): S38 (abstract).
46. Rambaldi A, et al. *Blood* 1998; 91: 2189-2196.

Tabella 1. Risultati principali degli studi randomizzati TAD nella LAL dell'adulto in prima RC.

Studio	N. casi	Random	N. randomizzati, N. trattati	EFS randomizzati, EFS trattati (a ≥ 3 anni)
PV-TO-GE	96	ALLO vs AUTO vs CHEMIO	16 vs 14 vs 15, 11 vs 9 vs 15	48% vs 45% vs 38%, 65% vs NR
BGMT	135	ALLO vs AUTO	43 vs 77, 41 vs 64	68% vs 26%, 71% vs 30%
FGTAALL	572	ALLO vs AUTO vs CHEMIO	116 vs 95 vs 96 98 vs 63 vs 96	44% vs 39% vs 32%, 47% vs 51% vs 32%
West Coast	117	ALLO vs CHEMIO	39 vs 66, 37 vs 66	NR, 66% vs 55% (a 2 anni)
PETHEMA	118	ALLO vs AUTO vs CHEMIO	42 vs 25 vs 24, NR	32% vs 42% vs 24%, NR

NR, non riportato

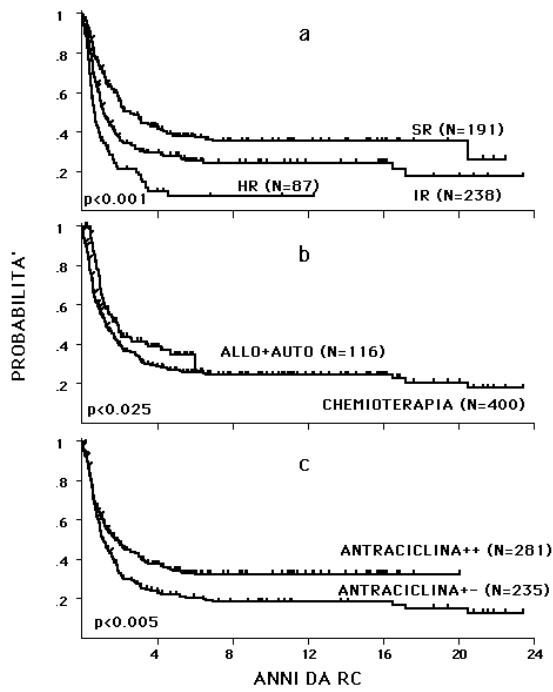


Figura 1.

a. EFS secondo stratificazione prognostica in 516 pazienti adulti con LAL in prima RC (fattori di rischio: $t(9;22)+$, età > 35 anni, blasti > 25.000/mm³). SR, nessun fattore di rischio noto; IR, 1 fattore di rischio; HR, 2-3 fattori di rischio.

b. EFS secondo applicazione procedure TAD.

c. EFS secondo intensità del trattamento antraciclino durante consolidamento precoce

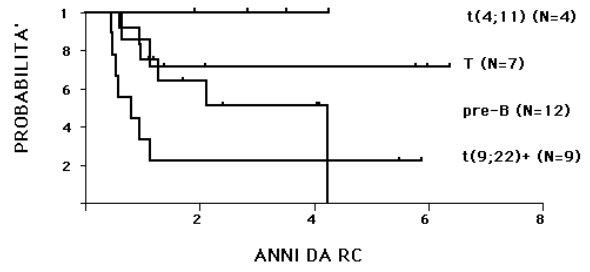


Figura 2.

Esperienza istituzionale con ALLO-BMT/BCT nella LAL dell'adulto in prima RC

