

REGIONE DEL VENETO



ULSS7  
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40  
36061 Bassano del Grappa (VI)  
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 2395 DEL 23/12/2022

DELIBERAZIONE  
del

## ***DIRETTORE GENERALE***

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT " STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO/PROSPETTICO PER VALUTARE LE CARATTERISTICHE CLINICO BIOLOGICHE E L'OUTCOME DI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA AFFERENTI AI CENTRI DI EMATOLOGIA ADERENTI ALLA RETE EMATOLOGICA VENETA "

IL DIRETTORE GENERALE  
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA  
dott. Carlo Bramezza

*Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.*

Proponente: UOC AFFARI GENERALI  
Anno Proposta: 2022    Numero Proposta: 2673/22

*Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare f.to Cristiano Galizian*

---

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 30/03/2022, ns. prot. 28823, il dr. Renato Bassan, Direttore dell'U.O.C. di Ematologia dell'Azienda ULSS3 Serenissima e Responsabile Commissione (LA) ha inviato la documentazione e richiesto l'autorizzazione alla conduzione dello studio clinico “*Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da leucemia acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta*”:

#### SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	<i>“Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da leucemia acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta”</i>
Protocollo	REV-AL01
Strutture interessate	U.O.C Oncoematologia del P.O. Bassano
Sperimentatori Principali	dr. Eros Di Bona – Direttore dell'U.O.C. Oncoematologia del P.O. Bassano
Co sperimentatori	dr.ssa Anna Artuso dr.ssa Stefania Fortuna

	Dirigenti medici dell'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Bassano
Promotore	Rete Ematologica Veneta e Azienda ULSS 3 Serenissima U.O.C. Ematologia Direttore - dr. Renato Bassan – Responsabile della Commissione Leucemie Acute della Rete Ematologica Veneta

- il dr. Eros Di Bona ha richiesto con nota prot 28823 del 30/03/2022 la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio in questione.

Tenuto conto che:

- il Coordinatore del N.R.C. Aziendale in data 23/08/2022, ha verificato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06/09/2022, ns. prot. 80179 del 14/09/2022 ha espresso parere favorevole all'unanimità in ordine alla conduzione dello studio di cui sopra;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, retrospettivo/prospettico con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche e gli outcomes dei pazienti affetti da leucemia acuta (LA ) trattati all'interno della Rete Ematologica Veneta ( 11 Centri di Ematologia di I e II livello);
- la durata prevista per la parte prospettica è di 10 anni di arruolamento e 5 anni di follow up per singolo paziente arruolato ( totale pazienti arruolati 6/ anno);
- la durata prevista invece per la parte retrospettiva comprende pazienti con diagnosi di Leucemia Acuta diagnosticata tra il 2016 e il 2021, con follow up previsto per singolo paziente di 5 anni dalla diagnosi;
- per l'esecuzione dello studio non sono previsti costi aggiuntivi a carico dell'Azienda;
- non sono previsti compensi per gli sperimentatori.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo studio no profit dal titolo "*Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da leucemia acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta*" presso l'U.O.C. Oncoematologia del P.O. Bassano, sotto la Responsabilità del dr. Eros di Bona, Direttore della struttura citata

#### IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;

- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

#### DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 06/09/2022 ha espresso parere favorevole alla conduzione dello studio *“Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l’outcome di pazienti affetti da leucemia acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta”* come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità del dr. Eros Di Bona, Direttore dell’U.O.C. Oncoematologia del P.O. Bassano;
3. di dare atto che il dr. Eros Di Bona e i Co-sperimentatori dr.ssa Anna Artuso, e la dr.ssa Stefania Fortuna, dirigenti medici della struttura citata, sono autorizzati a svolgere l’attività di ricerca al di fuori dell’attività istituzionale;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP) e che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
5. di precisare che dall’esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all’Azienda ULSS7;
6. di dare atto che ai sensi dell’art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
  - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l’interruzione anticipata di uno studio, con l’indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti
  - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio ( monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se prevista
7. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell’art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all’albo del sito istituzionale dell’Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.





Coordinatore Tecnico Scientifico:  
Prof. Gianpietro Semenzato

SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA, FORMAZIONE, RICERCA

---

*Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da Leucemia Acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta*

## **STUDIO REV-AL01**

Data 08/11/2021      Versione finale #1.0

Questo protocollo di studio è stato scritto e sarà condotto nel rispetto della dichiarazione di Helsinki, delle *Good Clinical Practices* e delle normative nazionali applicabili.

## **Responsabilità dello Studio**

Promotore dello Studio	Dr. Renato Bassan
Responsabile Scientifico dello Studio	Dr.ssa C. Gurrieri
Coordinatore dello Studio	Dr. M. Leoncin
Centro Coordinatore	U.O.C. Ematologia, Azienda ULSS3 Serenissima, Ospedale Dell'Angelo, Mestre-Venezia
Progettazione e Gestione dello Studio:	Dipartimento di Medicina, Ematologia e Immunologia Clinica Università degli studi di Padova
Responsabile Commissione LA	Dr. Renato Bassan
Coordinatore Rete Ematologica Veneta	Prof. Gianpietro Semenzato

**Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da Leucemia Acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta**

Questo protocollo è stato approvato dalla Commissione Leucemie Acute (LA)  
della Rete Ematologica Veneta (REV).

Le seguenti firme documentano tale approvazione.

\_\_\_\_\_  
Dr.ssa Carmela Gurrieri  
Responsabile Scientifico dello studio

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Dr. Matteo Leoncin  
Coordinatore dello studio

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Dr. Renato Bassan  
Responsabile commissione LA

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Prof. Gianpietro Semenzato  
Coordinatore della REV

\_\_\_\_\_  
data

**DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE**

Dichiaro di aver letto il protocollo, incluse le appendici, e confermo che esso contiene tutti i dettagli necessari per me ed il mio staff per la conduzione di tale studio. Condurrò lo studio come di seguito riportato e mi impegnerò a completarlo entro i termini indicati.

A tutto il personale sotto la mia supervisione, fornirò copia del protocollo e accesso a tutte le informazioni per lo studio. Discuterò questo materiale con loro per assicurarmi che essi siano pienamente informati su questo studio retrospettivo.

\_\_\_\_\_  
Sperimentatore principale, nome in stampatello

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Numero del centro

## Indice

<b>1. SINOSSI</b> .....	pag.	5
<b>2. INTRODUZIONE</b> .....	pag.	6
2.1 La Leucemia Mieloide Acuta ed il suo trattamento.....	pag.	6
2.2 La Leucemia Linfoblastica Acuta ed il suo trattamento.....	pag.	8
2.3 Razionale.....	pag.	10
<b>3. OBIETTIVI</b> .....	pag.	10
3.1 Obiettivo primario.....	pag.	10
3.2 Obiettivo secondario.....	pag.	10
<b>4. CRITERI DI SELEZIONE</b> .....	pag.	10
4.1 Criteri di inclusione.....	pag.	10
4.2 Criteri di esclusione.....	pag.	11
<b>5. DISEGNO DELLO STUDIO</b> .....	pag.	11
5.1 Finalità primaria dello studio.....	pag.	11
5.2 Finalità secondarie.....	pag.	11
5.3 Valutazione del rischio e dei benefici.....	pag.	11
<b>6. PROCEDURE DELLO STUDIO</b> .....	pag.	11
6.1 Procedure di autorizzazione della sperimentazione.....	pag.	11
6.2 Moduli e procedure per la raccolta dei dati.....	pag.	12
6.3 Rinuncia del soggetto.....	pag.	12
6.4 Controllo di qualità.....	pag.	13
<b>7. CRITERI DI VALUTAZIONE</b> .....	pag.	13
7.1 Valutazione della risposta.....	pag.	13
7.2 Valutazione della tossicità.....	pag.	13
7.3 Analisi del tempo allo sviluppo di un evento.....	pag.	13
<b>8. CONSIDERAZIONI ETICHE</b> .....	pag.	13
8.1 Protezione del paziente.....	pag.	13
8.2 Identificazione dei pazienti.....	pag.	14
8.3 Consenso informato.....	pag.	14
<b>9. RESPONSABILITA' AMMINISTRATIVE</b> .....	pag.	14
<b>10. ASSICURAZIONE PER LO STUDIO</b> .....	pag.	15
<b>11. POLITICHE DI PUBBLICAZIONE</b> .....	pag.	15
<b>12. BIBLIOGRAFIA</b> .....	pag.	16
<b>ALLEGATO A: CRITERI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA DELLA LA</b> .....	pag.	17
<b>ALLEGATO B: CRITERI CTCAE</b> .....	pag.	18
<b>ALLEGATO C: SCALA ECOG</b> .....	pag.	18

## 1 SINOSI

### ***Studio osservazionale retrospettivo/prospettico per valutare le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da Leucemia Acuta afferenti ai Centri di Ematologia aderenti alla Rete Ematologica Veneta***

**Tipo di studio:** osservazionale retrospettivo/prospettico

#### **Obiettivi:**

##### **Obiettivo primario**

L'obiettivo primario di questo studio è di valutare l'incidenza e l'outcome dei pazienti affetti Leucemia Acuta (LA) nella Regione Veneto

##### **Obiettivi secondari**

- Caratteristiche cliniche e biologiche al basale dei pazienti trattati nell'ambito della rete ematologica veneta
- Tipo di trattamento di prima linea ed eventuale tossicità
- Tipo di trattamento di seconda linea ed eventuale tossicità
- Tasso di pazienti avviati a trapianto di midollo allogenico
- Tasso e qualità delle risposte: tasso di risposta globale, ORR e risposta completa, CR alla terapia di prima linea.
- Tasso e qualità delle risposte: tasso di risposta globale, ORR e risposta completa, CR alla terapia di seconda/terza linea.
- Overall Survival (OS).
- Outcome (risposta, casi di resistenza, casi di progressione della malattia, PFS, TTNT, OS) correlati alle caratteristiche cliniche e biologiche.

##### **Disegno dello studio**

Questo è uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche e gli outcomes di pazienti affetti da Leucemia Acuta (LA) trattati all'interno della Rete Ematologica Veneta. Per la parte retrospettiva verranno raccolti i dati relativi ai pazienti con diagnosi di LA a partire dal 2016 che possano essere oggetto di analisi mirate promosse dalla Commissione Leucemie Acute della Rete Ematologica Veneta. Per la parte prospettica verranno inseriti tutti i pazienti con nuova diagnosi di LA che saranno osservati per almeno 60 mesi dall'inizio del trattamento.

##### **Criteri di inclusione:**

- Pazienti con LA in trattamento presso le strutture ematologiche della Regione Veneto con diagnosi a partire dal 2016;
- Pazienti con LA di nuova diagnosi che afferiscono alle strutture ematologiche della Regione Veneto;
- Consenso informato scritto che indichi che il paziente abbia compreso l'obiettivo dello studio e che sia d'accordo a dare completo accesso ai suoi dati clinici.

##### **Criteri di esclusione:**

- non previsti;

- la contemporanea partecipazione ad altro studio clinico osservazionale non costituisce criterio di esclusione, se non espressamente previsto da tale altro studio.

### Tempo per l'inserimento dei dati

3 mesi dalla diagnosi nel caso di nuove diagnosi

## 2 INTRODUZIONE

### 2.1 La Leucemia Mieloide Acuta ed il suo trattamento

Le leucemie acute mieloidi (LMA) sono un gruppo di malattie neoplastiche ad esordio improvviso e decorso aggressivo che originano da un'alterata proliferazione e differenziazione della cellula staminale ematopoietica e delle linee cellulari derivanti.

Sono neoplasie non frequenti con una incidenza in Europa di circa 3,8 casi ogni 100.000 abitanti per anno. Esse rappresentano circa il 30% di tutte le forme leucemiche e sono tipiche soprattutto dell'individuo adulto-anziano, aumentando il tasso d'incidenza con l'età dell'individuo: da 1,7 casi ogni 100.000 per anno nei soggetti con età inferiore ai 65 anni, a 16 casi ogni 100.000 per anno nei soggetti con età superiore ai 65 anni. A parità di età è più frequente negli uomini rispetto alle donne (4,4/100.000/anno vs 3/100.000/anno).

Secondo i criteri del gruppo cooperativo **FAB** (French-American-British), la classificazione delle LAM era esclusivamente basata sulla morfologia, sui livelli di differenziazione tra differenti linee cellulari e sul grado di maturazione (Bennett JM et al, 1985). Successivamente, i criteri **WHO 2008** hanno incorporato ed integrato la morfologia, la citogenetica e la biologia molecolare nel tentativo di elaborare una classificazione universalmente applicabile e prognosticamente valida (Vardiman JW et al, 2009). Nel 2016 la **classificazione WHO** esistente è stata revisionata con l'integrazione dei più recenti dati genetici e prognostici (Arber DA et al, 2016, Tabella I).

**Tabella I Classificazione WHO 2016 delle leucemie mieloidi acute**

Myeloid neoplasms with germ line predisposition (see Table 2)	
AML and related neoplasms	AML and related neoplasms (cont'd)
AML with recurrent genetic abnormalities	Acute myelomonocytic leukemia
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Acute monoblastic/monocytic leukemia
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	Pure erythroid leukemia#
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i>	Acute megakaryoblastic leukemia
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL T3-KMT2A†</i>	Acute basophilic leukemia
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	Acute panmyelosis with myelofibrosis
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i>	Myeloid sarcoma
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1‡</i>	Myeloid proliferations related to Down syndrome
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>	Transient abnormal myelopoiesis
AML with mutated <i>NPM1§</i>	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i>	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
AML with myelodysplasia-related changes	Acute undifferentiated leukemia
Therapy-related myeloid neoplasms¶	MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i>
AML, NOS	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
AML with minimal differentiation	MPAL, B/myeloid, NOS
AML without maturation	MPAL, T/myeloid, NOS
AML with maturation	

Le recenti raccomandazioni di ELN (European Leukemia Network, 2017), sulla base della revisione della letteratura più recente e sul consensus degli esperti, suggeriscono una suddivisione prognostica dei pazienti con LAM in tre gruppi in accordo con le caratteristiche citogenetiche e molecolari alla diagnosi (Tabella II).

**Tabella II Stratificazione genetica del rischio nelle LMA secondo ELN 2017**

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low†</sup> Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high†</sup> Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low†</sup> (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A‡</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high†</sup> Mutated <i>RUNX1¶</i> Mutated <i>ASXL1¶</i> Mutated <i>TP53#</i>

I protocolli di trattamento prevedono una chemioterapia di induzione seguita da una chemioterapia di consolidamento. Il regime standard per la terapia di induzione prevede 3 giorni di antraciclina (daunorubicina almeno 60 mg/m<sup>2</sup>, idarubicina 10-12 mg/m<sup>2</sup>, o mitoxantrone 10-12 mg/m<sup>2</sup>) e 7 giorni di citarabina (100-200 mg/m<sup>2</sup>) in infusione endovenosa continua. Con questo regime, chiamato “3+7” la CR è raggiunta nel 60-80% degli adulti tra 18 e 60 anni.

La terapia di consolidamento viene invece diversificata in base alla categoria di rischio ovvero da 2 a 4 cicli di citarabina ad alte dosi nei rischi favorevoli e trapianto di midollo allogenico nei rischi sfavorevoli. Nei pazienti a rischio intermedio possono essere prese in considerazione entrambe le opzioni.

Il trapianto allogenico è la strategia di consolidamento associata alla minore frequenza di ricadute. Questo effetto è attribuibile sia alla chemioterapia ad alte dosi prevista dai regimi standard di condizionamento che al potente effetto *graft-versus-leukemia* (GVL). Tuttavia i benefici del trapianto allogenico sono limitati dall'elevata mortalità legata al trattamento e meta-analisi di *trial* clinici hanno dimostrato un vantaggio in termini di OS nei pazienti con LMA a rischio intermedio o alto.

Nei pazienti refrattari o recidivati i regimi di chemioterapia di salvataggio più comunemente usati prevedono l'utilizzo di fludarabina, citarabina ad alte dosi ed antracicline quali idarubicina o mitoxantrone

Nei pazienti anziani o comunque non candidabili a trapianto possono essere prese in considerazione terapie con agenti demetilanti (azacitidina o decitabina), citarabina a basse dosi o esclusiva terapia di supporto trasfusionale eventualmente associata ad idrossiurea.

## 2.2 La Leucemia/Linfoma Linfoblastica Acuta ed il suo trattamento

La Leucemia/Linfoma Linfoblastica Acuta (LLA) è una neoplasia ematologica aggressiva, ad esordio improvviso, causata da una incontrollata proliferazione e un mancato differenziamento di precursori linfoidi B o T. Tale patologia può assumere la forma di Leucemia o di Linfoma a seconda della percentuale di coinvolgimento midollare di malattia; mentre la linea linfoide B o T è determinata dalle caratteristiche immunofenotipiche delle cellule patologiche.

La LLA è un tumore emopoietico raro, in Italia si registrano circa 1,6 casi ogni 100.000 maschi e 1,2 casi ogni 100.000 femmine, cioè circa 450 nuovi casi ogni anno tra gli uomini e 320 tra le donne (dati aggiornati a Novembre 2017). Tuttavia la LLA è la neoplasia più frequente nel bambino (25% dei tumori in età pediatrica), con un picco di incidenza a tra 1 e 4 anni di età (circa 6 casi ogni 100.000 bambini) e una successiva riduzione progressiva con l'adolescenza e l'età adulta. Un secondo picco di incidenza è presente nell'età avanzata (circa 3 casi ogni 100.000 persone negli over 75).

Nel 2016 la **classificazione WHO** esistente è stata revisionata con l'integrazione dei più recenti dati genetici e prognostici (Arber DA et al, 2016, Tabella III).

La diagnosi e la classificazione della LLA si basano su di una procedura "multistep" che comprende l'analisi della morfologia, della citochimica, dell'immunofenotipo, della citogenetica classica e della genetica molecolare, e, quando necessario, del riarrangiamento dei geni delle Ig e del TCR per la valutazione della risposta alla terapia nel monitoraggio della Malattia Minima Residua (*Minimal Residual Disease, MRD*), fondamentale nei pazienti candidabili a chemioterapia intensiva poiché correla direttamente con la sopravvivenza libera da malattia.

L'integrazione tra queste diverse metodiche consente non solo un corretto inquadramento clinico-biologico della leucemia, ma anche una adeguata stratificazione prognostica (identificazione di fasce di rischio) e guida anche nelle scelte terapeutiche vista (Tabella IV).

### Tabella III Classificazione WHO 2016 delle leucemie/linfomi linfoblastiche acute

<b>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like</i>
<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21</i>
<b>T-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b>
<i>Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia</i>
<i>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>

### Tabella IV Fattori di Rischio per le LLA secondo ESMO 2016

*N.B. I fattori di rischio riportati identificano i casi ad alto rischio; i casi senza alcun fattore di rischio sono definiti a rischio standard. L'esatta definizione della categoria di rischio può variare nei diversi protocolli clinici.*

Risk factors	Risk subsets (notes)	Recommendations
Patient-related		
- Age (years)	- >40/55/65	Mandatory
- Performance status (ECOG score)	- >1	Highly recommended
Disease-related		
- WBC ( $\times 10^9/l$ )	- >30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)	Mandatory
- Immunophenotype (B-T-subsets)	- Pro-B/early and mature-T	Mandatory
- Cytogenetics (karyotype)	- Ph+/t(4;11)+/other adverse	Mandatory
- Genetics	- BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A/ Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	Mandatory Recommended for new clinical trials
- Miscellaneous	- Central nervous system involvement	Mandatory
Response dynamics		
- corticosteroid sensitivity (blast count after pre-phase)	- Poor prednisone response ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Recommended
- early blast cell response (BM morphology)	- Day 8-15 blasts $\geq 5\%$	Recommended
- time to CR (no. of courses)	- >1 cycle (late CR)	Mandatory
- MRD (molecular/LAIP)	- MRD+ (post-induction)	Mandatory

Il trattamento di LLA è tipicamente diviso in più fasi: prefase steroidea, induzione, consolidamento, mantenimento e profilassi SNC. La prefase steroidea di una settimana, presente in tutti i protocolli pediatrici e dell'adulto, permette un debulking della malattia e di completare l'inquadramento diagnostico-prognostico, indispensabile per inquadrare tutti i casi di LLA Ph+ che giovano di un trattamento personalizzato; la fase di induzione ha lo scopo di ottenere una remissione completa morfologica in poche settimane; infine i cicli di consolidamento e una lunga terapia di mantenimento servono a limitare i rischi di recidiva di malattia. E' fondamentale attuare una profilassi SNC durante tutte le fasi di terapia, attraverso rachicentesi medicate e cicli di chemioterapia con methotrexate e citarabina-arabinoside ad alte dosi.

Gli attuali protocolli clinici, nel caso di malattia ad alto rischio o di persistenza di MRD positività, prevedono una ulteriore intensificazione (o il passaggio ad una terapia di seconda linea) e l'indicazione al trapianto allogenico.

Nei pazienti pediatrici il progressivo miglioramento dei protocolli sequenziali ha portato ad ottenere tassi di guarigione prossimi al 90%, nella gran parte dei casi senza necessità di ricorrere al trapianto allogenico, che in prima linea viene riservato solo ai pazienti ad altissimo rischio di recidiva. Inoltre il perfezionamento dei regimi chemio e radioterapici ha portato ad una netta riduzione delle complicanze tardive legate alla terapia, importantissimo per una popolazione che presenta una lunga aspettativa di vita.

Malgrado il miglioramento dei protocolli terapeutici, i successi nel trattamento delle LLA Ph+ e l'introduzione di nuovi farmaci molto efficaci nella terapia delle recidive la cura della LLA nell'adulto con più di 40 anni rappresenta un *unmet clinical need*. Infatti gli schemi di derivazione pediatrica attuali presentano consentono nelle LLA-B Ph- frequenze di RC del 90% e sopravvivenza a 5 anni superiore 50% soggetti con età massima di 65 anni. Ciò è causato dall'aumentata incidenza di mutazioni con significato prognostico sfavorevole e dalla ridotta tolleranza dei pazienti adulti a regimi polichemioterapici intensivi.

I regimi polichemioterapici che sono stati affinati per la terapia delle LLA nell'adulto prevedono l'alternanza sequenziale di steroide, vincristina, antracicline, metotrexate, citarabina arabinoside, 6-mercaptopurina e, più recentemente, asparaginasi.

Negli ultimi 20 anni è radicalmente cambiato il panorama terapeutico delle LLA Ph+, storicamente considerate un sottogruppo a prognosi infausta. Tali forme infatti presentano un'intrinseca chemioresistenza ma rispondono ottimamente agli inibitori delle tirosin-chinasi (*tyrosin kinase inhibitor*, TKI) che ha permesso la messa a punto di protocolli quasi completamente *chemo-free* che garantiscono una discreta PFS ed OS a fronte di effetti collaterali ridotti, con

eccellenti risultati soprattutto nel paziente anziano. L'efficacia dei TKI ha modificato il paradigma della gestione delle LLA Ph+ a tal punto da creare un dibattito circa l'opportunità dell'indicazione trapiantologica in prima linea nei pazienti giovani candidabili a tale procedura.

La durata mediana della sopravvivenza nella LLA resistente/refrattaria è compresa tra poche settimane e pochi mesi, e la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 10%. Nelle resistenze e recidive precoci (entro 18-24 mesi), che sono prevalenti, è regola avvalersi nelle LLA-B dell'utilizzo di approcci immunoterapici (Blinatumumab ed Inotuzumab Ozogamicin) che hanno nettamente migliorato l'efficacia della terapia di salvataggio; meno fornito è invece l'arsenale terapeutico delle LLA-T recidivate che attualmente annoverano nelarabina e clofarabina come farmaci di elezione nel salvataggio.

## **2.3 Razionale**

Ad oggi non è disponibile alcun registro regionale dei pazienti affetti da leucemia acuta. La ripercussione nella pratica clinica di tale analisi implica una rivalutazione delle strategie di gestione del paziente con LA anche allo scopo di identificare e risolvere eventuali criticità nella diagnosi e nel trattamento.

## **3 Obiettivi dello studio**

### **3.1 Obiettivo primario**

L'obiettivo primario di questo studio è di valutare l'incidenza e l'outcome dei pazienti con leucemia acuta nella Regione Veneto

### **3.2 Obiettivi secondari**

- Caratteristiche cliniche e biologiche al basale dei pazienti trattati nell'ambito della rete ematologica veneta
- Tipo di trattamento di prima linea ed eventuale tossicità
- Tipo di trattamento di seconda linea ed eventuale tossicità
- Tasso di pazienti avviati a trapianto di midollo allogenico
- Tasso e qualità delle risposte: tasso di risposta globale, ORR e risposta completa, CR alla terapia di prima linea.
- Tasso e qualità delle risposte: tasso di risposta globale, ORR e risposta completa, CR alla terapia di seconda/terza linea.
- Overall Survival (OS).
- Outcome (risposta, casi di resistenza, casi di progressione della malattia, PFS, TTNT, OS) correlati alle caratteristiche cliniche e biologiche.

## **4 Criteri di selezione dei pazienti**

### **4.1 Criteri di inclusione**

- Pazienti con LA che afferiscono alle strutture ematologiche della regione veneto
- Consenso informato scritto che indichi che il paziente abbia compreso l'obiettivo dello studio, che sia d'accordo a dare completo accesso ai suoi dati clinici

## 4.2 Criteri di esclusione:

- Non previsti;
- la contemporanea partecipazione ad altro studio clinico osservazionale non costituisce criterio di esclusione, se non espressamente previsto da tale altro studio.

## 5 Disegno dello studio

Questo è uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico con l'obiettivo di descrivere le caratteristiche clinico biologiche e l'outcome di pazienti affetti da LA diagnosticati e trattati all'interno della Rete Ematologia Veneta. Un'analisi longitudinale sarà portata avanti raccogliendo i dati di pazienti sottoposti a trattamento al baseline, a 6 mesi e successivamente ogni 12 mesi. Tutti i pazienti saranno osservati per almeno 60 mesi dall'inizio del trattamento.

### 5.1 Finalità primaria dello studio

Il fine di questo studio è la valutazione della incidenza della LA e del tasso di sopravvivenza globale dei pazienti affetti da tale patologia nella Regione Veneto.

### 5.2 Finalità secondarie

- Caratteristiche cliniche e biologiche basali dei pazienti, in particolare dell'età, sesso, ECOG performance status, comorbidità, sottotipo di LA secondo classificazione WHO 2016, profilo biologico (caratteristiche citogenetiche e molecolari);
- Tipo di trattamento di prima linea;
- Tasso di refrattarietà /recidiva dopo terapia di prima linea;
- Risposte in termini di CR e PR alla terapia sia di prima linea che ad eventuali terapie successive di seconda/terza linea;
- Tasso di pazienti avviati a trapianto di midollo allogenico;
- Sopravvivenza globale a 6, 12, 24, 36, 48 e 60 mesi;
- Cause di morte (refrattarietà alla terapia, emorragia, infezioni, tossicità da terapia).

### 5.3 Valutazione del rischio e dei benefici

Poiché questo è uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico, non è previsto alcun rischio né è atteso alcun beneficio per i pazienti i cui dati sono analizzati in questo studio.

## 6 Procedure dello studio

### 6.1 Procedure di autorizzazione dello sperimentatore

Gli sperimentatori saranno autorizzati a registrare i dati dei propri pazienti nello studio successivamente all'invio dei seguenti documenti al centro coordinatore:

- Modulo conflitto d'interesse firmato;
- Copia del verbale del comitato etico locale di parere favorevole allo studio in oggetto, in cui sia specificato che i documenti di questo studio osservazionale prospettico sono stati revisionati, inclusi il numero delle versioni e le date dei moduli, e la lista dei membri del comitato etico;

- Copia del consenso informato con gli eventuali cambiamenti, con chiara evidenza della versione e della data;
- Lista dei co-sperimentatori autorizzati a partecipare allo studio.

## 6.2 Moduli e procedure per la raccolta dei dati

### Dati e tempistica di registrazione

È stato sviluppato un sistema elettronico di raccolta dei dati per questo studio tramite la piattaforma REDCap.

### Dati raccolti all'ingresso nello studio

- 1) Sesso, età, ECOG performance status;
- 2) Comorbidità passate e presenti:
  - Cardiopatia di grado severo (cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie cardiache)
  - Epatopatia
  - Coesistenti malignità
  - Nefropatie
  - Malattie Autoimmuni
  - Disordini psichiatrici;
- 3) Tipo di LA secondo classificazione WHO 2016;
- 4) Caratteristiche biologiche (profilo citogenetico e mutazionale);
- 5) Per la parte retrospettiva, tipo e risposta al trattamento di prima linea e alla eventuale recidiva, eventuali tossicità, eventuale strategia trapiantologica, outcome dei pazienti.

### Dati da raccogliere a 6 mesi e successivamente ogni 12 mesi per 5 anni

- 1) Tipo, risposta, eventuali tossicità al trattamento di prima linea;
- 2) Tipo, risposta, eventuali tossicità al trattamento di eventuale seconda/terza linea;
- 3) Ricorso a terapia di consolidamento con trapianto di midollo allogenico;
- 4) Stato della malattia all'ultimo follow-up;
- 5) Cause di morte (refrattarietà, recidiva, infezione, emorragia, tossicità del trattamento).

### Flusso dei dati

Per tutti i casi registrati, è responsabilità dello sperimentatore controllare che i dati siano raccolti siano completi e che correttamente registrati. Il centro sperimentatore eseguirà periodici ed estensivi controlli sui dati e produrrà note elettroniche in caso di inconsistenza dei dati registrati. Lo sperimentatore e membro autorizzato del gruppo di lavoro risponderà e firmerà elettronicamente le eventuali note. Successivamente, il centro sperimentatore verificherà tali modifiche.

## 6.3 Rinuncia del soggetto

La rinuncia alla partecipazione allo studio potrà avvenire in qualsiasi momento tramite ritiro del consenso da parte dei pazienti.

## 6.4 Controllo qualità

Controlli di consistenza manuali e computerizzati saranno eseguiti ad completamento di ogni modulo e delle specifiche note saranno prodotte in caso di inconsistenza dei dati.

## 7 Criteri di valutazione

### 7.1. valutazione della risposta

Vedi appendice A.

### 7.2 Valutazione della tossicità

Le tossicità correlate o meno alla terapia saranno registrate secondo la terminologia e la graduazione descritta nel *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0*.

### 7.3. Analisi statistica

Trattandosi di uno studio osservazionale, non è prevista la verifica di ipotesi sperimentali e pertanto non è prevista la determinazione della numerosità campionaria.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) sarà calcolata dalla data di inizio del trattamento fino alla data documentata di progressione di malattia. I soggetti che ritirino il consenso allo studio o quelli senza una documentata progressione saranno censurati alla data dell'ultima rivalutazione della malattia tumorale.

Il tempo al successivo trattamento (TTNT) sarà calcolato dalla data di inizio del trattamento fino alla data di successivo trattamento. Pazienti ancora vivi e non ri-trattati saranno censurati all'ultimo controllo. Pazienti senza una successiva rivalutazione di controllo saranno censurati all'ultima data di follow up disponibile.

La sopravvivenza globale (OS) sarà calcolata dalla data di inizio del trattamento fino alla data di morte per qualsiasi causa. I pazienti ancora in vita saranno censurati al momento dell'ultima visita di controllo. Pazienti senza una successiva rivalutazione di controllo saranno censurati all'ultimo giorno di assunzione del trattamento.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti saranno descritte mediante la misura della frequenza – in caso di variabili categoriche – e mediante la misura di media, mediana, quartili – in caso di variabili continue. La differenza tra gruppi sarà stimata mediante test non parametrici (Chi-Quadro o Fisher Exact test per le variabili categoriche, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis test per le variabili a distribuzione continua). Gli outcome a lungo termine (sopravvivenza globale, EFS, PFS) saranno stimati mediante il metodo di Kaplan-Meier e le differenze tra gruppi verranno valutate mediante il Log-Rank test.

## 8 Considerazioni etiche

### 8.1 Protezione del paziente

Lo sperimentatore principale si assicurerà che lo studio sia condotto secondo la dichiarazione di Helsinki e i successivi emendamenti di Tokyo, Venezia, Hong Kong, Somerset west e Edimburgo e la legislazione italiana. Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto in accordo alle linee guida ICH Harmonized Tripartite Guidelines per la buona pratica clinica (ref. <http://www.wma.nwt/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Il protocollo dovrà essere approvato dai comitati etici locali.

## 8.2 Identificazione dei soggetti

Non sarà richiesto di registrare il nome del paziente. Un numero identificativo sequenziale sarà assegnato automaticamente ad ogni paziente registrato nello studio. Questo numero identificherà il paziente e dovrà essere riportato in ogni modulo dello studio.

## 8.3 Consenso informato

Tutti i pazienti vivi saranno informati degli obiettivi dello studio. Saranno informati sulla confidenzialità dei dati e che le cartelle cliniche potrebbe essere riviste per gli scopi di questo studio da altro personale autorizzato oltre al proprio medico curante. Un esempio del consenso informato del paziente sarà fornito allo sperimentatore assieme a questo protocollo.

Il comitato etico competente per ogni istituto dovrà approvare i consensi informati locali prima che il centro possa far parte dello studio.

Sarà enfatizzato che la partecipazione allo studio è volontaria e che potrà ritirare il consenso in qualsiasi momento. Questo non pregiudicherà le successive cure del paziente.

Il consenso informato documentato dovrà essere ottenuto, se richiesto, da tutti i pazienti inclusi nello studio prima della loro registrazione. Questo dovrà essere fatto in accordo con le linee guida ICH per la buona pratica clinica; il consenso dovrà quindi essere firmato e datato personalmente dal paziente.

## 9 Responsabilità amministrative

Il Coordinatore ed il Responsabile scientifico dello studio saranno responsabili per la scrittura del protocollo, revisione dei moduli da compilare, discussione dei contenuti per la pubblicazione dei risultati finali e di eventuali analisi ad interim.

Responsabile Scientifico dello Studio  
Dr.ssa Carmela Gurrieri  
049-821 2298  
[carmela.gurrieri@unipd.it](mailto:carmela.gurrieri@unipd.it)  
Dipartimento di Medicina  
Ematologia e Immunologia Clinica  
Università degli Studi di Padova

Coordinatore dello Studio  
Dr. Matteo Leoncin  
041-9657357  
[matteo.leoncin@aulss3.veneto.it](mailto:matteo.leoncin@aulss3.veneto.it)  
U.O.C. di Ematologia,  
Azienda ULSS3 Serenissima  
Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia

## **10 Assicurazione per lo studio**

Considerando che il presente studio è osservazionale non interventistico, per cui nessun farmaco è somministrato né i soggetti dello studio sono sottoposti ad alcuna procedura al di fuori della normale pratica clinica, non è prevista alcuna assicurazione specifica per questo studio.

## **11 Politiche di pubblicazione**

La pubblicazione dei risultati dello studio sarà scritta dal responsabile scientifico dello studio e dal coordinatore sulla base delle analisi finali dei dati. Il manoscritto sarà inviato ad una autorevole rivista scientifica dopo revisione da parte del responsabile scientifico e del coordinatore.

Ogni Centro Partecipante ha la possibilità di proporre analisi ad interim o valutazioni retrospettive, tali proposte saranno valutate e concordate con il responsabile scientifico e il coordinatore dello studio. Questo è applicabile ad ogni paziente registrato nello studio o qualsiasi sottogruppo di pazienti di questo studio.

Ogni pubblicazione di articoli, abstracts e presentazioni basati su pazienti inclusi in questo studio dovrà essere concordata con il responsabile scientifico e il coordinatore dello studio.

## 12 Bibliografia

**Vardiman JW**, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51.

**Arber DA**, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.

**Döhner H**, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

**Hoelzer D**, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2016 27:69–82.

## Allegato A: Criteri di Risposta alla terapia della LA

Category	Definition
<b>Response</b>	
CR without minimal residual disease (CR <sub>MRD-</sub> )	If studied pretreatment, CR with negativity for a genetic marker by RT-qPCR, or CR with negativity by MFC
Complete remission (CR)	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ $\mu$ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ $\mu$ L)
CR with incomplete hematologic recovery (CR <sub>i</sub> )	All CR criteria except for residual neutropenia ( $< 1.0 \times 10^9/L$ [1000/ $\mu$ L]) or thrombocytopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ [100 000/ $\mu$ L])
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required
Partial remission (PR)	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%
<b>Treatment failure</b>	
Primary refractory disease	No CR or CR <sub>i</sub> after 2 courses of intensive induction treatment; excluding patients with death in aplasia or death due to indeterminate cause
Death in aplasia	Deaths occurring $\geq 7$ d following completion of initial treatment while cytopenic; with an aplastic or hypoplastic bone marrow obtained within 7 d of death, without evidence of persistent leukemia
Death from indeterminate cause	Deaths occurring before completion of therapy, or $< 7$ d following its completion; or deaths occurring $\geq 7$ d following completion of initial therapy with no blasts in the blood, but no bone marrow examination available

## Allegato B: Criteri di Terminologia Comune per Eventi Avversi (CTCAE)

In questo studio gli eventi avversi e/o le reazioni avverse ai farmaci dovranno essere registrati in accordo ai criteri di terminologia comune per eventi avversi (CTCAE) versione 4.0, in quanto scala di graduazione di riferimento per ogni singolo evento avverso. La versione completa del documento (versione 4.0) è disponibile per sito della NCI (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>).

## Allegato C. Scala di valutazione del performance status ECOG

<b>Grado</b>	
<b>0</b>	Piena attività, capace di eseguire qualsiasi attività senza restrizioni.
<b>1</b>	Lieve riduzione dell'attività fisica ma capace di deambulare e condurre lavori lievi o di natura sedentaria per esempio lavori domestici o di ufficio.
<b>2</b>	Deambulante e capace di gestire la propria cura personale ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Sollevato per più del 50% delle ore di veglia
<b>3</b>	Solo limitatamente capace di gestire la propria cura, confinato a letto o in sedia per più del 50% delle ore di veglia
<b>4</b>	Completamente disabile. Non riesce a gestire la propria cura personale. Totalmente confinato a letto
<b>5</b>	Morto

Oken M.M. et al Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group, Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.