

Deliberazione della Giunta Regionale 23 marzo 2015, n. 22-1220

Individuazione dei criteri e dei requisiti per l'identificazione dei centri Hub e dei centri Spoke della Rete Oncologia del Piemonte della Valle d'Aosta e per l'avvio della concentrazione dell'offerta assistenziale inerente alle patologie tumorali ematologiche, ad integrazione di quanto disposto con DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014.

A relazione dell'Assessore Saitta:

Con D.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014 è stata approvata l'individuazione dei criteri e dei requisiti per l'identificazione dei centri Hub e dei centri Spoke della Rete Oncologia del Piemonte della Valle d'Aosta e per l'avvio della concentrazione dell'offerta assistenziale inerente a varie tipologie di tumore, in specifico:

- tumori dell'ipofisi;
- tumori cutanei;
- tumore del fegato;
- tumore del coloretto;
- tumore dello stomaco;
- tumori del pancreas-vie biliari;
- tumori del testa-collo;
- tumori toraco-polmonari;
- tumori urologici;

con successiva D.G.R. n. 48-7639 del 21.05.2014, in aggiunta ai documenti già approvati con la deliberazione sopra citata, è stata approvata l'individuazione dei criteri e dei requisiti per l'identificazione dei centri Hub e dei centri Spoke della Rete Oncologia del Piemonte della Valle d'Aosta e per l'avvio della concentrazione dell'offerta assistenziale inerente ad ulteriori tipologie di tumore ed in particolare:

- tumori differenziati della tiroide;
- sarcomi muscolo-scheletrici;
- tumori cerebrali;
- tumori dell'esofago;
- tumori ginecologici;
- tumori del surrene e dei paragangli.

E' stato contestualmente approvato il documento inerente al GIC di riferimento per il trattamento delle metastasi ossee, elaborato dall'apposito gruppo di lavoro nell'ambito del Dipartimento medesimo.

Con ulteriore D.G.R. n. 38-852 del 29.12.2014 è stata approvata l'individuazione dei criteri e dei requisiti per l'identificazione dei Centri di Senologia (Breast Unit), nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e per l'avvio della concentrazione dell'offerta assistenziale per il carcinoma della mammella, ad integrazione delle DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014 e n. 48-7639 del 21.05.2014.

La suddetta deliberazione n. 42-7344 del 31.03.2014 dà atto del fatto che gli organismi del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e

della Valle d'Aosta – la cui messa a regime è stata approvata con deliberazione della Giunta regionale della Regione Piemonte n. 31-4960 del 28.11.2012 e con deliberazione della Giunta regionale della Regione Autonoma Valle d'Aosta n. 2409 del 14.12.2012 - hanno lavorato, con la costituzione di appositi gruppi di lavoro, dedicati alle singole patologie tumorali, al fine di individuare i criteri di funzionamento ed i requisiti che i Centri Hub ed i Centri Spoke della Rete Oncologica devono avere.

In aggiunta ai documenti già approvati con le deliberazioni sopra citate, il gruppo di lavoro competente del Dipartimento ne ha prodotti di ulteriori sulle seguenti patologie tumorali ematologiche, inviati dal Dipartimento ed agli atti dell'ufficio di riferimento della Direzione Sanità:

- leucemie acute (mieloide e linfoblastica);
- linfomi e disordini linfoproliferativi cronici;
- sindromi mielodisplastiche;
- mieloma multiplo;

Si ritiene di approvare i documenti sopra citati, così come dettagliato nell'Allegato A, parte sostanziale ed integrante della presente deliberazione, demandando a successivo atto di Giunta regionale l'individuazione dei centri regionali Hub&Spoke della Rete Oncologica, dando contestuale avvio alla concentrazione dell'offerta assistenziale inerente alle tipologie tumorali ematologiche sopra elencate.

Si ritiene, inoltre, di incaricare la Direzione del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, cui la presente deliberazione sarà notificata, di verificare il possesso – da parte dei centri regionali in parola - dei requisiti illustrati all'Allegato A, parte sostanziale ed integrante del presente provvedimento, dandone comunicazione alla Direzione Sanità.

Risulta, a questo punto, necessario integrare le DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014, in specifico per quanto riguarda la verifica del possesso - da parte dei centri regionali per le varie patologie tumorali - dei requisiti, illustrati agli Allegati, parti sostanziali ed integranti delle deliberazioni succitate, da effettuarsi a cura della Direzione del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, che ne darà comunicazione alla Direzione Sanità;

rilevato che gli interventi di cui al presente provvedimento sono ad integrazione di quanto disposto con DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014, attuative dei Programmi Operativi per il triennio 2013-2015, approvati con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013, Intervento 13.1 "Individuazione dei presidi secondo il modello Hub&Spoke secondo la logica dell'intensità delle cure (es. trauma, oncologia, ictus, trapianti); relativa individuazione dei Centri di Riferimento", che prevede, tra i risultati programmati, l'adozione dei provvedimenti per l'individuazione dei criteri e dei requisiti per l'identificazione dei Centri di Riferimento della Rete Oncologica, entro il 31.03.2014;

rilevato, altresì, che i Programmi Operativi 2013-2015 di cui sopra sono stati approvati, ai sensi dell'art. 15, comma 20 del D.L. n. 95/2012 – convertito, con modificazioni, in legge n. 135/2012 – in esito alle valutazioni emerse in sede di tavolo ministeriale di verifica sull'attuazione del Piano di rientro 2010-2012, approvato con DD.G.R. n. 1-415 del 02.08.2010, n. 44-1615 del 28.02.2011 e n. 49-1985 del 29.04.2011 e la loro attuazione costituisce condizione necessaria per non

compromettere l'attribuzione, in via definitiva, delle risorse finanziarie, in termini di competenza e di cassa, condizionate alla piena attuazione dello stesso PRR;

tutto ciò premesso,

vista la D.C.R. n. 167-14087 del 03.04.2012 di approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2015;

viste le DD.G.R. n. 1-415 del 02.08.2010, n. 44-1615 del 28.02.2011 e n. 49-1985 del 29.04.2011;

vista la D.G.R. n. 31-4960 del 28.11.2012;

vista la D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013;

vista la D.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014;

vista la D.G.R. n. 48-7639 del 21.05.2014;

vista la D.G.R. n. 38-852 del 29.12.2014;

vista la deliberazione della Giunta regionale della Regione Autonoma Valle d'Aosta n. 2409 del 14.12.2012;

la Giunta regionale, unanime,

delibera

❖ di approvare, per le motivazioni espresse in premessa, i documenti sulle seguenti patologie tumorali ematologiche:

- leucemie acute (mieloide e linfoblastica);
- linfomi e disordini linfoproliferativi cronici;
- sindromi mielodisplastiche;
- mieloma multiplo,

così come dettagliato nell'Allegato A, parte sostanziale ed integrante della presente deliberazione;

❖ di incaricare la Direzione del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, cui la presente deliberazione sarà notificata, di verificare il possesso – da parte dei centri regionali in parola - dei requisiti illustrati all'Allegato A, parte sostanziale ed integrante del presente provvedimento, dandone comunicazione alla Direzione Sanità;

❖ di integrare le DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014, dando specifico mandato alla Direzione del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta di verificare il possesso - da parte dei centri regionali per le varie patologie tumorali - dei requisiti, illustrati agli Allegati, parti sostanziali ed integranti delle deliberazioni succitate, dandone comunicazione alla Direzione Sanità;

❖ di dare atto che gli interventi di cui al presente provvedimento sono ad integrazione di quanto disposto con DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014, attuative dei Programmi Operativi per il triennio 2013-2015, approvati con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013, Intervento 13.1 “Individuazione dei presidi secondo il modello Hub&Spoke secondo la logica dell’intensità delle cure (es. trauma, oncologia, ictus, trapianti); relativa individuazione dei Centri di Riferimento”, che prevede, tra i risultati programmati, l’adozione dei provvedimenti per l’individuazione dei criteri e dei requisiti per l’identificazione dei Centri di Riferimento della Rete Oncologica, entro il 31.03.2014;

❖ di demandare a successivo atto di Giunta regionale l’individuazione dei centri regionali Hub&Spoke della Rete Oncologica, dando contestuale avvio alla concentrazione dell’offerta assistenziale inerente alle tipologie di tumore sopra elencate, così come già precisato nelle DD.G.R. n. 42-7344 del 31.03.2014, n. 48-7639 del 21.05.2014 e n. 38-852 del 29.12.2014.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte ai sensi dell’art. 61 dello Statuto e dell’art. 5 della L.R. n.22/2010.

(omissis)

Allegato

**CRITERI PER LA DESIGNAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI
PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELLE
LEUCEMIE ACUTE (MIELOIDE E LINFOBLASTICA)**

L'incidenza della leucemia mieloide acuta nella popolazione generale è pari a 3.9 /100.00 abitanti; aumenta significativamente oltre i 60 anni con stime $> 15/100.000$

La leucemia linfoblastica è più frequente nel bambino; nell'adulto l'incidenza è $\leq 1\%$ con un trend di incremento oltre i 60 anni.

Esclusi i pazienti anziani e/o con pesante comorbidità la terapia deve essere pianificata con intento curativo. La complessità delle chemioterapie aplastizzanti, le frequenti complicanze e la necessità di identificare precocemente i pazienti a cattiva prognosi, da consolidare con trapianto allogenico, impongono la gestione in strutture qualificate.

La stima attesa per il 2015 in Piemonte è di 778 nuove diagnosi di leucemia acuta (502 uomini e 272 donne). La mortalità prevista nello stesso anno è di 473 soggetti.

**REQUISITI RICHIESTI PER IL TRATTAMENTO DELLE LEUCEMIE ACUTE CON
INTENTO CURATIVO**

Esperienze degli operatori

Almeno 2 ematologi esperti nel campo della gestione diagnostica-terapeutica nell'ambito delle leucemie acute.

Volume di attività

Almeno 15 nuovi casi/anno di leucemie acute linfoidi o mieloidi trattate con chemioterapia intensiva.

Necessità di accesso strutturato alle seguenti Tecnologie e Team operativi:

1. Laboratorio per la colorazione dei vetrini con May Grunvald Giemsa
2. Laboratorio di citofluorimetria per la tipizzazione immunofenotipica dei blasti
3. Laboratorio di citogenetica qualificato per:

- l'identificazione e la definizione delle anomalie citogenetiche secondo l'ISCN con tecnica del bandeggio
- studio FISH da eseguire in urgenza per confermare la diagnosi di leucemia promielocitica, o a completamento dello studio di citogenetica nei casi con numero di metafasi insufficienti
- 4. Servizio di Anatomia patologica con esperienza consolidata nella diagnosi istologica delle neoplasie emopoietiche
- 5. Laboratorio di microbiologia
- 6. Consulente infettivologo per la gestione delle complicanze settiche e la stesura di criteri di "stewardship" antibiotica-antifungina sulla scorta dei dati epidemiologici e di resistenza antibiotica registrati
- 7. Laboratorio per la criopreservazione di sangue midollare e periferico per eventuali successivi studi di genetica
- 8. Laboratorio di biologia molecolare (in sede o in convenzione) per lo studio dei marcatori molecolari e per il monitoraggio della Malattia Minima Residua
- 9. Laboratorio, in sede o convenzionato con altra struttura regionale, per la tipizzazione HLA dei pazienti e familiari e l'eventuale successiva ricerca di un donatore da Registro
- 10. Servizio trasfusionale in grado di supportare l'elevato fabbisogno di emoderivati irradiati (concentrati piastrinici, emazie filtrate) e di plasma
- 11. Reparto di Rianimazione cui far afferire i pazienti con complicanze respiratorie o emodinamiche gravi
- 12. Preparazione centralizzata dei farmaci citostatici secondo norme di legge, sotto responsabilità della farmacia ospedaliera
- 13. Centro di aferesi per la raccolta e la criopreservazione (in sede o convenzionato) delle cellule staminali da reinfondere dopo consolidamento con alte dosi (trapianto autologo) o come back-up nella procedura di trapianto allogenico
- 14. Servizio di Radiologia (ecografia/TAC/RMN) e di diagnostica interventista
- 15. Servizio impianti CVC (almeno 100 impianti/anno)
- 16. Servizio di ecocardiografia
- 17. Pronto Soccorso e possibilità di ricovero in urgenza per inizio tempestivo della chemioterapia, per le successive complicanze o le recidive.
- 18. Servizio di psico-oncologia
- 19. Servizio di cure palliative e terapia antalgica

Modelli organizzativi

1. Organizzazioni di incontri multidisciplinari GIC per:
 - discutere la diagnosi (ematologo, citofluorimetrista, anatomo-patologo e citogenetista)
 - gestire le complicanze in corso di chemioterapia (infettivologo, cardiologo, nefrologo, rianimatore, palliativista, infermieri)
 - pianificare il trapianto allogenico (trapiantologo, responsabili del Centro Aferesi e del Laboratorio di tipizzazione HLA)

Caratteristiche del Centro

1. Ematologi con esperienza consolidata nell'esame morfologico degli strisci di sangue periferico e midollare con definizione della percentuale e del tipo di blasti richiesta per l'inquadramento diagnostico secondo la classificazione WHO
2. Tempistica di diagnosi con inizio immediato della terapia di supporto ed identificazione delle varianti che richiedono l'immediato inizio di una terapia citoriduttiva (forme iperleucocitarie) o differenziante (leucemia promielocitica)
3. Stesura PDTA facenti riferimento a standard internazionali revisionati una volta l'anno
4. Adesione alle linee guida (ESMO, ELN, NCCN)
5. Adesione a studi clinici multicentrici e sperimentali
6. Partecipazione all'attività di Gruppi Cooperativi Nazionali (GIMEMA o NILG)
7. Ambiente di ricovero in stanze singole, o a due letti dotate di filtri d'aria a pressione positiva
8. Staff infermieristico addestrato
9. Modello informatizzato per la prescrizione della chemioterapia, validato dalla Farmacia
10. Centro trapianto allogenico accreditato JACIE interno o collaborazione strutturata con centri regionali con esperienza consolidata nelle procedure di trapianto
11. Formazione continua per il personale (inclusi medici, biologi, farmacisti, tecnici ed infermieri) e partecipazione attiva a convegni, corsi di formazione e presa visione della letteratura scientifica

Indicatori di qualità

1. Mortalità in induzione inferiore al 10% nella popolazione di pazienti giovani; al 25% nell'anziano
2. Tipizzazione HLA del paziente e dei familiari e attivazione ricerca donatore da Registro nel corso della terapia di induzione in tutti i pazienti di età inferiore a 65 anni o 70 anni se "fit"

**CRITERI PER LA DESIGNAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI
PER LA DIAGNOSI E LA CURA DEI LINFOMI
E DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI CRONICI**

I linfomi comprendono entità nosologiche differenti, per natura clinica ed istopatologica. Comprendono due grandi gruppi: i Linfomi di Hodgkin e i non-Hodgkin. Questi ultimi comprendono quelli di derivazione dai B linfociti (la stragrande maggioranza) e quelli di derivazione T cellulare. L'incidenza è andata progressivamente aumentando negli ultimi anni portandoli al 5° posto delle neoplasie, parallelamente le possibilità di cura sono migliorate sensibilmente aumentando in maniera sensibile la prevalenza. Per i Linfomi non-Hodgkin, l'età mediana di insorgenza è compresa tra i 50 ed i 60 anni, ma l'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età. L'incidenza globale è stimata in circa 30-35 casi/anno/100.000 abitanti e recenti studi epidemiologici hanno mostrato un incremento del 50% negli ultimi 15 anni. Il tasso di mortalità è di circa l'11% per i maschi e del 7% per le femmine. Al contrario, il linfoma di Hodgkin ha la stessa distribuzione nei due sessi; la fascia d'età più interessata è quella fra i 15 e 30 anni con un secondo picco nella sesta decade di vita. L'incidenza del LH è di circa 2,7 casi/anno/100.000 abitanti. Nello stesso periodo il tasso di mortalità è stato dello 0,4‰ per i maschi e 3‰ per le femmine con un trend in progressiva discesa rispetto ai due lustri precedenti. Negli ultimi anni anche nella regione Piemonte le nuove diagnosi sono in aumento e nella nostra regione vi è un'incidenza pari a circa 27 casi/ 100.000 abitanti.

I linfomi corrispondono a distinte entità patologiche, la cui diagnosi è particolarmente complessa e richiede l'interpolazione dei seguenti fattori: morfologia, profilo fenotipico, caratteristiche molecolari, citogenetica ed informazioni cliniche. Tale assunto è stato adottato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, che lo ha codificato in "WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues" comprendendo tutti i più recenti criteri (morfologici, immunofenotipici e molecolari) necessari per la diagnosi dei linfomi, la definizione dei fattori di rischio e l'identificazione di bersagli terapeutici. Da ciò consegue che la diagnosi deve essere posta da centri con particolare expertise. In molti Paesi Europei (quali la Germania e la Francia) sono stati istituiti Centri di riferimento per lo studio dei linfomi. La missione di ciascuna Struttura di Anatomia Patologica presente sul territorio nazionale deve consistere, innanzitutto, nella gestione ottimale del materiale biotipico. E', tuttavia, impensabile che ciascuna di queste sia provvista delle risorse e dell'esperienza per far fronte alla completa diagnostica dei linfomi maligni. Infatti, il

Servizio che diagnostica poche decine di casi di Emolinfopatia l'anno non può essere confrontabile in questi ambiti con Unità Operative Specialistiche che raccolgono centinaia di casi nell'arco di 12 mesi. Le indagini di più elevato livello (immunoistochimiche con marcatori altamente selettivi, di ISH, di FISH, di biologia molecolare, di proteomica e di genomica), in considerazione dei costi degli strumenti e dei reagenti, nonché del livello di formazione del personale ad esse destinate, richiedono necessariamente la concentrazione in Strutture di riferimento che garantiscano l'assoluto standard qualitativo ed il ritorno degli investimenti in termini di economia di scala.

L'efficacia dei trattamenti è ulteriormente aumentata negli ultimi anni e i linfomi rappresentano forse il gruppo di tumori più curabili. Terapie quali chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali devono essere impiegate nei casi che ne possono beneficiare e in centri qualificati ed esperti, per ridurre la tossicità. Negli ultimi anni sono emersi sempre più rapidamente nuovi farmaci quali anticorpi monoclonali, inibitori di proteine etc, indirizzati contro specifici target della cellula linfomatoso. Tali farmaci sono molto efficaci e hanno permesso un miglioramento della prognosi dei pazienti. Tali farmaci sono tuttavia ad alto costo e l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci biologici deve essere guidata da una attenta valutazione dei criteri di efficacia e appropriatezza e richiede un attento coordinamento tra centri di riferimento e centri periferici per garantire l'appropriatezza del trattamento ed evitare un cattivo utilizzo delle risorse.

REQUISITI RICHIESTI

Esperienza degli operatori

Almeno 2 ematologi esperti nel campo della gestione diagnostico-terapeutica nell'ambito delle malattie linfoproliferative.

Volumi di attività

Almeno 50 nuovi casi all'anno di linfoma e disordini linfoproliferativi cronici.

Accesso a tecnologie e Team operativi necessari

- 1- Servizio di Radiologia (Ecografia/TAC/RMN) e Diagnostica Interventistica (es. biopsia TAC/eco guidata)
- 2- Servizio di Medicina Nucleare (PET /CT) con le seguenti caratteristiche:

- a. Uso di un calibratore di attività tarato per la misura delle attività iniettate al paziente;
 - b. Calibrazione del tomografo PET rispetto ad una sorgente standard di attività nota e certificata;
 - c. Programma di assicurazione di qualità volto al mantenimento delle prestazioni del tomografo eseguito da Esperto in Fisica Medica (D. Lgs. 187/00);
 - d. Esecuzione del programma di qualificazione dello scanner secondo i criteri della Fondazione Italiana Linfomi
- 3- Servizio di Radioterapia con trattamento di almeno 25 nuovi casi di linfoma all'anno
 - 4- Servizio di Anatomia Patologica che diagnostica almeno 30 casi all'anno di disordini linfoproliferativi con indagini appropriate. Tale servizio deve garantire l'ottimale gestione della biopsia ematopatologica al fine di assicurare l'adeguata conservazione, sia dei dettagli citologici, sia delle caratteristiche molecolari [per indagini immunohistochimiche, di ibridazione in situ (ISH) di biologia molecolare convenzionale, proteomiche, genomiche, citogenetica, FISH, etc.] secondo le linee dal Gruppo Italiano di Ematopatologia (GIE) (reperibili sul sito della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica/Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology (SIAPEC/IAP) all'indirizzo www.siapec.it)
 - 5- Servizio di cardiologia per la valutazione iniziale dei pazienti con problematiche cardiovascolari per la corretta decisione terapeutica e per il monitoraggio della cardiotossicità. E' auspicabile che tali servizi si dotino in un prossimo futuro di specialisti dedicati alla cardioncologia sulla base del progetto in corso della Rete Oncologica.
 - 6- Centro Trasfusionale in grado di fornire il fabbisogno di emoderivati irradiati (concentrati piastrinici, emazie filtrate) e di plasma
 - 7- Centro di aferesi per la raccolta e la criopreservazione delle cellule staminali da reinfondere dopo consolidamento con alte dosi (trapianto autologo) o come back-up nella procedura di trapianto allogenico
 - 8- Servizio impianti CVC (almeno 100 impianti/anno)
 - 9- Team diagnostica chirurgica
 - 10- Pronto Soccorso o possibilità di ricovero per i trattamenti ad alte dosi e per le complicanze legate alla terapia
 - 11- Unità di Cure Palliative e terapia antalgica
 - 12- Team di psico-oncologia
 - 13- Farmacia con preparazione centralizzata dei farmaci antineoplastici

Modelli organizzativi

- Presenza di Centro accoglienza e Servizi (CAS)
- Organizzazione d'incontri multidisciplinari con la costituzione di GIC dedicato che coinvolgano: ematologi, radiologi, patologi, radioterapisti, medici nucleari, palliativista, infermieri dell'ematologia.

Caratteristiche del centro

- Ambulatori dedicati al paziente con linfoma per l'impostazione diagnostica, la programmazione e il monitoraggio della terapia e il follow-up
- Reparto di degenza per chemioterapia intensiva e procedure di autotrapianto
- Day hospital con personale infermieristico dedicato
- Centro trapianto di cellule staminali emopoietiche per il trapianto autologo accreditato Jacie e centro interno per il trapianto allogenico (accreditato Jacie) o collaborazione strutturata con centri regionali accreditati.
- Esistenza di PDTA revisionati una volta l'anno
- Partecipazione alla Fondazione Italiana Linfomi
- Esperienza consolidata in trials clinici nazionali ed internazionali
- Formazione continua degli operatori dedicati con la partecipazione attiva a convegni, corsi di formazione e presa visione della letteratura scientifica

Indicatori di qualità

- Prima visita CAS entro sette giorni
- Tempo tra visita CAS iniziale e definizione GIC del programma di terapia < 1 mese nell'80% dei pazienti
- Piano strutturato di prevenzione delle tossicità tardive (cardiotossicità seconde neoplasie ed alterazioni endocrinologiche)
- Prevenzione della sterilità

CRITERI PER LA DESIGNAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Le mielodisplasie sono malattie clonali della cellula staminale emopoietica caratterizzate da citopenie uni-multilineari e trasformazione leucemica nel 30% de casi.

L'incidenza, pari al 4/100.000 abitanti nella popolazione generale, aumenta sensibilmente negli anziani con stime >50 negli ultra-settantenni. Le mielodisplasie sono frequentemente sottodiagnosticate. In Piemonte presso il registro delle mielodisplasie vengono registrate circa 100-110 casi di MDS all'anno, ma solo una parte dei Centri piemontesi aderisce al registro. Sulla base dei dati epidemiologici globali la stima dei casi piemontesi dovrebbe essere superiore ai 500 casi all'anno.

L'approccio terapeutico va pianificato tenendo conto dello score di rischio, dell'età del paziente e delle sue comorbidità

- Pazienti anziani, fragili trattati con solo supporto trasfusionale o eritropoietina possono essere seguiti presso i Centri Periferici (Ematologie o Medicine Interne) piu' vicini al domicilio del paziente
- Pazienti ad alto rischio o più giovani a basso rischio che richiedono uno stretto follow-up per monitorare la risposta alle terapie, le complicanze, l'eleggibilità e la gestione di chemioterapie aggressive, sperimentali e trapianto allogenico vanno seguiti presso Centri di Riferimento

REQUISITI RICHIESTI per il trattamento attivo (terapie intensive, terapie trapiantologiche, agenti demetilanti)

Esperienze degli operatori

Almeno 2 ematologici esperti nel campo della gestione diagnostica-terapeutica nell'ambito delle mielodisplasie

Volume di attività

Almeno 20 nuovi casi/anno di mielodisplasie in trattamento attivo

Necessità di accesso strutturato alle seguenti Tecnologie e Team operativi

- Laboratorio per la colorazione dei vetrini con May Grunvald Giemsa e Perls
- Figure professionali (Ematologo; Anatomopatologo) con esperienza consolidata nella esame morfologico degli strisci di sangue periferico e midollare con definizione precisa della percentuale dei blasti e delle alterazioni displasiche delle 3 linee cellulari, richieste per l'inquadramento diagnostico secondo la WHO
- Laboratorio di citofluorimetria
- Laboratorio di citogenetica qualificato per l'identificazione e la definizione delle anomalie citogenetiche secondo l'ISCN e il successivo studio FISH nei casi con numero di metafasi insufficienti o cariotipo normale
- Servizio di Anatomia patologica con esperienza consolidata e nella diagnosi istologica delle neoplasie emopoietiche
- Laboratorio, in sede o convenzionato con altra struttura regionale, per la tipizzazione HLA dei pazienti e familiari e l'eventuale successiva ricerca di un donatore da Registro
- Servizio trasfusionale in grado di supportare l'elevato fabbisogno di emoderivati (concentrati piastrinici, emazie filtrate)
- Laboratorio in sede o convenzionato di biologia molecolare per lo studio dei marcatori molecolari
- Ambulatori e Day Hospital per l'inquadramento diagnostico e la gestione delle terapie (fattori di crescita, chemioterapia demitilante) e del supporto trasfusionale
- Preparazione centralizzata dei farmaci citostatici secondo norme di legge, sotto responsabilità della farmacia ospedaliera
- Reparti di degenza per chemioterapie intensive
- Servizio di Radiologia
- Servizio impianti CVC (almeno 100 impianti/anno)
- Pronto Soccorso e possibilità di ricovero per le complicanze legate alla terapia
- Servizio di psico-oncologia
- Servizio di cure palliative

Modelli organizzativi

- Organizzazione di incontri multidisciplinari GIC per discutere la diagnosi (ematologo, citofluorimetrista, anatomo-patologo e citogenetista) e la successiva strategia terapeutica

Caratteristiche del centro

- Stesura PDTA revisionati una volta l'anno
- Adesione alle linee guida nazionali (SIE) ed internazionali (ESMO, ELN, NCCN)
- Adesione al Registro Italiano delle Mielodisplasie
- Proposta o adesione a studi clinici controllati
- Staff infermieristico addestrato
- Capacità di gestione delle terapie piu' complesse: terapia immunosoppressiva, terapie sperimentali, chemioterapia ad alte dosi.
- Centro trapianto allogenico accreditato JACIE interno o collaborazione strutturata con centri regionali con esperienza consolidata nelle procedure di trapianto
- Formazione continua per il personale (inclusi medici, biologi, farmacisti, tecnici ed infermieri) e partecipazione attiva a convegni, corsi di formazione e presa visione della letteratura scientifica

Indicatori di qualità

- Percentuale di pazienti con diagnosi riportata secondo classificazione WHO: > 90%
- Percentuale di casi in cui è calcolabile lo score IPSS (per cui è quindi disponibile il risultato di citogenetica): > 70%.

CRITERI PER LA DESIGNAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI PER LA DIAGNOSI E LA CURA DEL MIELOMA MULTIPLO

Il mieloma multiplo è fra le neoplasie ematologiche più frequenti con una incidenza di 4-5 nuovi casi/100.000 abitanti anno, ed una incidenza maggiore nell'età anziana (oltre i 65-70 anni). Nella Regione Piemonte si dovrebbero pertanto avere circa 200-250 nuovi casi anno.

Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata dall'accumulo di plasmacellule monoclonali a livello del midollo osseo e da un'aumentata produzione di immunoglobuline monoclonali o di catene leggere di tipo κ o λ (proteinuria di Bence-Jones), con la comparsa di sintomi indice di danno d'organo (CRAB). Soltanto una piccola percentuale di casi di MM non secerne proteina monoclonale (mieloma non secernente): in questi pazienti sarà quindi assente il classico picco al quadro proteico elettroforetico.

La presenza dei segni e sintomi tipici della malattia indica la necessità di iniziare un trattamento specifico. La conferma della diagnosi di MM attivo si fonda sulla compresenza dei seguenti criteri:

- componente monoclonale nel siero e/o nelle urine (componente M ≥ 3 g/dl) e/o
- invasione midollare da parte delle plasmacellule monoclonali ($\geq 10\%$ e/o la conferma alla biopsia di un plasmacitoma)
- uno o più segni/sintomi di danno d'organo correlati al mieloma: CRAB* e infezioni ricorrenti, iperviscosità sintomatica o amiloidosi.

Criteri CRAB*.

Ipercalcemia (calcio sierico $\geq 10,5$ mg/dl)

Insufficienza renale (creatinina sierica ≥ 2 mg/dl)

Anemia (emoglobina ≤ 10 g/dl o ridotta di 2 g rispetto ai valori abituali del paziente)

Lesioni litiche od osteoporosi

Iperviscosità sintomatica

Amiloidosi

Infezioni batteriche ricorrenti

Il mieloma multiplo comprende la forma secernente, la forma micromolecolare, la forma non secernente, a cui si affianca il plasmocitoma solitario. Sono, invece, considerate patologie rare altre malattie quali amiloidosi AL e malattia da deposito di catene leggere/pesanti che richiedono la gestione in centri qualificati e con approccio multidisciplinare.

L'introduzione di nuovi farmaci come gli immunomodulanti (IMiDs: talidomide, lenalidomide e pomalidomide) e gli inibitori del proteasoma (bortezomib e carfilzomib) ha permesso di ottenere una più elevata percentuale di remissioni complete, con conseguente aumento dell'intervallo libero da malattia, della sopravvivenza e non da ultimo di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Sia gli immunomodulanti che gli inibitori del proteasoma sono considerati farmaci target, che agiscono cioè specificatamente sia sulla cellula neoplastica che sul microambiente, incrementando l'efficacia e riducendo nettamente la tossicità rispetto ai chemioterapici convenzionali. L'efficacia di questi farmaci è stata ampiamente dimostrata sia nel trattamento di prima linea che in recidiva. Quando si parla di terapia del MM, è necessario distinguere tra pazienti definiti "giovani" (età <65 anni), candidabili al trapianto di midollo, e pazienti "anziani" (oltre i 65 anni), non candidabili al trapianto. Altro parametro importante da considerare sono le comorbidità, in quanto esse possono compromettere la capacità del paziente di ricevere trattamenti aggressivi.

Al paziente occorre garantire un percorso diagnostico-terapeutico uniforme, basato su linee guida internazionali, un approccio multidisciplinare, l'accesso a studi sperimentali che consentano l'utilizzo di nuove molecole.

VOLUME DI ATTIVITA'

- almeno 20 nuove diagnosi di discrasie plasmacellulari richiedenti trattamento/anno
- almeno 50 pazienti in carico al centro/anno

SERVIZI RICHIESTI PER CENTRO DI RIFERIMENTO

- Ematologia con possibilità di procedura autotrapianto logica accreditata secondo standard JACIE
- Centro trasfusionale con possibilità di emafèresi ed emoderivati irradiati
- Radiologia comprensiva di diagnostica interventistica per biopsie TC guidate
- Medicina nucleare dotata di TCPET che consente di confermare la diagnosi di plasmocitoma solitario, di studiare i casi presentazione extraossea e riveste un ruolo nella conferma di remissione completa di malattia a fine trattamento del mieloma multiplo.
- Anatomia Patologica con esperienza consolidata nella diagnosi istologica delle neoplasie emopoietiche e con tipizzazione delle plasmacellule con antisieri specifici per le catene kappa/lambda in immunoistochimica
- Servizio di Citoflussimetria

- Servizio di citogenetica FISH in sede o convenzionato con altra struttura regionale, per la ricerca di alterazioni cromosomiche ad impatto prognostico significativo (delezione 13, delezione 17 , traslocazione 4:14;11:14;14:16)
- Radioterapia per trattamento radioterapico ad intento curativo o palliativo
- Ortopedia per valutazione possibilità di carico su segmenti ossei interessati dalla malattia, per prescrizione degli ausili necessari alla mobilizzazione del paziente
- Nefrologia per gestione di pazienti con insufficienza renale, per effettuazione di biopsia renale a scopo diagnostico, per necessità di trattamento dialitico
- Neurochirurgia, in sede o convenzionato con altra struttura regionale, per pazienti con quadri clinici che richiedono una decompressione midollare
- Cardiologia per valutazione clinica ed ecocardiografica pretrattamento farmacologico o procedura trapiantologica
- Algologia per gestione della sintomatologia dolorosa, caratteristica frequente della patologia mielomatosa
- Cure palliative per i pazienti non candidabili a terapie aggressive e per la gestione della fase “end life”
- Farmacia con preparazione centralizzata antitumorali
- Servizio di posizionamento catetere venoso centrale

MODELLO ORGANIZZATIVO

- Accoglienza CAS (Centro Accoglienza e Servizi)
- Discussione caso clinico GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure) dedicato ed attivo
- Componenti GIC: Ematologo, Radiologo, Anatomopatologo, Medico nucleare, Radioterapista, Palliativista, Algologo, Ortopedico/ Neurochirurgo, Infermiere di area
- Figure di supporto: Psicologo, Dietologo, Mediatore Culturale, Assistente sociale, Fisiopatolo respiratorio, Odontostomatologo

CARATTERISTICHE CENTRO DI RIFERIMENTO

- Reparto di degenza per chemioterapia
- Day Hospital dedicato
- Centro Trapianti accreditato JACIE
- Presenza PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) documento redatto da tutti i componenti del GIC con evidenza di data redazione e piano di revisione periodico (annuale)
- Evidenza di visita CAS e discussione GIC per singolo paziente di nuova diagnosi

- Adesione a GITMO, GIMEMA
- Formazione continua degli operatori dedicati con la partecipazione attiva a convegni, corsi e con presa visione della letteratura scientifica
- Partecipazione a trials clinici nazionali ed internazionali

INDICATORI DI QUALITA'

- Accreditemento Sistema Qualità (JACIE, ISO)
- Controllo di qualità gruppo citometria piemontese(GPMI)
- Prevenzione della sterilità
- Prevenzione osteonecrosi della mandibola
- Servizi di supporto esterni (Associazioni volontariato dedicate, case AIL)
- Tempi di attesa:
 - entro 24-72 ore per casi urgenti
 - intervallo fra visita CAS e discussione GIC < 1 mese