



**Percorso di Salute
Diagnostico
Terapeutico Assistenziale
Leucemia Acuta Linfoblastica**

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

SOMMARIO

1.	Introduzione e presentazione del Documento	Pag.3
2.	Redazione	Pag.3
3.	Lista di distribuzione	Pag.3
4.	Gruppo di Lavoro e Coordinamento	Pag.4
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni	Pag.5
6.	Scopo	Pag.6
7.	Analisi del problema oggetto del PSDTA	Pag.6
8.	Letteratura scientifica di riferimento	Pag.7
9.	Contesto organizzativo di riferimento in cui si sviluppa il PSDTA	Pag.7
10.	Criteri di ingresso	Pag.8
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA	Pag.9
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA	Pag.10
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA	Pag.13
14.	Verifica dell'applicazione ed indicatori	Pag.14
15.	Aggiornamento	Pag.15
16.	Archiviazione	Pag.15
17.	Riferimenti bibliografici	Pag.15
18.	Allegati	Pag.15

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

La condivisione di percorsi di salute diagnostici terapeutici e assistenziali (PSDTA) rappresenta un elemento fondamentale di governance delle Reti Oncologiche. Tale processo mira a garantire qualità ed efficienza della gestione delle patologie oncologiche e a rendere omogeneo su tutto il territorio della Rete il percorso della paziente, garantendo l'effettiva presa in carico dei bisogni "globali" del paziente. La definizione del PSDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema ed il miglioramento costante dell'offerta terapeutica attraverso il monitoraggio di indicatori e procedure di audit interni ed esterni.

Scopo del presente documento è di fornire una panoramica generale sul quadro di esordio della Leucemia Mieloide Acuta al fine di assicurare un corretto e tempestivo inquadramento della malattia con una altrettanto corretta classificazione prognostica, biologica e della classe di rischio, tenendo conto dell'età del paziente, di eventuali malattie associate e dei suoi fattori di rischio. Solo in questo modo sarà possibile impostare una terapia corretta ed adeguata ad assicurare i migliori risultati in linea con i dati della letteratura.

2. REDAZIONE

La redazione del presente documento è a cura della Rete Oncologica della Regione Piemonte, Gruppo di Oncoematologia. L'esigenza di redigerlo nasce dall'auspicio di poter uniformare i metodi di diagnosi e cura della Leucemia Acuta Linfoblastica in tutto il territorio regionale; in questo modo sarà possibile garantire un trattamento uniforme dopo un inquadramento diagnostico corretto in tutti i Centri Regionali Hub ed offrire ai Centri Spoke dei riferimenti sicuri verso cui orientare i pazienti eventualmente giunti alla loro osservazione.

Data di stesura del primo documento		01/02/2023
Numero della revisione		
Data di revisione		

3. LISTA DISTRIBUZIONE

Strutture di cure primarie delle ASL regionali e per loro tramite ai MMG

Aziende Sanitarie : Direttori Generali e Direttori Sanitari

Direttori di UOC e USD e Responsabili delle funzioni interessate : Responsabili CAS e GIC con preghiera di diffusione, CPO

Organizzazioni di Volontariato (ODV) di riferimento per patologia e territorio

Istituzioni : Ordine dei Medici, Ordine Professioni Sanitarie, Ordine Farmacisti, Ordine Psicologi, Ordine Assistenti Sociali

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

COORDINATORI

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede
Audisio	Ernesta	Ematologia	SC Ematologia	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Carnevale Schianca	Fabrizio	Oncologia	IRCC	Candiolo
Gaidano	Gianluca	Ematologia	SCDU EMATOLOGIA AOU Maggiore della Carità di Novara	Novara

GRUPPO DI LAVORO

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede
Bertorello	Nicoletta	Oncoematologia Pediatrica	Oncoematologia Pediatrica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Busca	Alessandro	Ematologia	SSVD TRAPIANTO	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Butera	Sara	Ematologia	SC EMATOLOGIA	AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo ALESSANDRIA
Cignetti	Alessandro	Ematologia	AO MAURIZIANO	TORINO
Cerrano	Marco	Ematologia	SC EMATOLOGIA	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Faraci	Danilo Giuseppe	Ematologia	SCDU EMATOLOGIA AOU Maggiore della Carità di Novara	NOVARA
Depaolil	Lorella	Ematologia	SC EMATOLOGIA	AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo ALESSANDRIA
Olivi	Matteo	Ematologia	SCDU EMATOLOGIA	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Fizzotti	Marco	Ematologia	IRCC	CANDIOLO
Sorasio	Roberto	Ematologia	DIVISIONE DI EMATOLOGIA	AO S. CROCE E CARLE di CUNEO

Associazioni pazienti che hanno contribuito :

- F.A.V.O. Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONE

Termine	Significato
PSDTA	Percorso di Salute Diagnostico Terapeutico e Assistenziale
CAS	Centro Accoglienza e Servizi. Struttura deputata alla presa in carico iniziale di un paziente con sospetto di neoplasia. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, il CAS è la struttura deputata alla presa in carico iniziale di un paziente con sospetto di neoplasia. Predisposti gli esami diagnostici essenziali sulla base del sospetto, il CAS indirizza il paziente verso il Gruppo Interdisciplinare Cure specialistico
GIC	Gruppi Interdisciplinari Cure. Nel modello organizzativo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, i GIC sono gruppi multispecialistici che prendono in carico il paziente con diagnosi oncologica e mettono a punto il programma terapeutico, secondo lo stato dell'arte
LA	Leucemia acuta
LAL	Leucemia acuta linfoide
WHO	World Health Organization
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica
ELN	European LeukemiaNet
EGIL	European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL); classificazione delle LAL basata sul profile immunofenotipico dei blasti leucemici.
ESMO	European School of Medical Oncology
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CHT	Chemioterapia
FRAIL	Paziente fragile, non candidabile a terapia intensiva
H SCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation – trapianto di cellule staminali emopoietiche
SIB	Sibling; donatore consanguineo
MUD	Matched Unrelated Donor; donatore volontario non consanguineo
APLO	Donatore aploidentico
ODV	Organizzazioni di volontariato
MRD	Measurable Residual Disease – malattia minima misurabile
RC	Remissione completa
R/R	Recidiva/refrattaria (LA)
SIE	Società Italiana di Ematologia
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale

SNC	Sistema nervoso centrale
TKI	Inibitore di tirosin-chinasi
ARA-C	Citosina arabinoside
MTX	Methotrexate
UOC	Unità Operativa Complessa
MMG	Medico di Medicina Generale

6. SCOPO

L'obiettivo del presente PSDTA è quello di assicurare ai pazienti affetti da leucemia acuta linfoblastica (LAL) una diagnosi corretta e tempestiva che, mediante una adeguata classificazione biologica e prognostica, consenta trattamenti mirati e orientati al rischio, basati sull'età e sulle comorbidità del paziente.

Tale PSDTA è mirato alla condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un gruppo specifico di pazienti, in un periodo di tempo ben definito. Con esso ci si propone di

- descrivere il processo e le specifiche attività di sviluppo nella organizzazione di riferimento;
- informare e formare il personale, gli utenti e i pazienti;
- ridurre la variabilità nei comportamenti;
- documentare le attività effettuate;
- migliorare la gestione complessiva e la qualità del processo diagnostico terapeutico sul paziente

I professionisti interessati a tale PSDTA sono i Medici Ematologi o Internisti, gli infermieri che prestano servizio in Reparti di Ematologia ad alta intensità di cura o a bassa intensità di cura, i biologi, patologi, medici laboratoristici, farmacisti, psicologi, palliativisti, responsabili delle procedure diagnostiche e terapeutiche

7. ANALISI DEL PROBLEMA OGGETTO DEL PDTA

La leucemia linfoblastica acuta (LAL) è una neoplasia rara, la cui incidenza è approssimativamente dell'1,6%/100.000/anno, caratterizzata da 2 picchi epidemiologici: uno nell'infanzia e uno intorno ai 50 anni. La classificazione WHO 2016 prevede innanzitutto la divisione tra le LAL di origine T-linfocitaria (il 25% circa) e quelle di origine B-linfocitaria (il 75% circa). Le LAL-B sono poi ulteriormente suddivise in base alla presenza o meno di anomalie citogenetiche ricorrenti.

Le Strutture Organizzative Ospedaliere idonee per trattare i pazienti affetti da LAL devono poter rispondere a criteri che assicurino una levata complessità di trattamento.

I pazienti affetti da LAL necessitano di bisogni assistenziali importanti che coinvolgono trasversalmente sia varie strutture dipartimentali ed aziendali che il territorio. Tranne rare eccezioni il paziente con LAL deve essere rapidamente indirizzato a queste strutture, quasi sempre in regime di ricovero nella fase di esordio. Il supporto terapeutico iniziale spesso deve essere intensivo o semi-intensivo, immediato, con rapida esecuzione di procedure diagnostiche complesse e specialistiche e avvio di terapie di stabilizzazione del paziente e a seguire di terapie specifiche per classe diagnostica e categoria di rischio

8. LETTERATURA SCIENTIFICA DI RIFERIMENTO

1. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. 2019 Aug;33(8):1851-1867. doi: 10.1038/s41375-019-0378-z. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30696948; PMCID: PMC6756035.
2. Haas Vd, Ismaila N, Advani A, et al: Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 37:239-253, 2019
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v69-v82, 2016
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukemia (Version 1.2019) and Acute Lymphoblastic Leukemia (version 1.2018)

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO DI RIFERIMENTO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

La LAL è una neoplasia rara, la cui incidenza è approssimativamente dell'1,6%/100.000/anno, caratterizzata da due picchi epidemiologici: uno nell'infanzia e uno intorno ai 50 anni. Le Strutture Organizzative Ospedaliere idonee per trattare una Leucemia Acuta Mieloide devono poter rispondere a criteri che assicurino una levata complessità di trattamento.

La Regione Piemonte ha individuato con delibera del 23 novembre 2015 (D.G.R.51-2485/2015, "Individuazione dei centri HUB nell'ambito del dipartimento della Rete Oncologica") all'interno della rete ospedaliera i centri che si occupano di oncoematologia, che sono stati classificati in:

- **Centri HUB:** centri sovraordinati, con maggiore specializzazione diagnostica e terapeutica, identificati sulla base di specifiche caratteristiche e competenze

- **Centri Spoke:** strutture di primo livello, generalmente strutture semplici e servizi di ematologia che offrono un'assistenza qualificata completa che copra la massima parte della diagnosi e cura delle principali patologie oncoematologiche con la stessa qualità di prestazione degli HUB

Il modello organizzativo generale di presa in carico in atto in Regione Piemonte prevede la presenza di Centri Accoglienza e Servizi (CAS) e Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) in modo da garantire un rapido accesso a pazienti con sospetto diagnostico ed un efficiente indirizzamento verso i relativi GIC di riferimento per il prosieguo dell'iter terapeutico-assistenziale.

Vista la complessità di gestione della patologia, è fondamentale la collaborazione con:

- **Medici di Famiglia:** costituiscono spesso il primo contatto dei cittadini con il Servizio Sanitario Nazionale, collaborano alla fase diagnostica e alla presa in carico, partecipano al follow up garantendo la continuità clinico assistenziale.

- **Servizi di cure domiciliari e palliative:** prendono in carico, assistono e curano le persone al proprio domicilio, soprattutto nelle fasi terminali di malattia

- **Hospice:** prendono in carico, assistono e curano le persone terminali in strutture dedicate

- **Servizi sociali:** valutano e soddisfano i bisogni sociali e assistenziali dei pazienti e dei loro familiari.

- **Associazioni di volontari e pazienti:** si attivano per collaborare con i servizi sanitari, sociosanitari e sociali per ottimizzare le risposte ai pazienti e alle loro famiglie.

Il paziente onco-ematologico, per malattia e tossicità di trattamenti, necessita durante tutto il suo percorso di un supporto intensivo intra ed extraospedaliero, che deve comprendere un supporto psicologico, nutrizionale riabilitativo a tutti i livelli.

10. CRITERI DI INGRESSO

I pazienti coinvolti nei PSDTA sono individuati con le caratteristiche del sospetto diagnostico di LAL e/o della diagnosi di LAL. Ai pazienti viene rilasciata in sede di visita CAS o in sede di ricovero ospedaliero l'esenzione 048 relativa alla patologia neoplastica, che dà diritto all'utente di ricevere gratuitamente le prestazioni mediche e quelle in ambito sanitario e garantisce i farmaci correlati alla cura della patologia tumorale diagnosticata. Il grado di complessità assistenziale dei pazienti affetti da LAM è definito dal rischio della malattia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Nel percorso PSDTA sono coinvolti :

- Dipartimento di Prevenzione
- Distretti Sanitari
- Medici di famiglia / Case della salute
- Servizi di cure domiciliari e palliative
- Hospice
- Strutture di riabilitazione
- Reti Ospedaliere
- Servizi sociali ospedalieri e territoriali
- Progetto Protezione Famiglie Fragili
- Associazioni di pazienti e di volontari

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

Incidenza di LAL

La LAL è una neoplasia rara, la cui incidenza è approssimativamente dell'1,6%/100.000/anno, caratterizzata da 2 picchi epidemiologici: uno nell'infanzia e uno intorno ai 50 anni. La classificazione WHO 2016 prevede innanzitutto la divisione tra le LAL di origine T-linfocitaria (il 25% circa) e quelle di origine B-linfocitaria (il 75% circa). Le LAL-B sono poi ulteriormente suddivise in base alla presenza o meno di anomalie citogenetiche ricorrenti.

Accesso del paziente

I pazienti con sospetto diagnostico di LAL che vengono riferiti ai Centri di Ematologia possono provenire da:

- Pronto Soccorso
- inviati dal MMG
- ricorso diretto
- Consulenza ambulatoriale urgente inviata dal Curante
- Consulenza urgente da altra struttura di ricovero interna o di altra azienda
- Trasferimento diretto da altra struttura di ricovero interna o di altra azienda

Il quadro clinico iniziale può presentarsi con sintomatologia variabile e può richiedere terapia intensiva urgente per stabilizzare il paziente, anche prima di iniziare gli accertamenti diagnostici (es. iperleucocitosi con leucostasi, insufficienza respiratoria acuta, complicanze infettive, metaboliche ed emodinamiche).

È quindi necessario valutare la necessità di instaurare procedure urgenti quali:

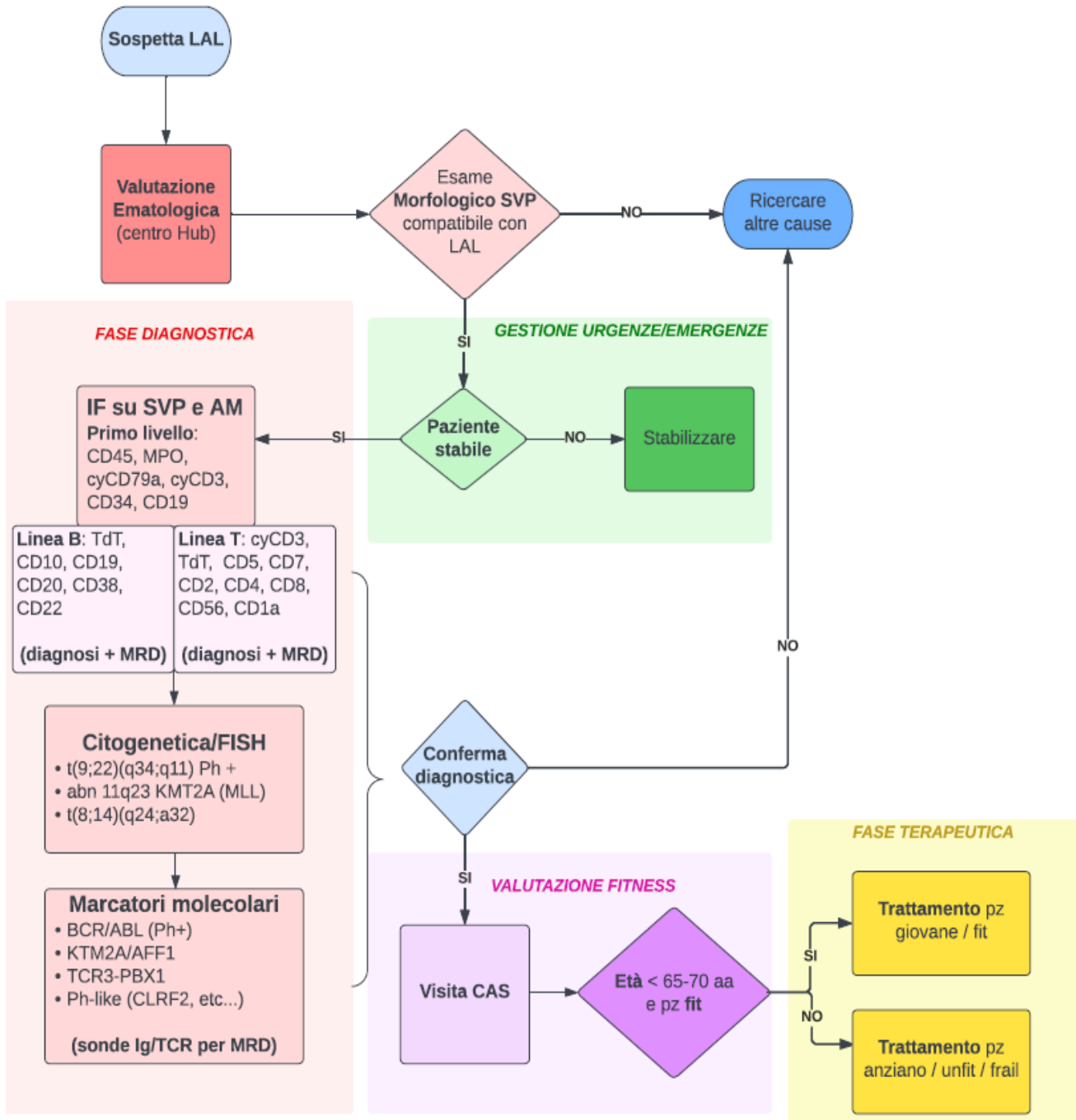
- Trasfusione di emazie concentrate e/o concentrati piastrinici e plasma
- Idratazione e alcalinizzazione
- Terapia antibiotica empirica
- Eventuale Citoriduzione

Percorso diagnostico (*allegato 1*)

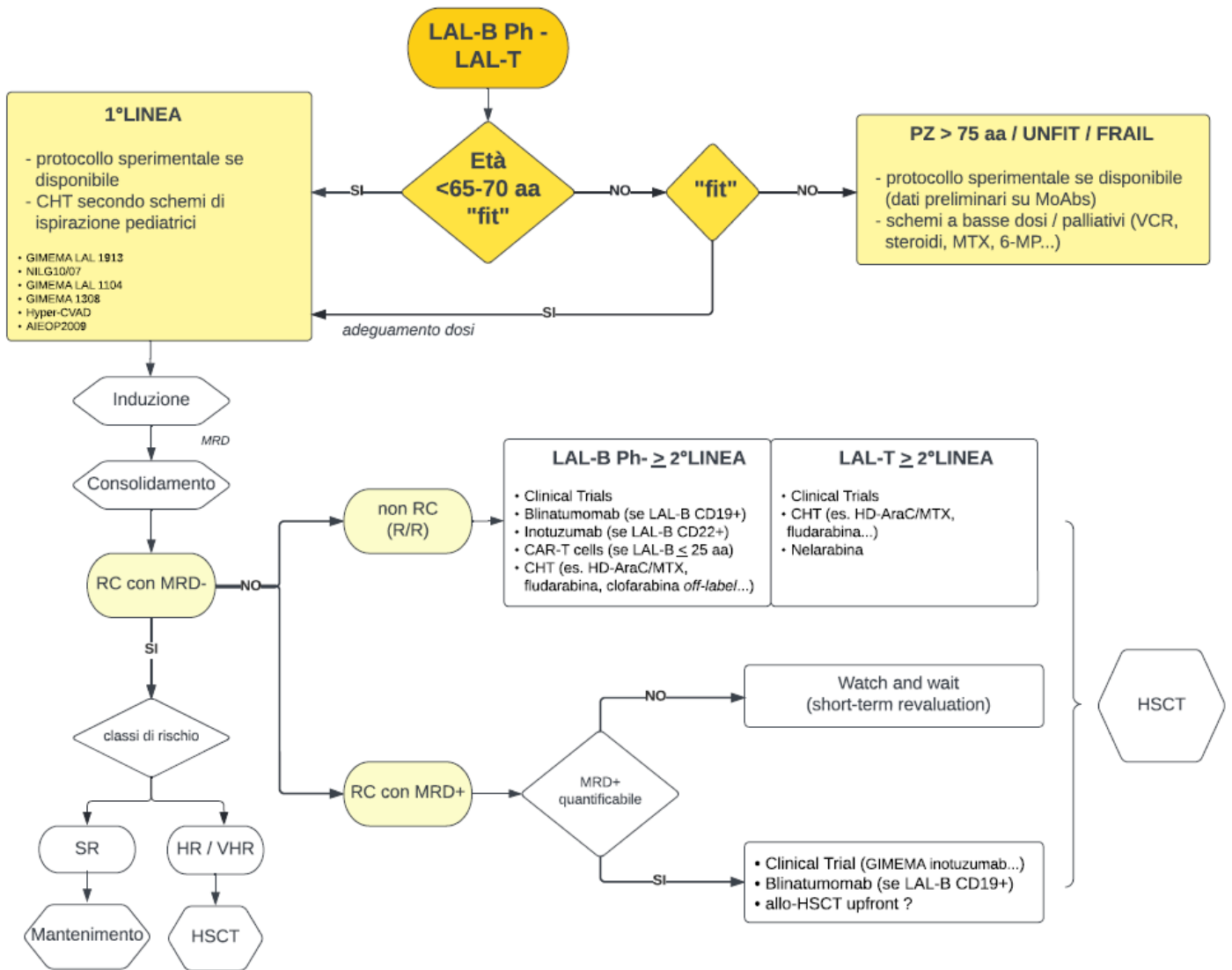
Percorso terapeutico (*allegato 2*)

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA

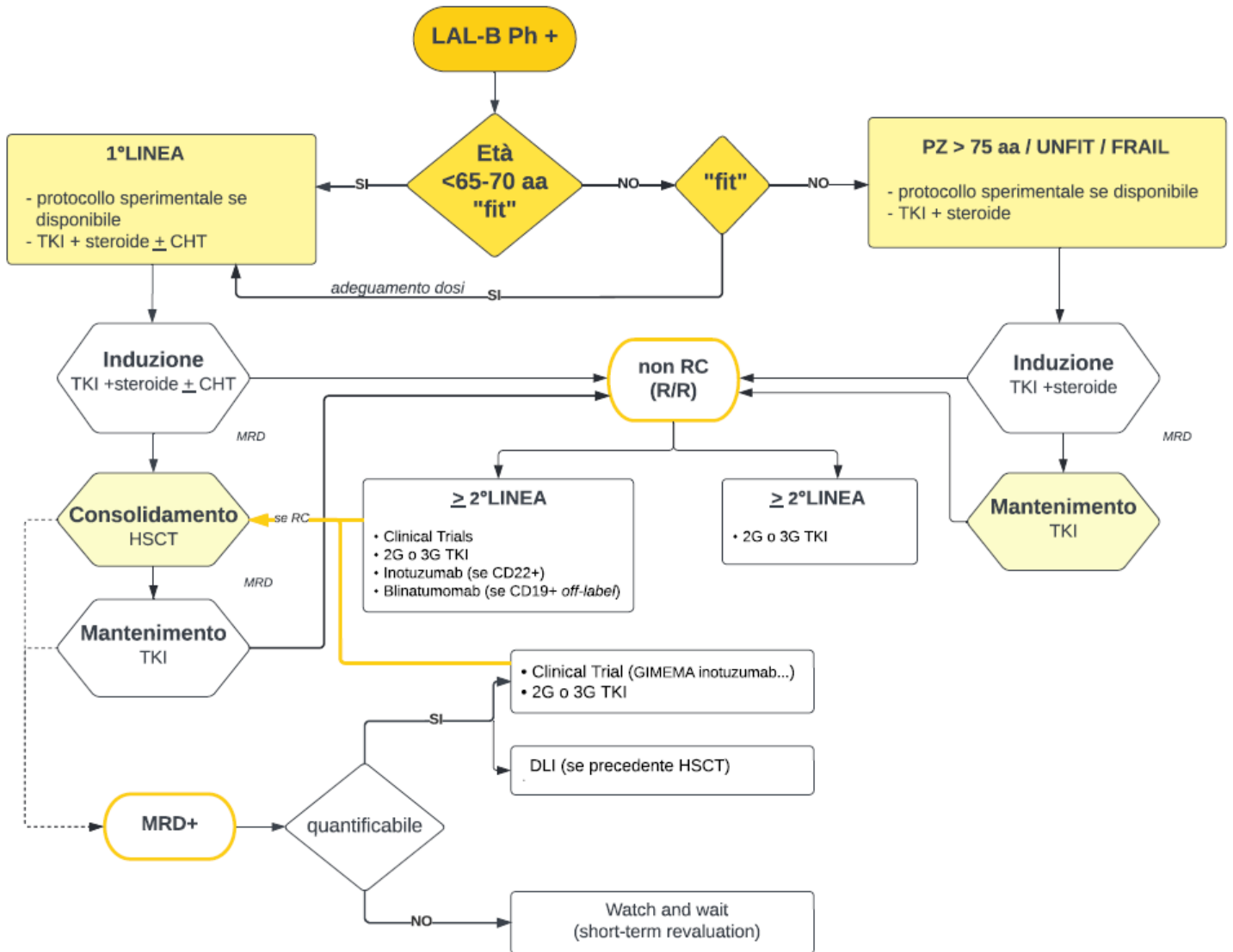
12.1 FLOWCHART DIAGNOSTICA DELLE LAL



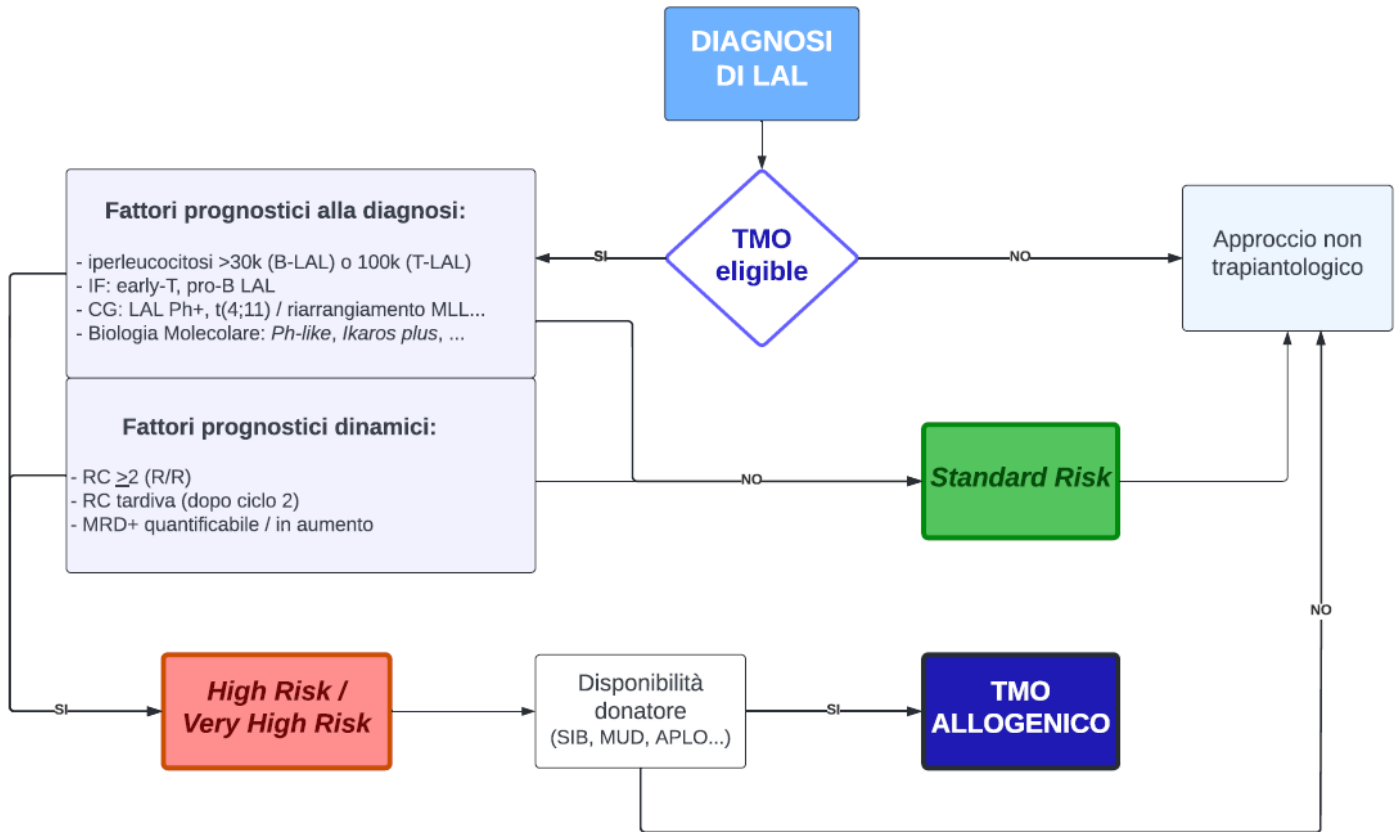
12.2 FLOWCHART TERAPEUTICA NELLE LAL Ph NEGATIVE



12.3 FLOWCHART TERAPEUTICA NELLE LAL Ph POSITIVE



12.3 FLOWCHART TRAPIANTO NELLE LAL



13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Per favorire l'implementazione del PSDTA si possono prevedere le seguenti attività:

- 1) diffusione attraverso il sito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta;
- 2) eventi formativi ECM rivolti agli operatori sanitari coinvolti nel percorso di cura;
- 3) diffusione brochure informative orientate all'utenza (esempio, versione semplificata tipo "flyer" del PSDTA);
- 4) pubblicazione del PSDTA sul sito aziendale;
- 5) altre iniziative promosse dalle Direzioni Aziendali volte a diffondere la cultura del miglioramento attraverso il PSDTA. Le Direzioni Aziendali provvederanno alla mappatura dei Servizi integrati nel PSDTA e a fornire i tempi di attesa per l'accesso agli stessi, oltre che, attraverso gli appositi strumenti a disposizione, di elaborare procedure per il monitoraggio degli indicatori;
- 6) Condivisione e coinvolgimento delle Organizzazioni di volontariato (ODV).

14. VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La **verifica dell'applicazione dei PSDTA** viene effettuata attraverso le autovalutazioni e gli audit.

Le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura, gli audit interni da personale dell'organizzazione aziendale e quelli esterni da personale non appartenente all'organizzazione.

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità che cerca di migliorare l'assistenza al paziente e gli esiti attraverso una revisione sistematica dell'assistenza rispetto a criteri precisi, e la realizzazione del cambiamento. Aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente, in rapporto ad espliciti criteri. Dove è indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio e vengono effettuati successivi monitoraggi per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata. (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
2. definire criteri, indicatori e standard;
3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
4. confrontare i risultati con gli standard;
5. realizzare il cambiamento.

Nella tabella che segue sono presentati gli indicatori di riferimento

N°	Indicatore	Note
1	Percentuale di pazienti con LAL arruolabili al trattamento in cui si effettua un pannello diagnostico completo (citofluorimetria, citogenetica, biologia molecolare, MRD)] sul totale dei pazienti con diagnosi di LAL arruolabili al trattamento.	Locale
2	Percentuale di pazienti con LAL trattati in cui si effettua il monitoraggio della MRD molecolare durante il trattamento sul totale dei pazienti con diagnosi di LAL sottoposti a trattamento.	Locale
3	Percentuale di pazienti con LAL di età <65 aa che vengono sottoposti a tipizzazione HLA entro 35 giorni dalla diagnosi sul totale dei pazienti con diagnosi di LAL < 65 aa sottoposti al trattamento.	Locale
4	Percentuale di pazienti con LAL trattati che muoiono entro i primi 35 giorni di trattamento sul totale dei pazienti con diagnosi di LAL sottoposti al trattamento	Regionale
5	Percentuale di pazienti discussi a un GIC ematologico o trapiantologico entro 6 settimane dalla diagnosi sul totale dei pazienti con diagnosi di LAL	Locale

Gli indicatori proposti derivano dal set di indicatori definiti dai gruppi di lavoro regionali della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta che hanno elaborato i PSDTA, con alcune revisioni e integrazioni necessarie per renderli calcolabili centralmente attraverso l'uso integrato dei dati sanitari pseudonimizzati presenti nel datawarehouse del CSI Piemonte. Questi indicatori sono indicati nelle note come calcolabili a livello "Regionale". Gli indicatori proposti dai gruppi di lavoro non calcolabili centralmente sono riportati come disponibili solo a livello "Locale". Una parte di questi sarebbe calcolabile se opportunamente raccolti in modo standardizzato in tutti i centri regionali.

Tutti gli indicatori calcolabili a livello centrale saranno calcolati per l'intera regione, per ASL di residenza e per struttura che eroga la prestazione. I confronti tra centri e tra periodi di alcuni indicatori possono richiedere procedure statistiche di standardizzazione per renderli più confrontabili.

15. AGGIORNAMENTO

È prevista una revisione biennale dei PSDTA, o annuale in caso di novità importanti.

16. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione permette una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione. Si suggerisce fortemente l'archiviazione delle versioni successive dei PSDTA su supporto informatico. Le varie copie emesse dei documenti vengono mantenute presso l'area di lavoro in cui sono necessarie dai singoli Responsabili, entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentire l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione del personale.

17. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Per la definizione delle presenti linee di indirizzo sono stati utilizzati i seguenti documenti

- Direzione Generale della Programmazione sanitaria, Ministero della Salute. Monitoraggio e valutazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, 2017.
- Linee di indirizzo nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze, Tavolo per il monitoraggio del recepimento ed implementazione del Piano Nazionale Demenze 5/07/2017.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale Cronicità, 2017.
- PNLG. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornate raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002
- Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PSDTA) e Profili Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, AReSS, 2007 [154]
- Ripa F. I percorsi diagnostici terapeutici assistenziali. In "Il bilancio sociale e il bilancio di missione come strumenti per il governo clinico-assistenziale ed economico". ASL Torino 4, maggio 2008. Pp 53-67

18. ALLEGATI

Gli allegati si riferiscono a specifiche procedure che possono essere soggette a frequenti aggiornamenti. Sono pubblicati sul sito delle Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

- Allegato 1 : Percorso Diagnostico
- Allegato 2 : Percorso Terapeutico

La Rete Oncologica con i suoi Gruppi di Studio e/o in collaborazione con altre istituzioni produce documenti di indirizzo, consultabili sul sito di Rete www.reteoncologica.it :

- Assistenza infermieristica

- Assistenza psicologica e sociale
- Riabilitazione
- Nutrizione
- Gestione paziente anziano
- Cure palliative
- Problemi internistici del paziente oncologico
- Gestione farmaci
- Diagnostica anatomopatologica
- Raccomandazioni generali per le vaccinazioni nei pazienti oncologici pubblicate nel 2022