

MIELODISPLASIE AD ALTO RISCHIO E LEUCEMIE ACUTE

Mandelli Franco, Latagliata Roberto.

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università “La Sapienza” di Roma.

INTRODUZIONE

Il progressivo invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali ha determinato un aumento consistente dell'incidenza di molte patologie dell'anziano¹. Questo fenomeno è particolarmente evidente anche per le Leucemie Mieloidi Acute (LAM) e le Sindromi Mielodisplastiche (SMD), affezioni entrambe comuni soprattutto in soggetti di età > 60 anni.

L'interesse di molti ricercatori si è concentrato negli ultimi anni su queste patologie emergenti, portando ad importanti nuove acquisizioni dal punto di vista biologico ma non a sostanziali miglioramenti della prognosi. A tutt'oggi infatti, le terapie disponibili nei pazienti più giovani (polichemioterapie intensive seguite da procedure trapiantologiche di tipo autologo od allogenico)² non sono quasi mai proponibili a pazienti anziani per l'elevata tossicità: d'altro canto, i trattamenti concepiti specificamente per i pazienti anziani (polichemioterapie a dosaggi ridotti senza procedure trapiantologiche successive, agenti differenzianti, basse dosi di chemioterapici) hanno modificato solo marginalmente la storia naturale di queste patologie³⁻⁴.

Nel presente lavoro verranno discussi i dati attualmente disponibili sulle LAM e le SMD ad alto rischio, con particolare riferimento alle peculiarità biologiche di queste patologie nell'anziano, ai criteri di selezione per le diverse opzioni terapeutiche ed ai risultati ottenuti.

CARATTERISTICHE DEL “PAZIENTE ANZIANO”

Il paziente anziano, indipendentemente dalla malattia ematologica da cui è affetto, presenta delle caratteristiche fisiologiche legate all'invecchiamento. E' stata dimostrata con l'età (soprattutto dopo i 70 anni) una progressiva riduzione dell'attività clonogenica delle cellule staminali normali, con passaggio dall'emopoiesi policlonale dei giovani ad un'emopoiesi oligoclonale: questo reperto, senza conseguenze in condizioni normali, può spiegare la prolungata citopenia post-chemioterapia che si osserva negli anziani¹¹. Inoltre molte funzioni organiche, in particolare l'emuntorio renale e la reattività immunologica, subiscono dai 70 - 75 anni in poi un calo fisiologico che si manifesta clinicamente solo in condizioni di stress per l'organismo (ad esempio in corso di aplasia post-chemioterapia)¹².

Negli anziani con problemi ematologici, inoltre, spesso coesistono altre patologie d'organo che condizionano la scelta terapeutica: più di un terzo dei pazienti con SMD o LAM di età > 60 anni è affetto da cardiopatie, da problemi respiratori cronici o da epatopatie più o meno gravi¹³.

Considerando globalmente i dati sopra riportati, sembra opportuno mantenere il limite dei 60 anni utilizzato in letteratura per definire il paziente “anziano”. Tuttavia, una ulteriore suddivisione fra i pazienti di età inferiore e superiore ai 70 anni potrà in futuro risultare utile, poichè in questi ultimi il peso dei fattori legati all’invecchiamento è molto più evidente e condiziona notevolmente la scelta del programma terapeutico.

Sarebbe molto importante, anche se non facile, valutare il paziente anziano tenendo conto dell’età biologica piuttosto di quella anagrafica.

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLE LAM E DELLE SMD AD ALTO RISCHIO NELL’ANZIANO

Le LAM dell’anziano non presentano aspetti morfologici peculiari rispetto ai giovani, ma se ne discostano per alcune caratteristiche cliniche e biologiche. Dal punto di vista clinico, infatti, è maggiore l’incidenza di LAM secondarie a SMD ed è presente una quota di pazienti (10%) con LAM “oligoblastiche” o “smouldering”; queste ultime, di eccezionale riscontro nei giovani, sono caratterizzate da una blastosi midollare < 40%, da una citopenia con pochi blasti nel sangue periferico e da un decorso clinico relativamente meno aggressivo⁵.

Le peculiarità biologiche delle LAM negli anziani sono importanti perchè permettono di spiegare almeno in parte la minore responsività alle chemioterapie intensive di queste forme rispetto ai pazienti giovani. Tre differenze principali vanno segnalate:

1) la trasformazione leucemica colpisce un precursore più immaturo (più frequentemente CD34+) rispetto ai giovani, con un coinvolgimento più esteso della proliferazione e differenziazione. Come conseguenza, spesso anche gli eritrociti e le piastrine del paziente appartengono al clone leucemico, mentre nei giovani sono prodotti dalle cellule staminali normali residue⁶. Si spiega così l’alta incidenza negli anziani di “remissioni clonali” con elevato rischio di recidiva, in cui le cellule ematiche apparentemente normali derivano dal clone leucemico.

2) le alterazioni cariotipiche più frequenti nelle LAM dell’anziano sono caratterizzate da perdita di materiale genetico ed appartengono al gruppo “a cattiva prognosi” (del 5q-/monosomia 5, del 7-/monosomia 7, alterazioni cariotipiche complesse). Viceversa, sono estremamente rare (< 2%) le traslocazioni cromosomiche bilanciate [t(8,21), inv(16), t(15,17)], associate ad una buona prognosi, che sono più frequenti nei pazienti giovani⁷.

3) l’espressione della P-glicoproteina (P-gp), codificata dal gene della resistenza pleiotropica (MDR) e legata alla resistenza in vitro ed in vivo a numerosi farmaci antileucemici di corrente impiego nel trattamento delle LAM, è più frequente nei pazienti anziani rispetto ai giovani⁸.

Per quanto concerne le SMD ad alto rischio, il problema centrale è una loro corretta definizione che le distingua dalle SMD a basso rischio, caratterizzate da un decorso cronico con scarsa tendenza all’evoluzione leucemica. In sintonia con la classificazione FAB, rientrerebbero nella definizione di alto rischio le SMD con blastosi midollare > 10%: tuttavia

esistono anche altri parametri biologici e clinici (alterazioni cariotipiche, citopenie) il cui valore prognostico è ampiamente dimostrato. Allo stato attuale pertanto, sembra opportuno basare la definizione di SMD ad alto rischio su una valutazione multiparametrica, come quella proposta negli ultimi anni da numerosi sistemi a punteggio (o scoring systems). Fra questi il più adeguato sembra essere l'International Prognostic Scoring System (IPSS)⁹, elaborato da un gruppo cooperativo internazionale su una vasta casistica e successivamente validato, che prende in considerazione la blastosi midollare, le alterazioni cariotipiche ed il numero di citopenie periferiche. In base a tale sistema classificativo, le SMD ad alto rischio sono quelle con un punteggio superiore ad 1.

Così definite, le SMD ad alto rischio sono un gruppo relativamente omogeneo, caratterizzato da una percentuale > 70 - 80% dei casi di evoluzione in LAM nel corso della loro storia naturale ed una sopravvivenza mediana inferiore all'anno. Possono pertanto considerarsi a tutti gli effetti strettamente legate alle LAM dell'anziano, con le quali condividono le principali caratteristiche clinico-biologiche (pancitopenia periferica, target leucemico indifferenziato, prevalenza di alterazioni cariotipiche a cattiva prognosi)¹⁰.

CRITERI DI SELEZIONE PER LA SCELTA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE ANZIANO

Vi è un accordo generale sulla necessità di selezionare accuratamente i pazienti anziani con LAM o SMD ad alto rischio, per un loro corretto inserimento nell'approccio terapeutico più adatto. Nonostante i notevoli progressi sugli aspetti biologici di queste malattie e sul loro significato prognostico, la selezione è ancora oggi legata soprattutto alla valutazione clinica del paziente. La maggior parte degli autori prende in considerazione i seguenti criteri di esclusione dalle chemioterapie intensive:

- Età > 75 o 80 anni
- Performance Status (PS) > 3 secondo la classificazione WHO (ma in alcuni studi vengono esclusi anche i pazienti con PS = 3)
- Presenza di cardiopatie sintomatiche, nefropatie o epatopatie (tuttavia i valori di creatinina, GPT e bilirubina utilizzati per escludere i pazienti sono spesso diversi nei vari studi)
- Pazienti affetti da LAM con pregressa fase mielodisplastica > 6 mesi (solo in alcuni studi).

CHEMIOTERAPIA INTENSIVA

Chemioterapia intensiva nelle LAM

Le percentuali di inclusione in schemi di terapia intensiva dei pazienti anziani affetti da LAM variano nei diversi Centri dal 39% al 72% (Tab.1): questa ampia variabilità dipende soprattutto dai criteri di selezione impiegati e dalla impossibilità di valutare il numero totale dei pazienti.

TAB.1**PERCENTUALE DI PAZIENTI ANZIANI TRATTATI INTENSIVAMENTE**

OSPEDALE/AREA GEOGRAFICA	PERIODO DI TEMPO	PAZ. TRATTATI INTENSIVAMENTE (%)
Ematologia "La Sapienza"- Roma	1980 - 1986	29/74 (39.2%)
Ospedale S. Matteo-Pavia	1980 - 1988	52/103 (50%)
Ospedale Hotel-Dieu-Parigi	1980 - 1989	108/235 (45.9%)
Ospedali Cardarelli e Cervello Napoli e Palermo	Non riportato	72/100 (72%)
Ospedale S. Bartolomew-Londra	1978 - 1986	88/115 (77%)
Ospedale S. Eugenio-Roma	1987 - 1993	92/159 (57.8%)
Inghilterra del Nord	1988 - 1991	82/200 (41%)

La chemioterapia intensiva di induzione nelle LAM degli anziani si basa sugli stessi farmaci correntemente impiegati nei pazienti giovani. Con l'associazione standard Citosina-Arabinoside (Ara-C) + Daunorubicina (DNR) (schema 3 + /) è stato possibile ottenere negli anni'80 una Remissione Completa (RC) nel 30-52% dei pazienti, a fronte di percentuali di resistenza e di decessi in induzione variabili rispettivamente dal 15 al 41% e dal 22 al 54% (Tab.2)¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷.

TAB.2**SCHEDULA "3 + 7" : RISULTATI**

	ETA' MEDIA NA	N. PTS	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIAN A (mesi)	OS MEDIAN A (mesi)
Reiffers (1980)	69	19	10 (52.6%)	3 (16%)	6 (31.4%)	NR	7.5
Rai (1981)	69	22	10 (45%)	6 (27.5%)	6 (27.5%)	NR	NR
Yates (1982)	> 60	68	21 (31%)	10 (15%)	37 (54%)	12	NR
Arlin (1990)	> 60	51	19 (37%)	21 (41%)	11 (22%)	7.5	2

Per migliorare questi risultati sono stati compiuti numerosi tentativi, schematicamente divisibili in 4 gruppi:

1) Variazioni del dosaggio dei farmaci. La riduzione del dosaggio della DNR da 45mg/m² a 30mg/m² ha dato risultati contrastanti: 2 studi randomizzati degli anni'80 mettevano in evidenza una superiorità significativa della dose ridotta verso la dose standard di DNR¹⁶⁻¹⁸, mentre un recentissimo studio tedesco ha riportato percentuali di RC significativamente migliori usando un dosaggio di DNR di 60mg/m² nei confronti di 30mg/m²(Tab.3)¹⁹. Una possibile spiegazione

di queste osservazioni apparentemente contraddittorie è nel miglioramento della terapia di supporto osservato negli ultimi 15 anni, con conseguente riduzione dei decessi in induzione; bisogna comunque sempre tenere presente la diversa selezione dei pazienti da trattare.

TAB.3
DOSI ATTENUATE DI DNR VS STANDARD: RISULTATI

	ETA' MEDIA NA	N. PTS	SCHEMA DI TRATTAMENTO	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Yates (1982)	> 60	73	3 + 7 (DNR 30mg/m ²)	34 (47%)	9 (12%)	30 (41%)	12	NR
		68	3 + 7 (DNR 45mg/m ²)	21 (31%)	10 (15%)	37 (54%)	12	NR
Kahn (1984)	> 70	20	DAT Attenuato	6 (30%)	9 (45%)	5 (25%)	NR	5
		20	DAT Standard	5 (25%)	3 (15%)	12 (60%)	NR	1
Buchner (1997)	66	170	TAD (DNR 60mg/m ²)	88 (52%)	48 (28%)	34 (20%)	NR	NR
		170	TAD (DNR 30mg/m ²)	76 (45%)	41 (24%)	53 (31%)	NR	NR

L'impiego delle alte dosi di Ara-C (HiDAC) (2-3 g/m²) da sole od in associazione si è rivelato estremamente tossico negli anziani, soprattutto a livello neurologico, senza un sostanziale aumento delle RC (Tab.4)²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³.

TAB.4
HiDAC: RISULTATI

	ETA' MEDIA NA	N. PTS	SCHEMA DI TRATTAMENTO	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Preisler (1987)	> 70	23	HiDAC 2-3 g/m ² twice for 6 days	10 (43%)	2 (9%)	11 (48%)	9.2	2.8
Lazarus (1989)	66	21	HiDAC (3 g/m ² twice for 4-5 days)+ DNR	9 (42.8%)	5 (23.8%)	7 (33.4%)	9	6
Petti (1989)	61	125	HiDAC (3 g/m ² twice for 2-3 days)+ ASNasi	43 (34.4%)	50 (40%)	32 (25.6%)	9	5
Feldman (1997)	70	53	HiDAC (3 g/m ² for 5 days)+ Mitox	27 (51%)	15 (28%)	11 (21%)	6	8

2) Impiego di nuovi agenti intercalanti. L'Idarubicina (IDA) ed il Mitoxantrone (Mitox) sono stati confrontati alla DNR in numerosi studi negli ultimi 15 anni.

Nonostante alcune promettenti osservazioni iniziali in studi-pilota non randomizzati, cinque studi randomizzati di gruppi cooperativi non hanno messo in evidenza differenze significative in termini di RC, sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza globale (OS) (Tab.5)¹⁷⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷.

TAB.5
STUDI DI FASE III: IDA/MITOX VERSUS DNR

	ETA' MEDIA NA	N. PTS	TERAPIA DI INDUZIONE	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Arlin (1990)	> 60	48 51	Mitox+Ara C DNR+Ara C	22 (46%)	15 (32%)	11 (22%)	10	3.3
				19 (37%)	21 (41%)	11 (22%)	8	2
Mandelli (1991)	62	124 125	IDA+AraC DNR+Ara C	50 (40.3%)	27 (21.7%)	47 (37.9%)	10	3
				49 (38.2%)	49 (39.2%)	27 (21.6%)	9.5	5.5
Wiernik (1992)	> 60	38 45	IDA+AraC DNR+Ara C	19 (50%)	NR	NR	NR	3.4
				20 (44%)	NR	NR	NR	3.2
Reiffers (1996)	>55<75	112 108	IDA+AraC DNR+Ara C	76 (67.9%)	13 (11.6%)	23 (20.5%)	14	10.5
				66 (61.1%)	26 (24%)	16 (14.9%)	11	9
Lowenberg (1998)	68	247 242	Mitox+Ara C DNR+Ara C	115 (46.6%)	80 (30.2%)	52 (21.1%)	9	10
				92 (38%)	114 (47.1%)	36 (14.9%)	9	9

3) Aggiunta di un terzo farmaco all'associazione standard. La 6-Thioguanina (6-TG) è stata generalmente impiegata con la DNR e l'Ara-C nello schema DAT (o TAD): tuttavia, in diversi studi non randomizzati (Tab.6)²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹ ed in uno studio randomizzato³², non si sono osservate differenze significative nei confronti dei risultati ottenuti con l'associazione standard 3+7.

TAB.6
SCHEMI DAT/TAD: RISULTATI

	ETA' MEDIA NA	N. PTS	SCHEMA DI TRATTAMENTO	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Foon (1981)	> 60	33	3 + 7 + 7	25 (76%)	NR	NR	14	22
Rees (1986)	> 60	305	1 + 5 + 5	146(49.5%)	NR	NR	12.5	8
Johnson (1996)	> 60	61	3 + 7 + 7	38 (62%)	14 (23%)	9 (15%)	NR	< 12
Rees (1996)	> 60	167	3 + 10 + 10	80 (48%)	33 (20%)	54 (32%)	NR	7

L'impiego dell'Etoposide (VP-16) come terzo farmaco è più recente: i risultati preliminari di uno studio cooperativo dell'EORTC riportano una percentuale interessante di RC (61%), senza tuttavia miglioramenti della DFS e dell'OS³³.

4) Impiego dei Fattori di Crescita (GF). L'avvento in terapia dei GF alla fine degli anni '80 ha creato nuove speranze di poter migliorare i deludenti risultati della chemioterapia intensiva negli anziani. I meccanismi d'azione dei GF che si intendeva sfruttare erano due:

a) accorciamento della durata della neutropenia post-chemioterapia con riduzione delle complicanze infettive correlate (somministrazione dei GF dopo la chemioterapia);

b) aumento della sensibilità delle cellule leucemiche alla chemioterapia mediante "reclutamento" nel ciclo cellulare delle sottopopolazioni blastiche quiescenti (somministrazione dei GF precedente e contemporanea alla chemioterapia).

Sulla base dei numerosi studi randomizzati disponibili con l'impiego del Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) o del Granulocyte CSF (G-CSF) si possono trarre le seguenti conclusioni (Tab.7)³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹:

- in tutti gli studi la neutropenia è stata di più breve durata nei pazienti sottoposti al GF, ma il numero di infezioni e la percentuale di morti in induzione sono risultati identici (ad eccezione dello studio della Rowe);

- la percentuale di RC è stata la stessa in tutti gli studi (ad eccezione dello studio di Dombret, in cui è risultata significativamente superiore soprattutto nei pazienti con cariotipo sfavorevole);

- la DFS e l'OS sono risultate uguali in tutti gli studi, ad eccezione degli studi di Rowe e di Witz (ma in quest'ultimo solo nei pazienti di età < 65 anni).

Pertanto, non sembra esserci attualmente una chiara indicazione per l'impiego dei GF nella terapia delle LAM dell'anziano, se non in particolari sottogruppi di pazienti.

TAB.7
CHEMIOTERAPIA + FATTORI DI CRESCITA: RISULTATI

	ETA' MEDIA NA	N. PT S	SCHEMA DI TERAPIA	GF	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Rowe (1995)	64	11 7	3 + 7 (DNR 60mg)	GM- CSF Placebo	36 (60%) 25 (44%)	NR NR	NR NR	8.5 9.6	<u>10.6</u> 4.8
Stone (1995)	69	38 8	3 + 7 (DNR 45mg)	GM- CSF Placebo	99 (51%) 106 (54%)	42 (22%) 44 (23%)	52 (27%) 45 (23%)	8.2 10.4	9.4 9.4
Lowenbe rg (1997)	68	31 8	3 + 7 (DNR 30mg)	GM- CSF Placebo	88 (56%) 89 (55%)	47 (30%) 51 (32%)	22 (14%) 21 (13%)	< 12 < 12	10 9.8
Witz (1998)	66	24 0	IDA+AraC (IDA 8mg)	GM- CSF Placebo	69 (63%) 74	21 (19%) 29	20 (18%) 19	<u>23</u> 11	<u>39% at</u> <u>2yrs</u> 27% at

					(60%)	(24%)	(16%)		2yrs
Dombret (1995)	71	17 3	4 + 7 (DNR 45mg)	G-CSF Placebo	62 (70%) 430 (47%)	13 (15%) 28 (33%)	13 (15%) 17 (20%)	6 5	9 8
Godwin (1998)	68	21 1	3 + 7 (DNR 45mg)	G-CSF Placebo	43 (41%) 52 (50%)	NR NR	NR NR	8 9	6 9

Una volta ottenuta la RC, nei pazienti anziani c'è il problema di quale sia la terapia post-remissionale ottimale. I numerosi approcci impiegati negli ultimi 20 anni (mantenimento, consolidamento, intensificazione con le HiDAC) hanno dato risultati insoddisfacenti, con DFS ed OS mediane generalmente inferiori ad 1 anno: un recente studio randomizzato ha dimostrato che negli anziani la DFS non è influenzata dal dosaggio dell'Ara-C nella terapia post-remissionale⁴⁰. Nel tentativo di migliorare questi risultati, è stato proposto l'impiego dell'autotrapianto da cellule staminali periferiche, ma i primi risultati disponibili indicano che solo pochissimi pazienti possono essere trattati con tale procedura, sia per una raccolta inadeguata di cellule che per la tossicità delle precedenti chemioterapie³³.

Chemioterapia intensiva nelle SMD ad alto rischio

Nei pazienti anziani affetti da SMD ad alto rischio, le percentuali di inclusione in schemi di terapia intensiva sono inferiori (< 15%) rispetto alle LAM dell'anziano per almeno 3 motivi: a) età mediana più elevata rispetto ai pazienti affetti da LAM (> 70 anni verso 64 anni), b) tendenza da parte di molti medici ad aspettare un'eventuale evoluzione della SMD in LAM prima di iniziare uno schema di terapia intensiva, c) considerare le SMD ad alto rischio (e le LAM evolute da SMD) come patologie più refrattarie alla chemioterapia rispetto alle LAM "de novo".

La valutazione dei risultati terapeutici è resa difficile da 2 ordini di motivi:

1) a differenza delle LAM dell'anziano, non esistono studi di chemioterapia intensiva nelle SMD ad alto rischio condotti specificamente in pazienti anziani, ed i dati relativi ai pazienti > 60 anni vanno estrapolati;

2) le casistiche comprendono il più delle volte sia pazienti in fase displastica che pazienti già evoluti in LAM.

Dall'esame degli studi più recenti (Tab.8)⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴ si possono trarre alcune considerazioni generali:

- anche nelle SMD ad alto rischio l'età > 60 anni è un fattore prognostico sfavorevole;

- mentre le percentuali di RC sono simili a quelle delle LAM dell'anziano, la DFS e l'OS sono inferiori (generalmente < 6-8 mesi).

TAB.8**CHEMIOTERAPIA INTENSIVA NELLE SMD AD ALTO RISCHIO: RISULTATI**

	ETA' MEDIA NA	N. PT S	SCHEMA DI TRATTAMENTO	RC (%)	RES (%)	DI (%)	DFS MEDIA NA (mesi)	OS MEDIA NA (mesi)
Estey (1995)	> 60	47	IDA+AraC Fluda+AraC+ /-G-CSF	27 (57%)	NR	NR	6	5
Economopoulos (1996)	> 60	18	IDA+AraC + GM-CSF	9 (50%)	8	1	8	12.5
Invernizzi (1997)	>65	10	IDA+AraC	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	NR	5
Estey (1999)	65	62	Fluda+IDA+ AraC +/-G-CSF+/- ATRA	32 (51%)	NR	NR	9	7

CHEMIOTERAPIE AD AGGRESSIVITA' INTERMEDIA

Molti pazienti anziani, non essendo elegibili per una chemioterapia intensiva a causa dell'età o di patologie associate di media gravità, sono stati trattati con chemioterapie ad aggressività intermedia, con la finalità comunque di ottenere una RC.

In tale ambito, sono stati impiegati 3 diversi approcci: a) basse dosi di AraC (LoDAC); b) monochemioterapie; c) associazione di farmaci antitumorali per os.

Il ruolo delle LoDAC, impiegate ampiamente negli anni'80 per un loro presunto meccanismo differenziale, è stato molto ridimensionato negli ultimi anni, sia nelle LAM che nelle SMD ad alto rischio: ampi studi hanno infatti messo in evidenza un'elevata tossicità da prolungata fase aplastica, con basse percentuali di risposte (< 25-30%) ed una sopravvivenza mediana < 6 mesi⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷. Nelle SMD ad alto rischio, sono stati condotti 2 studi randomizzati sull'associazione LoDAC + GM-CSF o IL-3⁴⁸⁻⁴⁹: non è stata però dimostrata alcuna efficacia aggiuntiva di queste citochine rispetto alle LoDAC da sole. In questo ambito resta da valutare l'associazione LoDAC + ATRA, che in alcuni piccoli studi su pazienti anziani affetti da LAM ha mostrato promettenti risultati⁵⁰.

L'IDA per os è stata impiegata sia da sola che in associazione ad altri farmaci in schemi ambulatoriali. I risultati nelle LAM dell'anziano sono incoraggianti, ed uno studio randomizzato ha mostrato la superiorità di uno schema orale comprendente l'IDA nei confronti dello schema TAD⁵¹: tuttavia l'IDA per os ha comunque una tossicità elevata con aplasia prolungata e con la necessità di ospedalizzazione in quasi tutti i pazienti, rientrando perciò più propriamente fra gli approcci intensivi. Anche nelle SMD ad alto rischio l'IDA per os ha messo in evidenza una efficacia solo ad alte dosi⁵² con elevata tossicità, mentre a basso dosaggio è risultata inefficace⁵³.

L'azacitidina⁵⁴⁻⁵⁵, il melphalan⁵⁶ e l'alfa-interferone⁵⁷ sono stati impiegati prevalentemente in pazienti anziani con SMD ad alto rischio con discrete percentuali di risposta (intorno al 40% dei pazienti trattati): tuttavia si tratta di studi con un numero ridotto di pazienti (< 50) che necessitano di trovar conferma in più ampie casistiche.

TERAPIA DI SUPPORTO E PALLIATIVA

Questo approccio terapeutico è riservato alle seguenti categorie di pazienti anziani:

- pazienti affetti da LAM o da SMD ad alto rischio non elegibili ad altri approcci terapeutici per condizioni cliniche particolarmente scadute (PS > 2) o gravi patologie associate: la sopravvivenza mediana in questi casi è generalmente < 4 mesi.
- pazienti affetti da LAM oligoblastiche o SMD ad alto rischio senza gravi citopenie periferiche: in questi casi la terapia di supporto può garantire una discreta sopravvivenza mediana (> 6 mesi - 1 anno) e deve essere una scelta obbligata perchè vantaggiosa.

La terapia di supporto e palliativa ha in ogni caso come obiettivo principale una buona qualità di vita. Purtroppo non sono disponibili studi specificamente rivolti a questo approccio, se non marginalmente: perciò non vi è un preciso accordo su molti aspetti importanti (quando iniziare una chemioterapia palliativa, quali sono i farmaci più efficaci, secondo quale schema e quanto a lungo devono essere somministrati, quale può essere il ruolo di un'assistenza domiciliare). D'altro canto, con il progressivo invecchiamento della popolazione e l'insorgenza sempre più frequente di LAM e SMD in pazienti molto anziani (> 80 anni), nei quali è quasi sempre opportuna una terapia di supporto e contenimento⁵⁸⁻⁵⁹, sarà richiesto un maggiore approfondimento con studi clinici controllati di questo approccio terapeutico.

PROSPETTIVE FUTURE: L'INSEGNAMENTO DELLA LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA

Alle soglie del nuovo millennio è un dato di fatto che le LAM e le SMD ad alto rischio degli anziani sono patologie ancora incurabili. Tuttavia, è possibile delineare alcune direzioni future:

- nelle forme in cui si sono comprese le alterazioni molecolari ed il meccanismo della trasformazione neoplastica, è stato possibile cambiare radicalmente la prognosi anche negli anziani. E' il caso della Leucemia Acuta Promielocitica (LAP), in cui è stato possibile clonare il gene ibrido PML/RARα prodotto dalla traslocazione t(15,17) e trattare questi pazienti con l'acido all-trans retinoico (ATRA), primo esempio nelle LAM di terapia mirata su una lesione molecolare specifica. Con l'ATRA in associazione alla chemioterapia è possibile ottenere la RC in > 90% dei casi ed una DFS > 60% a 5 anni nei pazienti giovani; tali risultati, anche se un po' inferiori, sono stati ottenuti anche nei rari pazienti di età > 60 anni, annullando quasi completamente il significato

prognostico sfavorevole dell'età che esiste nelle altre forme di LAM⁶⁰. Il primo obiettivo nel prossimo futuro è perciò una migliore comprensione dei meccanismi di trasformazione neoplastica nelle LAM e nelle SMD, per avere nuovi target a cui mirare con terapie specifiche.

- la chemioterapia intensiva dà risultati più o meno favorevoli in base alle caratteristiche biologiche dei pazienti (alterazioni cariotipiche, espressione della P-gp), indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente all'esordio⁸. Il secondo obiettivo è perciò il passaggio da una selezione clinica ad una selezione biologica dei pazienti elegibili.

- vi sono alcuni nuovi promettenti approcci terapeutici ancora in fase di valutazione clinica: l'anticorpo monoclonale anti-CD33 (nelle LAM e nelle SMD ad alto rischio), l'amifostine (nelle SMD ad alto rischio) ed i revertanti della P-gp (in entrambe le patologie). Il terzo obiettivo è l'esatta comprensione del ruolo di questi nuovi approcci.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Paccaud F, Sidoti Pinto C, Marazzi A, Mili J. Age at death and rectangularisation of the survival curve:trends in Switzerland,1969-1994. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:412-5.
- 2) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. The EORTC and the GIMEMA Leukemia Cooperative Groups. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1995; 332:217-23.
- 3) Saba HI. Myelodysplastic syndromes in the elderly: the role of growth factors in management. *Leuk Res* 1996;20:203-19.
- 4) Latagliata R, Petti MC, Mandelli F. Acute myeloid leukemia in the elderly: "per aspera ad astra". *Leuk Res* 1999;:1-11.
- 5) Nagai K, Kohno T, Chen XY, et al. Diagnostic criteria for hypocellular acute leukemia: a clinical entity distinct from overt acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1996; 20:563-74.
- 6) Fialkow PJ, Singer JF, Raskind WH, et al. Clonal development, stem-cell differentiation and clinical remission in acute nonlymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 1987; 317:468-73.
- 7) Swansbury GJ, Lawler SD, Alimena G, et al. Long-term survival in acute myelogenous leukemia: a second follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 73:1-7.
- 8) Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A SWOG study. *Blood* 1997;89:3323-9.
- 9) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1998;91:1100.
- 10) Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1649-60.
- 11) Champion KM, Gilbert JG, Asimakopoulos FA, Hinshelwood S, Green AR. Clonal haemopoiesis in normal elderly women: implications for the

- myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1997; 97:920-6.
- 12) Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986;80:435-42.
 - 13) Tamburrini LR, Di Monte M, Geromella R, Ponte E, Cherubini M. The aging heart and its pathology. An epidemiological study of 229 cases based on a clinical and radiological classification. *Minerva Med* 1989; 80:1275-82.
 - 14) Reiffers J, Raynal F, Broustet A. Acute myeloblastic leukemia in elderly patients. Treatment and prognostic factors. *Cancer* 1980; 45:2816-20.
 - 15) Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1981; 58:1203-12.
 - 16) Yates J, Glidewell O, Wiernik P, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60:454-62.
 - 17) Arlin Z, Case Jr DC, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4:177-83.
 - 18) Kahn SB, Begg CB, Mazza JJ, et al. Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1984; 2:865-70.
 - 19) Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. Daunorubicin 60 instead of 30 mg/sqm improves response and survival in elderly patients with AML. *Blood* 1997; 90 (Suppl 1):583a.
 - 20) Preisler HD, Raza A, Barcos M, et al. High-dose cytosine arabinoside as the initial treatment of poor-risk patients with acute nonlymphocytic leukemia: a Leukemia Intergroup study. *J Clin Oncol* 1987; 5:75-82.
 - 21) Lazarus HM, Vogler WR, Burns CP, Winton EF. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as primary therapy in elderly patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1989; 63:1055-9.
 - 22) Petti MC, Mandelli F, Avvisati G, et al. High-dose ARA-C (HiDAC) plus asparaginase in elderly patients with acute non-lymphocytic leukemia: a pilot multicentric study by the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol* 1989; 42:24-31.
 - 23) Feldman E, Seiter K, Damon L, et al. A randomized trial of high- vs standard-dose mitoxantrone with cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1997; 11:485-9.
 - 24) Mandelli F, Petti MC, Ardia A, et al. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukemia. *Eur J Cancer* 1991; 27:750-5.
 - 25) Wiernik PH, Banks PLC, Case Jr DC, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79:313-9.
 - 26) Reiffers J, Huguët F, Stoppa AM, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996; 10:389-95.
 - 27) Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy. The value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic

factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the LCG of the EORTC and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon group randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998; 16:872-81.

28) Foon KA, Zighelboim J, Yale C, Gale RP. Intensive chemotherapy is the treatment of choice for elderly patients with acute myelogenous leukemia. *Blood* 1981; 58:467-70.

29) Rees JKH, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FGJ. Principal results of the Medical Research Council's 8th Acute Myeloid Leukemia trial. *Lancet* 1986; 1236-41.

30) Johnson PRE, Ryder WDJ, Liu Yin JA. Validation of a model to predict survival in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 90:954-6.

31) Rees JKH, Gray RG, Wheatley K. Dose intensification in acute myeloid leukemia: greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical Research Council's AML9 study. *Br J Haematol* 1996; 94:89-98.

32) Preisler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of 3 remission induction regimens and 2 postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1987; 69:1441-9.

33) Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, et al. Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1999;13:843-9.

34) Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the ECOG (E1490). *Blood* 86:457-62, 1995.

35) Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1995; 332:1671-7.

36) Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia (AML): final report of AML-11. *Blood* 1997; 90:2952-61.

37) Witz F, Sadoun A, Perrin MC, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Blood* 1998; 91:2722-30.

38) Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1995; 332:1678-83.

39) Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a SWOG study. *Blood* 1998; 91:3607-15.

40) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 331:896-903.

- 41) Estey EH, Kantajian HM, O'Brien S, et al. High remission rate, short remission duration in patients with RAEB and RAEBt given acute myelogenous leukemia (AML)-type chemotherapy in combination with granulocyte-CSF (G-CSF). *Cytokines Mol Ther* 1995;1:21-8.
- 42) Economopoulos T, Papageorgiou E, Stathakis N, et al. Treatment of high risk myelodysplastic syndromes with idarubicin and cytosine arabinoside supported by GM-CSF. *Leuk Res* 1996;20:385-90.
- 43) Invernizzi R, Pecci A, Rossi G, et al. Idarubicin and cytosine arabinoside in the induction and maintenance therapy of high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997;82:660-3.
- 44) Estey EH, Thall PF, Pierce S, et al. Randomized phase II study of fludarabine+cytosine arabinoside+idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- G-CSF in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999;93:2478-84.
- 45) Cheson BD, Simon R. Low-dose ara-C in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: a review of 20 years' experience. *Semin Oncol* 1987;14 (suppl 1):126-33.
- 46) Hellstrom-Lindberg E, Robert KH, Gahrton G, et al. A predictive model for the clinical response to LoDAC: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukemia. *Br J Haematol* 1992;81:503-11.
- 47) Detourmignies L, Wattel E, Lai JL, Bauters F, Fenaux P. Is there still a role for low-dose cytosine arabinoside in de novo acute myeloid leukemia in the elderly? A report on 77 cases. *Ann Hematol* 1993; 66:235-40.
- 48) Gerhartz HH, Marcus R, Delmar A, et al. A randomized phase II study of LoDAC plus rhGM-CSF in myelodysplastic syndromes (MDS) with high risk of developing leukemia. *Leukemia* 1994;8:16-23.
- 49) Gerhartz HH, Walther J, Neuwirtova R, et al. Randomized 3-armed phase III study of IL-3 or GM-CSF as an adjuvant to LD-AraC for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 1996;88(Suppl.1):580a.
- 50)
- 51) Ruutu T, Almqvist A, Hallman H, et al. Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine and idarubicin (ETI) in elderly patients: a randomized comparison with 5-days TAD. *Leukemia* 1994; 8:11-5.
- 52) Johnson E, Parapia LA. Successful oral chemotherapy with idarubicin in refractory anemia with excess blasts. *Eur J Haematol* 1987;39:278-81.
- 53) Greenberg BR, Reynolds RD, Charron CB, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with oral idarubicin. *Cancer* 1993;71:1989-92.
- 54) Petti MC, Mandelli F, Zagonel V, et al. Pilot study of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in the treatment of poor prognosis acute myelogenous leukemia patients: preliminary results. *Leukemia* 1993; 7 (Suppl.1):36-41.
- 55) Wijermans PW, Krulder JWM, Huijgens PC, Neve P. Continuous infusion of low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1997;11(Suppl.1):19-23.
- 56) Omoto E, Deguchi S, Takaba S, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996;10:609-14.

- 57) Petti MC, Latagliata R, Avvisati A, et al. Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes with lymphoblastoid alpha interferon. *Br J Haematol* 1996;95:364-7.
- 58) DeLima M, Ghaddar H, Pierce S, Estey E. Treatment of newly diagnosed acute myelogenous leukemia in patients aged 80 years or above. *Br J Haematol* 1996; 93:89-95.
- 59) Ferrara F, Annunziata M, Copia C, Magrin S, Mele G, Mirto S. Therapeutic options and treatment results for patients over 75 years of age with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998; 83:126-31.
- 60) Latagliata R, Avvisati G, Lo Coco F, et al. The role of all-trans-retinoic acid (ATRA) treatment in newly-diagnosed acute promyelocytic leukemia patients aged > 60 years. *Ann Oncol* 1997; 8:1273-5.