

DELIBERAZIONE N. 362 DEL 22/04/2024	
OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodg-kin follicolare classico (cFL)	
Esercizi/o e conto . Centri/o di costo . - Importo presente Atto: € . - Importo esercizio corrente: € . Budget - Assegnato: € - - Utilizzato: € - - Residuo: € - Autorizzazione n°: - Servizio Risorse Economiche: Francesca Romana Benedetto	STRUTTURA PROPONENTE UOSD Risk Management Il Dirigente Responsabile Costanza Cavuto Responsabile del Procedimento Costanza Cavuto L'Estensore Valentina Olivieri Proposta n° DL-376-2024
PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO Positivo Data 22/04/2024 IL DIRETTORE SANITARIO Ermete Gallo	PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Positivo Data 22/04/2024 IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO Laura Figorilli
Parere del Direttore Scientifico IRE Gennaro Ciliberto data 19/04/2024 Positivo Parere del Direttore Scientifico ISG ad interim Gennaro Ciliberto data 19/04/2024 Positivo	
La presente deliberazione si compone di n° 7 pagine e dei seguenti allegati che ne formano parte integrante e sostanziale: All. 1 pag 65 All. 2 pag 56 All. 3 pag 5 All. 4 pag 5	

Il Dirigente della UOSD Risk Management

- Visto il decreto legislativo del 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni;
- Visto il decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288 e il decreto legislativo 23 dicembre 2022, n. 200 “Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l’Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 e approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 2 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Vista la deliberazione IFO n. 1 del 2 gennaio 2024 di insediamento del Direttore Generale f.f. Dott.ssa Laura Figorilli;
- Viste le deliberazioni n. 212 del 16 marzo 2022 e n. 154 del 28 febbraio 2022 con le quali sono stati nominati rispettivamente la Dott.ssa Laura Figorilli quale Direttore Amministrativo ed il Dott. Ermete Gallo quale Direttore Sanitario degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri;
- Visto il D.M. del Ministero della Salute del 8 maggio 2020 di conferma del riconoscimento del carattere scientifico dell’IRCCS di diritto pubblico a Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) relativamente alla disciplina di “oncologia” per l’Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e alla disciplina di “dermatologia” per l’Istituto San Gallicano (ISG);
- Premesso che in data 25.05.2022 la Direzione Strategica degli IFO ha approvato la procedura che definisce le modalità, i criteri e gli standard di progettazione ed implementazione di un PDTA (percorso diagnostico terapeutico assistenziale);
- Considerato la prima emissione del documento presso gli IFO sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per linfoma non Hodgkin follicolare classico avvenuta in data 20/5/2016 e successive revisioni;

- Premesso che i PDTA sono strumenti che permettono alla struttura sanitaria di delineare, rispetto ad una patologia o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione;
- Premesso che l'approccio per processi, insito nella progettazione di un "percorso diagnostico terapeutico assistenziale" (PDTA), permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili; permette il confronto "benchmarking" e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento;
- Considerato che le caratteristiche fondamentali di un PDTA sono definite da criteri cardine così riassunti:
- essere basato sulla multidisciplinarietà;
 - rappresentare la traslazione delle linee guida e delle evidenze scientifiche;
 - riportare nel dettaglio i diversi passaggi spazio-temporali del piano di Cura, mediante specifici algoritmi, protocolli o altri strumenti idonei allo scopo;
 - essere strutturato in accordo alla progressione temporale della condizione clinica del paziente;
 - consentire una standardizzazione del percorso di cura di un dato problema clinico;
 - la facilitazione delle comunicazioni tra i membri del team di cura, i pazienti e le loro famiglie;
 - il coordinamento del processo di assistenza tramite il coordinamento dei ruoli e l'attuazione consequenziale delle attività dei team multidisciplinari di assistenza, dei pazienti e delle loro famiglie;
 - la documentazione, il monitoraggio e la valutazione delle varianze e degli outcome;
 - l'identificazione delle risorse appropriate.
- Considerato che un PDTA dovrà essere progettato in modo da assicurare la presa in carico, l'appropriatezza delle cure, la continuità assistenziale e la standardizzazione dei costi;

- Considerato altresì che per ciascun PDTA è necessaria la scomposizione in processi e successivamente ogni processo in sotto processi fino alle singole attività, indicando le motivazioni della scelta, gli obiettivi che si intendono raggiungere attraverso l'implementazione del PDTA ed i punti di innovazione dell'aspetto clinico organizzativo rispetto alle modalità di gestione correnti;
- Considerato che per la progettazione di un PDTA è necessario discutere e condividere i percorsi con tutti gli specialisti e le professionalità effettivamente coinvolte negli stessi ovvero gli specialisti che hanno in carico il paziente, ma anche tutti coloro che sono comunque coinvolti nel percorso (radiologi, radioterapisti, anatomo-patologi ecc.) ed i soggetti che operativamente gestiscono fasi del percorso (Direzione Sanitaria, servizi di prenotazione, servizi informativi ecc.), al fine di avere un quadro che descriva i reali percorsi del paziente nell'organizzazione aziendale.
- Considerato che le Fasi di Stesura del PDTA (ciclo PDCA - Plan-Do-Check-Act) sono così suddivise:
- la fase P (Plan) prevede la sua progettazione;
 - la fase D (DO) prevede la sua applicazione;
 - la fase C (Check) prevede la sua valutazione;
 - la fase A (Act) una standardizzazione o miglioramento.
- Ravvisato che per ogni PDTA è necessario formalizzare un Gruppo di Lavoro ed un Coordinatore Clinico dello stesso, con la caratteristica della multidisciplinarietà e della multi professionalità, da intendere non solo come insieme di categorie diverse di operatori sanitari, ma anche di quelle amministrative/organizzative;
- Ravvisato che il Gruppo di Lavoro ha come obiettivi la progettualità del PDTA, l'elaborazione della documentazione sanitaria e della sua implementazione, la diffusione delle conoscenze in termini di formazione del personale, l'informazione degli utenti coinvolti nel percorso;
- Ravvisato che nel Gruppo di Lavoro potranno essere coinvolti i rappresentanti dei pazienti/associazioni specifiche, sia per stabilire gli aspetti di empowerment, sia per definire l'impatto sulla qualità percepita; che il campo di applicazione della procedura in parola è rappresentato dalle Unità Operative degli IFO e

che i destinatari sono tutti gli operatori coinvolti nella progettazione del PDTA di riferimento;

Rilevato che in Italia la maggior parte dei PDTA sono rivolti a patologie oncologiche e pertanto gli IFO sono preposti alla progettazione dei sopracitati PDTA;

Ravvisata la necessità dell'analisi del contesto, ovvero di un processo conoscitivo che un'organizzazione compie nel momento in cui si accinge a realizzare un intervento (PDTA) che va ad impattare sull'ambiente socio-economico e territoriale di riferimento nonché sul proprio contesto organizzativo; che l'analisi del contesto di riferimento è un processo essenziale che ha lo scopo di fornire una visione integrata della situazione in cui le UUOO degli IFO operano, stimare preliminarmente le potenziali interazioni e sinergie con i soggetti coinvolti nel PDTA che si intende realizzare, verificare i punti di forza e i punti di debolezza che caratterizzano la propria organizzazione (UUOO) rispetto al PDTA da realizzare, verificare i vincoli e le opportunità offerte dall'ambiente di riferimento; che l'analisi del contesto costituisce uno dei principali strumenti che consente una corretta declinazione degli obiettivi strategici in obiettivi operativi e pertanto non deve dare origine ad un quadro informativo generico e indistinto, bensì ad un quadro conoscitivo direttamente dipendente dall'obiettivo strategico perseguito dalla UO attraverso il PDTA da realizzare;

Ritenuto opportuno adottare la procedura per la progettazione e l'implementazione dei PDTA (percorso diagnostico terapeutico assistenziale);

Attestato che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi della legge 14 01 1994, n. 20 art. 1 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui alla legge 7 agosto 1990, n. 241 art. 1, primo comma come modificata dalla legge 11 febbraio 2005, n. 15;

Propone

per i motivi di cui in narrativa che si intendono integralmente confermati:

- di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodgkin follicolare classico (cFL), secondo l'allegato al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale. (n.4 allegati)

La Direzione Sanitaria Aziendale, la Direzione Medica di Presidio e la UOSD Qualità Accreditamento e Risk Management cureranno tutti gli adempimenti per l'esecuzione della presente delibera.

Il Dirigente della UOSD Risk Management

Costanza Cavuto

Il Direttore Generale f.f.

- Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;
- Vista la legge regionale 23 gennaio 2006, n. 2;
- Visto l'Atto Aziendale adottato con deliberazione n. 153 del 19 febbraio 2019 ed approvato dalla Regione Lazio con DCA n. U00248 del 2 luglio 2019, modificato e integrato con deliberazioni n. 1254 del 02 dicembre 2020, n. 46 del 21 gennaio 2021 e n. 380 del 25 marzo 2021, approvate dalla Direzione Salute e Integrazione Socio-sanitaria della Regione Lazio, con Determinazione n. G03488 del 30 marzo 2021;
- Visto l'art. 3 comma 6 del D.lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 8 comma 7 della L.R. del Lazio n. 18/94.
- Vista la deliberazione IFO n. 1 del 2 gennaio 2024 di insediamento del Direttore Generale f.f. Dott.ssa Laura Figorilli;
- Preso atto che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo e utile per il servizio pubblico, ai sensi dell'art. 1 della legge 20/94 e s.m.i., nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della legge 241/90, come modificata dalla legge 15/2005.
- Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario Aziendale; ritenuto di dover procedere;

Delibera


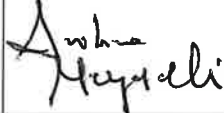

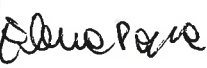






di approvare la proposta così formulata concernente *“Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodgkin follicolare classico (cFL) ”* e di renderla disposta.

Il Direttore Generale f.f.

Dr.ssa Laura Figorilli

Documento firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs 82/2005 s.m.i. e norme collegate

MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

PROPOSTO	FIRMA	VERIFICATO	FIRMA	APPROVATO	FIRMA
Dirigente Ematologo Referente Gruppo di lavoro (GDL) Dr.ssa Daniela Renzi		Responsabile UOSD Ematologia Coordinatore GDL- Responsabile DMT Dr. Andrea Mengarelli		Direttore Sanitario Aziendale Dr. Ermete Gallo	
Quality Manager Dr.ssa Elena Papa		Direttore UOC Direzione Medica IRE- ISG Dr.ssa Costanza Cavuto		Direttore Scientifico IRE Prof Gennaro Ciliberto	
		Direttore Dipartimento Clinica e Ricerca Oncologica Dr. Enrico Vizza			
		Direttore Dipartimento Ricerca e Tecnologie Avanzate Dr. Antonello Vidiri			
		Responsabile UOSD Qualità Accreditamento e Risk Management			
		Direttore UOC DITRAR Dr. Fabrizio Petrone			

STATO DELLE REVISIONI

DATA	REVISIONE	MOTIVO DEL CAMBIAMENTO <i>I cambiamenti del testo nella revisione corrente rispetto la precedente sono evidenziati con linea verticale rossa</i>
20/05/2016	0	Prima emissione
21/06/2019	1	Revisione del testo , revisione capitoli trattamento e indicatori, valori traguardo
12/04/2022	2	Revisione sostanziale in accoglimento delle osservazioni a seguito della visita di ricertificazione ISO 9001:2015 da parte dell'Ente di Certificazione Bureau Veritas del 17-11-2020
28/04/2023	3	Inserimento del documento nel format indicato nella delibera 592 del 28/07/2022 Aggiornamento del nominativo del Data Manager Inserimento dello Psicologo nella matrice delle competenze Inserimento dello Biostatistico nella matrice delle competenze ed all'interno del DMT Integrazione delle competenze del Responsabile di DMT, case manager e coordinatore Aggiornamento relativo all'emissione della 5° versione della Classificazione WHO dei Tumori Emolinfopoiectici, con ridefinizione dell'ambito di applicazione e dei sottotipi istologici esclusi Aggiornamento del capoverso 5.2 "Epidemiologia descrittiva" Revisione dei riferimenti bibliografici
20/03/2024	4	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornamento del capitolo 2.2 "Risorse Strutturali" alla luce dell'implementazione del percorso di autocertificazione dell'Unità Clinica di Fase 1 Ematologia (UCF1 Ema) • Aggiornamento del capitolo 2.4 "Risorse Organizzative", capoverso "linee guida di riferimento" • Aggiornamento del capitolo 2.5.2 "Gruppo Operativo Ristretto per la Stesura ed il Monitoraggio del PDTA" per inserimento della Radioterapista Dott.ssa Pasqualina D'Urso • Aggiornamento del capitolo 4.2 "Epidemiologia Descrittiva" • Aggiornamento del capitolo 4.3 "Impatto economico" • Aggiornamento del capitolo 4.4 "Impatto sociale" • Aggiornamento del capitolo 7.4.4 "Fase 4 - Trattamento", nel dettaglio: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inserimento di tisagenlecleucel (Kymriah®) dopo due o più linee di terapia sistemica

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">✓ Inserimento di axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) dopo tre o più linee di terapia sistemica✓ Inserimento di mosunetuzumab (Lunsumio®) dopo due o più linee di terapia sistemica• Aggiornamento del capitolo 8 “Indicatori, Strumenti di misurazione e Valori traguardo” con rimodulazione dei valori traguardo degli indicatori 2 e 4• Aggiornamento della FMECA LF 2024 (capitolo 9 “Analisi dei Rischi”) alla luce dei nuovi Consensi Informati: DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642• Aggiornamento del capitolo 12 “Riferimenti Bibliografici”• Aggiornamento della tabella 7 Terapia• Modifica dell’Appendice |
|--|--|

Sommario

1	INTRODUZIONE	5
2	ANALISI DEL CONTESTO	5
2.1	Stakeholders	7
2.2	Risorse Strutturali	8
2.3	Risorse Tecnologiche ed Informatiche	9
2.4	Risorse Organizzative	10
2.5	Risorse Umane	12
2.5.1	Team multidisciplinare	12
2.5.2	Gruppo operativo ristretto per la stesura del PDTA	14
3	OBIETTIVO E SCOPO	15
4	AMBITO DI APPLICAZIONE	15
4.1	Inquadramento nosologico e biologia (Storia naturale della patologia)	15
4.1.1	Cellula di origine	16
4.1.2	Genetica (mutazioni)	16
4.1.3	Microambiente	16
4.1.4	Trasformazione	17
4.2	Epidemiologia descrittiva (Epidemiologia, prevalenza, incidenza, mortalità)	17
4.3	Impatto economico	17
4.4	Impatto sociale	18
4.5	Fattori causali, complicanze ed effetti avversi legati alla patologia ed al trattamento, ricaduta e progressione, comorbidità.	18
5	SIGLE ED ABBREVIAZIONI UTILIZZATE	18
6	SVILUPPO	19
7	PERCORSO DI RIFERIMENTO	19
7.1	Criteri di eleggibilità	19
7.2	Criteri di ingresso	20
7.3	Criteri di uscita	20
7.4	Fasi del percorso	20
7.4.1	Fase 1 – Presa in carico del paziente	22
7.4.2	Fase 2 – Definizione del piano diagnostico	24
7.4.3	Fase 3 – Stadiazione e definizione della prognosi	28
7.4.4	Fase 4 – Trattamento	32
7.4.4.1	Trattamento del LF localizzato (Stadi I-II) basso carico tumorale	33
7.4.4.2	Trattamento del LF localizzato (Stadi I-II) alto carico tumorale	33
7.4.4.3	Trattamento del LF avanzato (Stadi III-IV) basso carico tumorale	33
7.4.4.4	Trattamento del LF avanzato (Stadi III-IV) alto carico tumorale	34
7.4.5	Fase 5 – Valutazione della risposta al Trattamento	40
7.4.6	Fase 6 – Follow-up	42
8	INDICATORI, STRUMENTI DI MISURAZIONE E VALORI TRAGUARDO	44

9	CRITERI PER L'ANALISI DEI RISCHI	46
10	AUDIT	49
11	PIANIFICAZIONE DELLE REVISIONI	49
12	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	50
13	TABELLE	54
13.1	Tabella 1. PS ECOG	54
13.2	Tabella 2. Indice ADL (Activities of daily living)	55
13.3	Tabella 3. Indice IADL (Industrial activities of daily living)	56
13.4	Tabella 4. CIRS-G	57
13.5	Tabella 5. Ann Arbor staging classification	58
13.6	Tabella 6. FLIPI-1 e FLIPI-2	59
13.7	Tabella 7. Terapia LF grado 1-2-3A (cFL)	60
13.8	Tabella 8. PET 5-point scale (Deauville criteria)	62
14	APPENDICE: Data-base di linee-guida in Ematologia	63
15	FIGURE	64
15.1	Figura 1. Linfomagenesi del LF	64
15.2	Figura 2. Influenza del microambiente tumorale sul LF	65

1 INTRODUZIONE

In ambito sanitario, il trattamento di un problema di salute richiede frequentemente il contributo di più attori all'interno di un sistema inter-professionale, inter-disciplinare e multi-disciplinare. La complessità di un sistema, così organizzato, può creare condizioni favorevoli alla variabilità, i difetti di congruità, continuità ed integrazione della cura, tutte condizioni che facilitano la possibilità di errore.

L'approccio per processi, insito nella progettazione di un "*percorso diagnostico terapeutico assistenziale*" (PDTA), permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili, permette il confronto "*benchmarking*" e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La costruzione di un processo tecnico-gestionale, nel senso compiuto di "percorso", definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento, garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori, aiuta a migliorare la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate e, nel contempo, aiuta a prevedere e quindi ridurre l'evento straordinario, facilitando la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti.

Condividere un PDTA non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

L'utilizzo dell'espressione "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale" è orientato da due fondamentali motivazioni: **1.** il termine "Percorso", più di altri termini, rende ragione sia dell'esperienza del cittadino/paziente, sia dell'impatto organizzativo che lo strumento del PDTA può avere nella realtà aziendale che lo utilizza; **2.** i termini "Diagnostico", "Terapeutico", "Assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale della persona che ha un problema di salute, per la gestione del quale, spesso, diventano necessari interventi multi-professionali e multi-disciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità. In tal senso i PDTA rappresentano la contestualizzazione di linee guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di una struttura sanitaria, tenute presenti le risorse disponibili.

I PDTA sono quindi modelli locali che, sulla base delle linee guida ed in relazione alle risorse disponibili, consentono un'analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata in funzione del miglioramento della qualità. I PDTA sono, in pratica, strumenti che permettono alla struttura sanitaria di delineare, rispetto ad una patologia o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione.

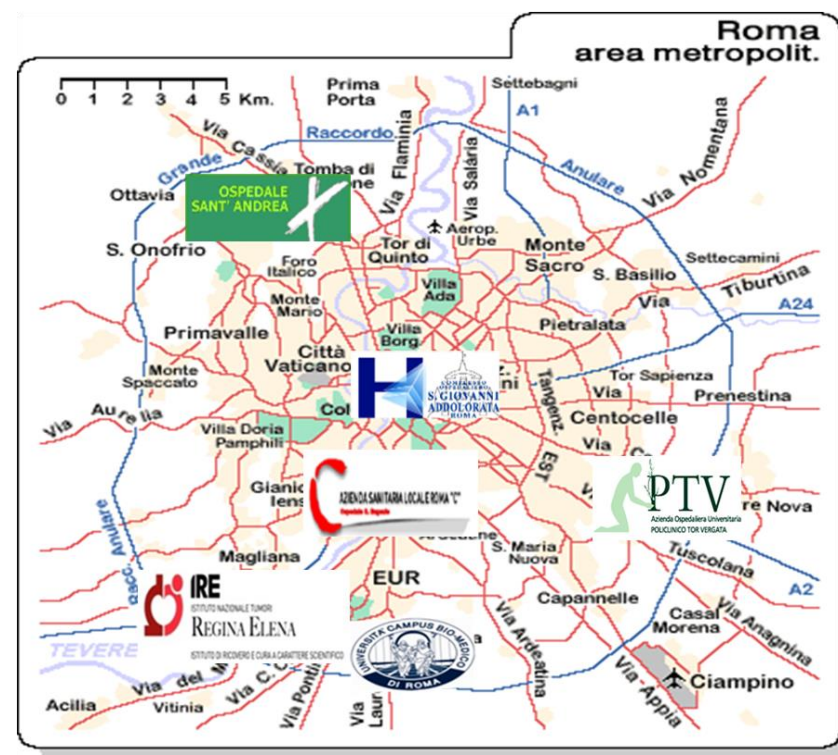
2 ANALISI DEL CONTESTO

L'Unità Operativa Semplice Dipartimentale (UOSD) di Ematologia dell'Istituto Nazionale Tumori regina Elena di Roma opera in un Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di diritto pubblico ad indirizzo oncologico. Il contesto aziendale indirizza fortemente l'attività della UO, improntata sia all'assistenza che alla ricerca clinica e traslazionale in ambito esclusivamente ematologico come da mission specifica dell'Istituto (senza quindi applicazione in campi sempre di pertinenza ematologica ma non neoplastici quali le emoglobinopatie, le coagulopatie, la trombofilia, le citopenie autoimmuni, le anemie carenziali solo per fare qualche esempio).

L'assenza di un Dipartimento di Emergenza Accettazione (DEA)/Pronto Soccorso (PS) determina una caratterizzazione della casistica neoplastica osservata, con una netta prevalenza di quelle patologie

ematologiche che all'esordio entrano in diagnosi differenziale con un tumore solido (linfomi e mielomi), ed una minore rappresentazione di leucemie acute e croniche (che hanno più probabilità di afferire all'esordio ad un DEA/PS).

L'assenza di requisiti impiantistici nelle stanze di degenza ordinaria dell'Unità Clinica per l'attività di trapianto



allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) quali ad esempio la pressione positiva ed i filtri ad alta efficienza di filtrazione, assieme all'assenza di una Unità di Aferesi e Processazione delle CSE all'interno dell'Istituto, hanno determinato inoltre che si sia dovuto limitare l'attività trapiantologica al solo trapianto autologo e che si sia dovuto ricorrere ad una Stem Cell Factory (Istituto dei tessuti) di riferimento esterna all'Istituto (da Piano Regionale Sangue l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini). L'adesione nel 2006 al programma di trapianto metropolitano denominato "Rome Transplant Network" (riconosciuto dai Gruppi Europeo ed Italiano di Trapianto di Midollo Osseo, dal Centro Nazionale

Trapianti e dal Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità - EBMT/GITMO/ISS-CNT/CNS - con CIC 756-4) ha consentito alla UO di integrarsi in un network di Ematologie appartenenti a sei Istituzioni non contigue della medesima area metropolitana di Roma le quali, in accordo agli standards del Joint Accreditation Committee-ISCT Europe & EBMT (JACIE), dimostrano di possedere comuni protocolli, comuni procedure di addestramento degli staff, un comune sistema di gestione della qualità, comuni meccanismi di analisi dei risultati clinici ed una evidenza di interazione costante. RTN ha ottenuto il primo accreditamento JACIE nel 2014. Nella piantina seguente viene riportata la collocazione topografica dei sei Centri afferenti a RTN.

L'assenza di un servizio di cure domiciliari per pazienti ematologici all'interno dell'Istituto determina la necessità di rivolgersi per assicurare la continuità assistenziale Ospedale-Territorio in determinate circostanze alle ASL di appartenenza del paziente e/o alle Società convenzionate con la Regione Lazio.

Tra i fattori esterni in grado di influenzare l'UO sia da un punto di vista assistenziale che di ricerca individuiamo, oltre ovviamente la necessità di corrispondere ai requisiti regolatori e normativi cogenti, l'appartenenza a Reti, Società, Gruppi Cooperatori metropolitani, regionali, nazionali ed internazionali, e la collocazione geografica rispetto alle altre Ematologie del territorio metropolitano e regionale. In particolare, la UO risulta affiliata presso il Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) con CIC 106, la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) con CIC 164, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) con CIC 742, il Working Group Ematologia di Alleanza Contro il Cancro (ACC), l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), il Gruppo

di Sorveglianza Epidemiologica delle Infezioni nelle Malattie Ematologiche (SEIFEM), il Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON), il Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM), la Rete Laziale Linfomi (RELLI), il Gruppo Laziale Mielomi ed il Gruppo Laziale Sindromi Mieloproliferative Croniche Ph1 negative. Da un punto di vista topografico la UO è collocata nel quadrante sud-ovest metropolitano, con diverse altre Ematologie di Strutture Sanitarie situate nel raggio di circa 10 km (l'Università del Campus Biomedico, il Presidio Ospedaliero S. Eugenio della ASL RM2, il Policlinico Universitario di Tor Vergata, l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini). Questa competizione di mercato ha quindi determinato la necessità di promuovere politiche specifiche di implementazione della capacità attrattiva esercitata sul territorio metropolitano e regionale. Occorre citare in questo senso sia l'accreditamento JACIE nell'ambito RTN che ha portato ad un aumento del numero dei trapianti osservato negli anni, sia lo sviluppo di rapporti di collaborazione con L'Ematologia di Viterbo e l'Oncologia di Rieti, grazie ai quali la UO si è venuta a costituire come Centro di riferimento per la formazione del personale medico ed infermieristico proveniente dalla provincia di VT e per l'attività assistenziale per i pazienti ematoncologici complessi e/o necessitanti trapianto provenienti dalle province di VT e RI.

2.1 Stakeholders

La lista degli stakeholders è riassunta, così come i fattori di contesto interni ed esterni, nell'elemento grafico seguente. Le esigenze peculiari dei vari stakeholders improntano l'attività della UO. In particolare la presa in carico a 360 gradi del paziente rientra nella vision dell'Istituto, e molteplici sono le iniziative a testimonianza dello sforzo di tenere al centro le esigenze del paziente e dei care-givers (vedi sito Istituzionale www.ifo.it). Esistono esigenze specifiche derivanti dall'essere una UO di un IRCCS, con un debito di requisiti da ottemperare nei confronti del Ministero della Salute, della Regione Lazio, delle Autorità Regolatorie (ad es AIFA) per il tramite dell'Alta Direzione.

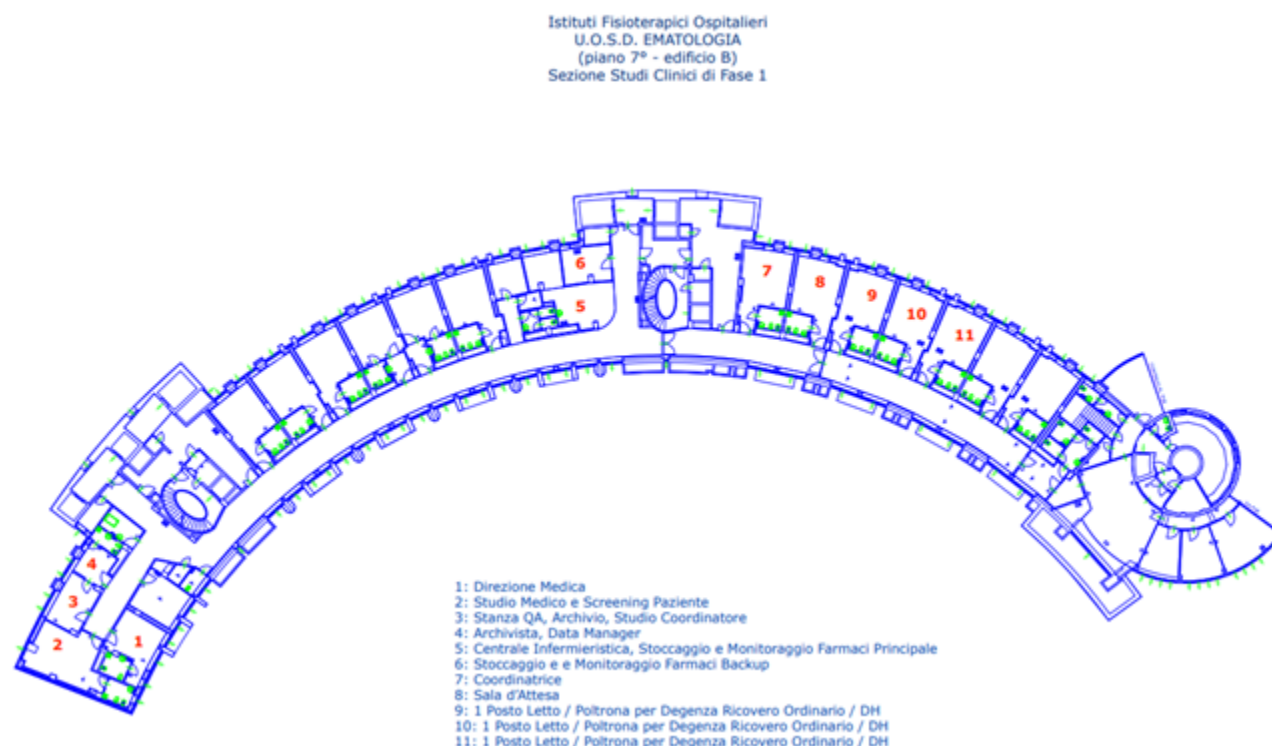


I rapporti con le Aziende Farmaceutiche devono essere improntati al rispetto dei codici di massima trasparenza ed eticità, attenendosi scrupolosamente alle normative cogenti. Esistono infine esigenze di benessere dell'equipe della UO che devono essere perseguite attraverso l'applicazione degli strumenti aziendali e l'esercizio di una leadership autorevole, partecipata, consapevole, resiliente.

2.2 Risorse Strutturali

La UO dispone al primo piano dell'Edificio siglato Corpo B di un Ambulatorio/DH (la differenza tra gestione ambulatoriale e di DH è puramente di tipo amministrativo, essendo l'apertura di una cartella di DH esclusivamente contemplata laddove sia prevista l'esecuzione di una procedura invasiva come ad es. rachicentesi medicata e/o diagnosticata e biopsie). La gestione ambulatoriale/DH è finalizzata al management di pazienti richiedenti accertamenti e cure di entità modesta o moderata. In regime ambulatoriale/DH è possibile eseguire programmi di chemioterapia, emotrasfusioni, terapie mediche, accertamenti diagnostici quali aspirato midollare, biopsia ossea, rachicentesi. Gli ambienti dell'Ambulatorio/DH sono costituiti da 6 studi medici, una medicheria e da quattro stanze contenenti 4 letti ed 8 poltrone globalmente. Il Reparto di degenza è situato al primo piano dell'Edificio siglato Corpo B ed è composto da una Unità di Trapianto composta da 5 stanze singole, di cui 2 dotate di apparecchiature per la decontaminazione dell'aria, dedicata all'isolamento reversibile dei pazienti particolarmente immunocompromessi, e di un'area per le degenze ordinarie composta da 6 stanze. Il numero di posti letto accreditato dalla Regione Lazio è di 15 totali. Nell'Area di degenza è allocata l'Unità Clinica di Fase 1 Ematologia (UCF1 Ema) in via di implementazione.

Planimetria dell'Area di degenza Ematologia



I locali della UCF1 Ema sono i seguenti (numerati in rosso nella planimetria):

-Stanze multifunzionali dotate di letto, poltrona e monitor per pazienti arruolati in trial di fase 1 in regime RO/DH/Ambulatoriale: locale 9 (stanza 723) 10 (stanza 725) [e 11 (stanza 727) – backup]

-Studio medico e screening paziente: locale 2 (stanza 703)

- Stanza QA – Archivio - Study coordinator: locale 3

- Stanza Archivistica – Data manager: locale 4 (stanza 705)

- Centrale infermieristica – stoccaggio e monitoraggio farmaci (principale e back-up): locali 5 e 6

- Stanza Coordinatrice: locale 7 (stanza 719)

- Sala d’attesa: locale 8 (stanza 721)

Nell’ambito del PDTA è richiesto il coinvolgimento delle UO di afferenza delle professionalità costituenti il team multidisciplinare (vedi §2.5).

2.3 Risorse Tecnologiche ed Informatiche

L’elenco delle apparecchiature, dispositivi medici, e il riferimento al documento che li inventaria e dal quale si risale alle verifiche periodiche e straordinarie elettriche e di funzionalità è contenuto nel programma denominato GAEM dell’Ingegneria Clinica.

“Progetto.ema”: Trattasi di un software di tipo web-based per l’inserimento, la consultazione e l’elaborazioni di dati clinici orientati per patologia. Questo software permette di tenere sotto controllo gli outcomes clinici più importanti e richiesti dai sistemi di accreditamento JACIE e OECI e dalla norma UNI EN ISO 9000:2015 quali sopravvivenza, ricaduta, linee di terapia, tempo intercorso tra prima visita, diagnosi e trattamento etc.

Tale strumento rappresenta un indispensabile ausilio nella valutazione di efficacia ed efficienza dei PDTA. Il software offre la possibilità di estrarre i dati da elaborare con programmi per l’analisi statistica (SPSS o SAS), così da permettere analisi epidemiologiche descrittive ed analitiche, analisi di esito ed analisi di farmaco-economia utili sia alla UO sia eventualmente al Servizio Sanitario Regionale, ai fini di un corretto monitoraggio tanto dell’appropriatezza clinica ed allocativa delle risorse, quanto dell’outcome clinico in modalità real-time e real-life. Da un punto di vista informatico il software, per il database relazionale, utilizza Microsoft SQL Server 2012®.

Microsoft Visual Studio 2015® viene impiegato per la creazione dell’interfaccia web-based necessaria a integrare i dati provenienti da fonti differenti e creare le routine necessarie all’elaborazione dei dati di input dai database originali (anagrafica pazienti, cartelle cliniche, registro radioterapia, File F).

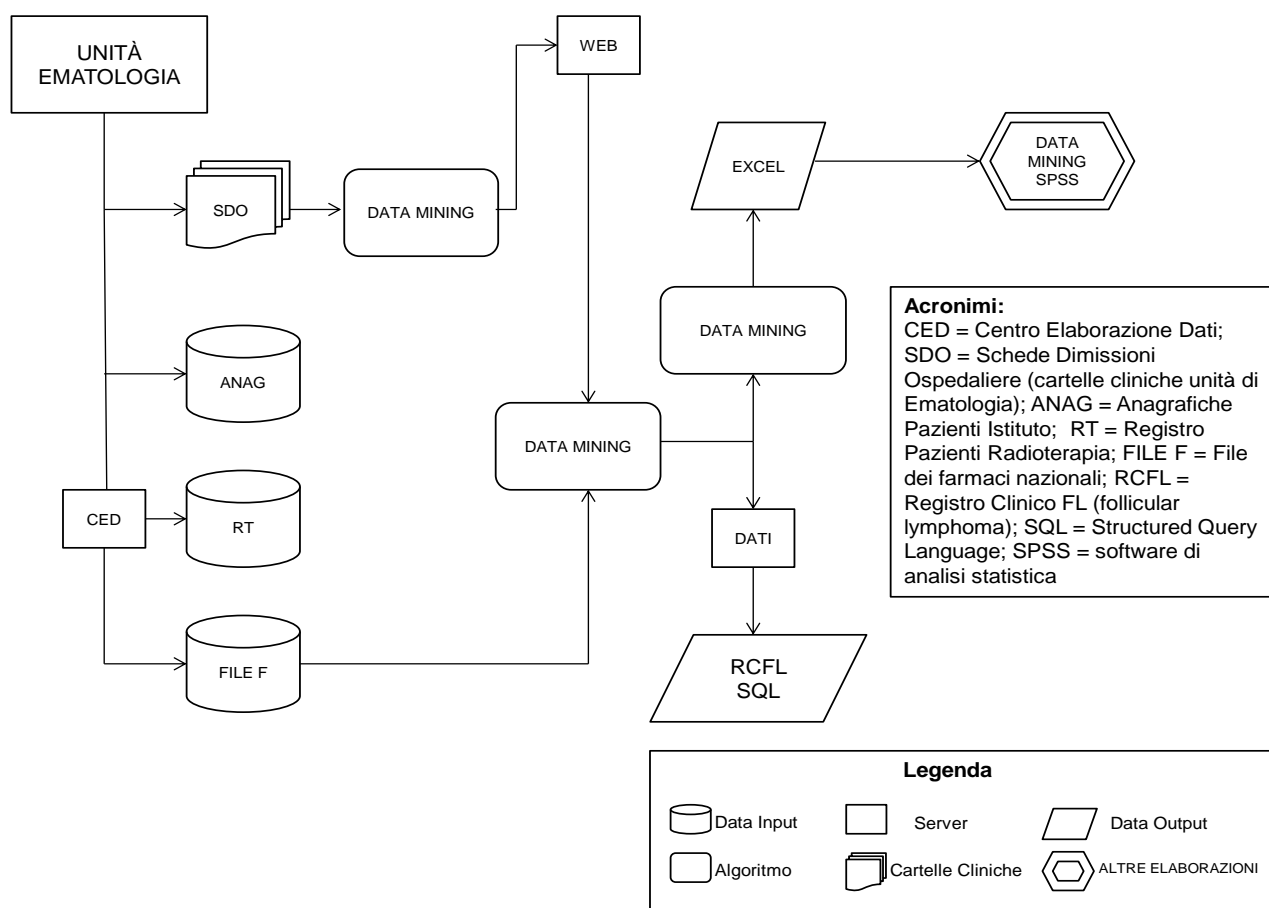
Caratteristiche specifiche del software sono:

1. autenticazione al sistema solo con login e password;
2. protezione dati con crittografia Secure Sockets Layer SSL 256-bit;
3. architettura web-based three tier (l’interfaccia Web-based “Dynamic Mode” permette la visualizzazione dei dati dei tre livelli in un unico form);
4. ID unico codificato di interconnessione tra il server Web e i dati;
5. connessioni con altre banche dati o “repositories” (per esempio con il registro elettronico dei pazienti in trattamento con radioterapia);
6. funzioni di text-mining e rielaborazioni dati (tramite algoritmi dedicati);

7. presenza di tre livelli di informazione: dati anagrafici, dati clinici, dati trattamento farmacologico (inserimento delle linee di terapia);
8. controlli formali (controllo dei dati durante la fase di acquisizione mediante la codifica dei campi di input);
9. esportazione dei dati codificati per elaborazione biostatistica.

La progettazione di questo software è utile al fine di consentire agli operatori coinvolti nell'acquisizione dei dati (data entry manuale) di salvare direttamente il proprio lavoro nel database relazionale creato, garantendo un controllo diretto sui dati durante la fase di acquisizione stessa. Per esempio, l'operatore non può salvare un dato qualora questo abbia un'inconsistenza formale tra le variabili digitate.

Di seguito il diagramma di funzionamento del progetto.ema.



2.4 Risorse Organizzative

La UO di Ematologia opera in accordo ad un Corpo documentale predisposto per gestire la normale operatività di routine oltre ai protocolli ed alle procedure necessari per operare conformemente ai requisiti di accreditamento dello standard JACIE ed OECI (Organization European Cancer Institute) e della Fase 1.

Le informazioni documentate del PDTA sono rintracciabili in questo documento ed all'interno del SGQ della UO di Ematologia (matrice documentale modulo M.PX-01 Elenco documenti) ed aziendale.

Linee guida di riferimento. La legge n. 24/2017 sulla responsabilità professionale ha affidato un ruolo fondamentale alle linee guida, dando all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), tramite il Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC), il ruolo di garante metodologico e di governance nazionale del processo di produzione di linee-guida di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale. Nel nuovo contesto normativo, il Sistema Nazionale Linee-Guida (SNLG) costituisce, quindi, il punto di accesso istituzionale alle linee guida per la pratica clinica o per scelte di salute pubblica sviluppate per il SSN e per decisori, professionisti e pazienti [\(1\)](#). Il Ministero della Salute, nel 2017, ha inserito la Società Italiana di Ematologia (SIE) nell'Elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie in attuazione dell'articolo 5 della Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli) e del Decreto ministeriale 2 agosto 2017 abilitate alla produzione delle linee guida. La SIE ha perciò costituito al proprio interno una struttura di esperti che hanno il compito di produrre le linee guida delle principali patologie ematologiche, in autonomia oppure in collaborazione con altre Società Scientifiche [\(2\)](#). Il gruppo di lavoro ha deciso di guardare, naturalmente, alla propria Società Scientifica di riferimento, ovvero la SIE, per l'individuazione della linea-guida di riferimento per la stesura del presente PDTA. Ad oggi nel SNLG dell'ISS non è presente alcuna linea-guida per il LF redatta a cura della SIE. Giova ricordare che nel 2001 nasce lo strumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), divenuto negli anni il riferimento internazionale per valutare la qualità delle linee guida. Nel 2010 l'AGREE Next Step Consortium ha pubblicato AGREE II, la nuova versione dello strumento e nel 2016, sulla base di AGREE II è stata sviluppata l'AGREE Reporting Checklist, finalizzata a migliorare il reporting delle linee guida. Da un punto di vista metodologico, la SIE ha adottato una nuova modalità di sviluppo delle linee-guida denominata CUBE GUIDELINES (manuale versione 2.1 del gennaio 2019). Il gruppo di lavoro ha deciso di uniformarsi al CUBE GUIDELINES per l'identificazione della linea-guida di riferimento per l'elaborazione del presente documento. Tale metodologia prevede tre steps. **1° Step:** identificazione e selezione delle linee-guida candidabili tra quelle le cui fonti sono costituite da Repositories Internazionali e Nazionali di linee-guida e Società Scientifiche di Ematologia ed Oncologia (Appendice), con esclusione di norma a-priori delle linee-guida non aggiornate negli ultimi 2 anni e di quelle non rispondenti allo scopo. **2° Step:** adozione oppure adattamento delle raccomandazioni proposte nella linea-guida identificata, in base a considerazioni legislative nazionali, evidenze più recenti, limitazioni nell'applicazione a popolazioni diverse. **3° Step:** gradazione della forza delle raccomandazioni in accordo ai principi della metodologia del *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Seguendo tale metodologia sono state identificate quattro linee-guida fondamentali candidabili a fungere da backbone per l'elaborazione del PDTA nel LF, nessuna delle quali però pienamente rispondente ai requisiti richiesti: 1) una linea-guida prodotta dalla SIE [\(3\)](#) nel 2013 che non è presente nel SNLG dell'ISS; 2) una prodotta dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) [\(4\)](#) nel 2018, che integra la metodologia del GRADE, e che tiene conto della qualità delle prove (molto bassa, bassa, moderata, alta) e della forza della raccomandazione clinica (positiva forte, positiva debole, negativa debole, negativa forte), con la raccomandazione clinica formulata sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); 3) una prodotta dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [\(5\)](#) che pur essendo la più aggiornata e la più esaustiva (versione 1.2024 del 18 Gennaio 2024) è però contestualizzata nella realtà Americana; 4) ed infine una prodotta dalla European Society of Medical Oncology (ESMO) [\(6\)](#) pubblicata nel marzo 2021 (online nel novembre 2020). In base a tutte le precedenti considerazioni, il gruppo di lavoro ha deciso, dando priorità al contesto geografico continentale di appartenenza ed alla data di pubblicazione, che il riferimento principale, fosse costituito dalla linea-guida ESMO del 2021 [\(6\)](#). Le evidenze recenti di rilevante impatto clinico-terapeutico non menzionate nella suddetta linea-guida ESMO sono comunque state considerate ed inserite nel presente PDTA e

sono la terapia con Cellule T con Recettore Antigenico Chimerico (CAR-T) dopo due o più [tisangelecleucel (Kymriah®)] o tre o più [axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)] linee di terapia sistemica e la terapia con anticorpo bispecifico mosunetuzumab (Lunsumio®) dopo due o più linee di terapia sistemica. Il presente PDTA menziona tali opzioni terapeutiche nell'apposita sezione graduandone la raccomandazione. Di seguito nella tabella viene riportato il sistema di gradazione delle raccomandazioni utilizzato dalle linee-guida dell'ESMO basato sul livello delle evidenze e sulla loro forza positiva e negativa di impatto clinico.

SISTEMA DI GRADAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI (LINEA-GUIDA ESMO)	
Livelli di evidenza (qualità delle prove)	
I	Evidenza da almeno un ampio trial controllato randomizzato di ottima qualità metodologica (basso potenziale di distorsione) o meta-analisi di trials randomizzati ben condotti senza eterogeneità
II	Piccoli trials randomizzati o ampi trials randomizzati con sospetto di distorsione (bassa qualità metodologica) o meta-analisi di tali trials o di trials con dimostrata eterogeneità
III	Studi di coorte prospettici
IV	Studi di coorte retrospettivi o studi caso-controllo
V	Studi privi di gruppo controllo, case reports, opinione di esperti
Gradi di raccomandazione (forza della raccomandazione positiva o negativa)	
A	Forte evidenza di efficacia con un beneficio clinic sostanziale, fortemente raccomandato
B	Forte o moderata evidenza di efficacia ma con limitato beneficio clinic, generalmente raccomandato
C	Insufficiente evidenza di efficacia o beneficio non superiore al rischio o allo svantaggio (eventi avversi, costi,...), opzionale
D	Moderata evidenza contro l'efficacia o per eventi avversi, generalmente non raccomandato
E	Forte evidenza contro l'efficacia o per esito avverso, mai raccomandato

(6)

2.5 Risorse Umane

2.5.1 Team multidisciplinare

La diagnosi, la stadiazione, il percorso terapeutico e il follow-up del LF richiedono un approccio multidisciplinare prevedendo la collaborazione di molte figure, nelle diverse fasi, che insieme costituiscono il team multidisciplinare: ematologo, equipe infermieristica dedicata e case manager, psicologo, anatomo-patologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, medico di laboratorio, biologo molecolare, citofluorimetrista, radioterapista, medico trasfusionista, infettivologo, cardiologo, altri medici specialisti in base alle caratteristiche del singolo paziente (neurologo, otorinolaringoiatra, gastroenterologo/endoscopista, ortopedico, neurochirurgo, chirurgo toracico ed addominale, etc.), quality e data manager, biostatistico.

Per quanto attiene la figura dello psicologo, la diagnosi di tumore e le sue conseguenze possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre la vasta gamma di sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione di chi ha in cura i pazienti. Oltre al disagio, alla paura e allo sgomento che segue la diagnosi, dal 30% al 35% dei pazienti affetti da cancro presenta disturbi d'ansia e stress-correlati, disturbi depressivi e dell'adattamento che interferiscono in maniera significativa con la aderenza alle cure, i comportamenti di malattia e la qualità della vita. La sofferenza emozionale del paziente oncologico è stata definita e concettualizzata nella comunità scientifica internazionale con il termine distress e si riferisce ad una "spiacevole esperienza emotiva multifattoriale di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emozionale), sociale e/o spirituale che può interferire con la capacità di affrontare efficacemente la malattia tumorale, i suoi sintomi e il

trattamento”. Il distress può essere definito e misurato con strumenti autosomministrati e la sua valutazione viene oggi considerata un indicatore di qualità e completezza dell’assistenza ai pazienti in oncologia, sia sul versante clinico sia su quello organizzativo all’interno dei percorsi di accreditamento delle strutture.

La maggior parte di queste figure sono rappresentate nella tabella sottostante e compongono il “Disease Multidisciplinary Team” (DMT) Ematologico che nella fattispecie della gestione del LF dà attuazione al programma diagnostico terapeutico così come previsto dal PDTA favorendo l’accessibilità alle varie fasi ed assicurando la tempestività nel processo di cura. Di seguito la matrice delle competenze per le varie figure professionali:

Figura	Responsabilità
Responsabile DMT di Ematologia	<ul style="list-style-type: none"> • Coordina il DMT, in accordo alla Delibera n. 511 del 30 giugno 2022 “Adozione del Regolamento del Disease Multidisciplinary Team” e ad eventuali integrazioni • Assume la decisione ultima sul trattamento dei pazienti con LF e su eventuali scostamenti dal PDTA di riferimento • Controlla in maniera diretta ed indiretta la metodologia e l’applicazione del PDTA • Verifica l’approccio multidisciplinare con il pieno coinvolgimento di tutti gli esperti presenti nel gruppo di lavoro • Si rapporta con la Direzione Sanitaria per tutto ciò che è inerente all’organizzazione ed al corretto funzionamento del PDTA • Garantisce tutto il percorso assistenziale nel quale è stato inserito il paziente
Medico Ematologo	<ul style="list-style-type: none"> • Garantisce la presa in carico globale del paziente • E’ responsabile di indirizzare il percorso diagnostico e terapeutico così come definito dal DMT in accordo col PDTA • Garantisce l’accesso alle prestazioni di specialistica ambulatoriale e ricovero, alle terapie attive e l’attuazione degli accertamenti laboratoristici e strumentali necessari nelle varie fasi della malattia • Coordina, indirizza e gestisce insieme agli altri specialisti e al MMG il programma di follow-up • Si fa carico di eventuali emergenze/urgenze legate alle complicanze adoperandosi per ricoverare il paziente in degenza ordinaria laddove necessario e mantenendo i contatti con i medici di Reparto
Radiologo interventista o chirurgo o endoscopista	<ul style="list-style-type: none"> • Hanno la responsabilità di prelevare il materiale istologico necessario per permettere all’anatomo-patologo di giungere alla diagnosi
Anatomo-Patologo	<ul style="list-style-type: none"> • E’ responsabile di definire la diagnosi in base all’istologia, immunoistochimica, citogenetica e biologia molecolare con l’emissione del referto conclusivo
Radioterapista	<ul style="list-style-type: none"> • E’ responsabile della valutazione clinica del paziente e della definizione del piano di trattamento radioterapico
Patologo clinico	<ul style="list-style-type: none"> • E’ responsabile della fase diagnostica citofluorimetrica sui campioni biologici
Radiologo	<ul style="list-style-type: none"> • E’ responsabile dell’effettuazione e della refertazione delle indagini di imaging.
Medico di Medicina Nucleare	<ul style="list-style-type: none"> • Valuta la congruità della richiesta di PET • E’ responsabile dell’effettuazione e della refertazione delle indagini PET

	<ul style="list-style-type: none"> • Ha la competenza e le autorizzazioni di legge all'impiego dei radionuclidi a fini di diagnosi e trattamento
Psicologo	<ul style="list-style-type: none"> • Identifica e cura i problemi psicologici/psicopatologici nei pazienti e familiari/caregiver • Identifica e supporta i bisogni psicosociali • Empowerment dei malati e familiari/caregiver; (tramite informazione e interventi psico-educativi) • Migliora le abilità comunicative dei medici e degli infermieri nelle fasi del percorso diagnostico/terapeutico • Mantiene la dignità del paziente e il benessere spirituale/esistenziale nelle fasi avanzate e terminali di malattia • Aiuta l'elaborazione del lutto anticipatorio nei familiari di pazienti alla fine della vita • Previene e trattiene il lutto complicato nei familiari • Cura le problematiche psicologiche residue nei lungo sopravvissuti al tumore • Si rende responsabile della riabilitazione psicologica per il recupero della funzionalità psicofisica • Previene e cura il burn out nel personale sanitario.
Infermiere Case Manager	<ul style="list-style-type: none"> • Il riferimento delle funzioni è contenuto nella Job Description n. 19 dell'8 marzo 2022
Coordinatore infermieristico	<ul style="list-style-type: none"> • Organizza le risorse assistenziali per le attività del PDTA
Quality Manager	<ul style="list-style-type: none"> • Programma e pianifica e conduce gli audit meeting (clinici, di processo, di sistema, PDTA) della UO di Ematologia • Opera sotto la supervisione del Responsabile del DMT e interagisce trasversalmente con tutti i membri del team • Relaziona periodicamente sugli obiettivi e sul raggiungimento degli indicatori • Assicura il tempestivo aggiornamento del PDTA ogni volta che è stabilita una revisione, di emetterlo formalmente e la sua distribuzione controllata
Data Manager	<ul style="list-style-type: none"> • E' responsabile della gestione del software Progetto.ema • Raccoglie e registra i dati di attività e clinici, a garanzia della loro affidabilità e completezza, all'interno del Progetto.ema
Biostatistico	<ul style="list-style-type: none"> • Esegue pulizia e controllo qualità del dato fornito dal Data Manager su foglio xls estratto da Progetto.ema • Analizza mediante software SPSS i dati epidemiologici con statistiche descrittive ed i dati di sopravvivenza attraverso Kaplan-Mayer • Prepara il report annuale su modello M.EMA-49 (analisi indicatori PDTA) • Trasmette il report al Quality Manager ed al Responsabile DMT

2.5.2 Gruppo operativo ristretto per la stesura del PDTA

Coordinatore ematologo: Dott. Andrea Mengarelli

Referente ematologo: Dott.ssa Daniela Renzi

Quality manager: Dott.ssa Elena Papa

Data manager: Dott.ssa Martina Tomassi

Psicologo: Dott.ssa Chiara Falcicchio

Biostatistico: Dott.ssa Irene Terrenato

Collaboratori medici:

- anatomia patologica: Dott.ssa Mariangela Novello
- radioterapia: Dott.sse Maria Grazia Petrongari e Pasqualina D’Urso
- patologia clinica: Dott.ssa Iole Cordone
- radiologia: Dott. Ramy Kayal
- medicina nucleare: Dott.ssa Sandra Rea.

3 OBIETTIVO E SCOPO

L’obiettivo del presente documento è quello di definire l’iter diagnostico terapeutico del paziente con diagnosi o sospetta diagnosi di Linfoma non Hodgkin (LNH) classico follicolare (LF), al fine di standardizzare le procedure da seguire e facilitare il percorso assistenziale. Oggetto di questo PDTA è la rappresentazione della pianificazione logica e cronologica di tutti gli interventi necessari ad ottimizzare la diagnosi e cura del LF; lo scopo è quello di offrire agli operatori coinvolti nel processo di diagnosi e cura di suddetta patologia linee di indirizzo per gestire il paziente appropriatamente in rapporto alle diverse modalità di presentazione cliniche e biologiche, al contesto organizzativo aziendale ed alle risorse disponibili.

4 AMBITO DI APPLICAZIONE

Il PDTA è rivolto a pazienti con il sospetto o la diagnosi di LF che afferiscono all’Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma (IRE). Il seguente documento si applica in tutte le Unità Operative (UO) coinvolte nella diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti con LF. Il seguente documento non si applica in caso di LF primitivo cutaneo, di LF a grandi cellule B (follicular large B-cell lymphoma FLBL), di LF con caratteristiche non comuni (FL with uncommon features, uFL), ed in caso di neoplasia a cellule B follicolari in situ, LF di tipo pediatrico e LF di tipo duodenale. La diagnosi, la stadiazione, il percorso terapeutico e il follow-up di questa patologia richiedono, in particolare, un approccio multidisciplinare prevedendo la collaborazione di molte figure professionali (per il dettaglio in merito alle professionalità coinvolte si fa riferimento al § 2.5 “Risorse Umane”).

4.1 Inquadramento nosologico e biologia (Storia naturale della patologia)

I LNH sono patologie linfoproliferative clonali che originano dai linfociti B (80-85% dei casi), dai linfociti T (15-20% dei casi) o dai linfociti natural killer (rari). La classificazione dei LNH si basa attualmente sui criteri proposti dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO); nel 2022 è stata pubblicata la versione 5th della classificazione WHO dei tumori emolinfopoietici [\(7\)](#). I LNH si identificano in primo luogo sulla base della cellula di origine (linfocita B, T o NK) e quindi su criteri morfologici, immunofenotipici, genetici e molecolari, integrati con le caratteristiche di presentazione clinica. Ad esempio, la suddivisione dei LNH in “linfomi indolenti” e “linfomi aggressivi”, pur non trovando uno stretto corrispettivo nelle classificazioni istologiche, è di quotidiana applicazione nella pratica clinica. La definizione di LNH indolente quindi non è prevista nelle classificazioni istopatologiche, ma riflette un concetto clinico associato con diversi tipi istologici, accomunati da un lento decorso clinico, da un’ottima risposta al trattamento iniziale, e da frequenti recidive con tempi di remissione sempre più brevi ad ogni successiva ricaduta, ed un rischio di trasformazione in linfoma aggressivo. La forma più frequente di LNH indolente è il LF che rappresenta circa il 10-20% di tutti i linfomi. Le informazioni di carattere biologico sono tratte da una recente review

(Khal BS & Yang DT. *Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood* 2016; 127: 2055-2063). Le [figure 1 e 2](#) tratte dalla medesima review riassumono i dati biologici acquisiti della linfomagenesi del LF.

4.1.1 Cellula di origine

Il LF origina da una cellula B del centro germinativo (GC). Nel GC le cellule B naive provenienti dal midollo osseo vanno incontro ad ipermutazione somatica e switch di classe del B cell receptor (BCR) in un processo che genera la diversità delle immunoglobuline (Ig) e seleziona cellule B secernenti anticorpi ad alta affinità. Il segno distintivo del LF è la traslocazione t(14;18) (q32;q21), presente nel 90% dei casi di LF, che determina la giustapposizione del gene BCL2 con il locus promoter delle catene pesanti delle Ig (IgH) e conseguentemente l'espressione deregolata di BCL2, che si verifica precocemente nello sviluppo della cellula B, ed è causata da un errore di ricombinazione V (D) J. Al pari delle cellule B naive normali, le cellule B che portano la t(14;18) (q32;q21) dimorano nei follicoli e sono selezionate per entrare e proliferare nei GCs coadiuvate dalle cellule T helper follicolari. Nei GCs, le cellule B t(14;18) (q32;q21) hanno probabilmente un vantaggio di sopravvivenza dovuto all'espressione in eccesso di BCL2. Se da un lato le cellule B normali fuoriescono dal GC come cellule B mature della memoria o plasmacellule, le cellule B t(14;18) (q32;q21) che escono dal GC possono trafficare ed acquisire le addizionali mutazioni genetiche necessarie per lo sviluppo del completo fenotipo maligno.

4.1.2 Genetica (mutazioni)

L'orizzonte mutazionale del LF è dominato da due alterazioni ricorrenti, la t(14;18) (q32;q21) e le mutazioni inattivanti il gene MLL2.

La t(14;18) (q32;q21) si trova nell'85% dei LF e posiziona il gene BCL2 sotto l'attività promoter dei geni regolatori delle catene pesanti delle Ig (IGH). La disregolazione dell'espressione di BCL2 da sola non è sufficiente ad indurre linfomagenesi ma fornisce un vantaggio di sopravvivenza attraverso l'attivazione dei programmi anti-apoptotici che sono tipicamente repressi da BCL-6 nelle cellule B del GC.

Le mutazioni inattivanti di MLL2 si trovano nell'80% dei casi di LF ed interferiscono con l'abilità di MLL2 di attivare la trascrizione genica attraverso la metilazione di H3K4. Al pari della t(14;18) (q32;q21), l'inattivazione di MLL2 è un evento precoce nel LF, suggerendo che la disregolazione epigenetica combinata con la disregolazione di BCL2 rappresentano l'evento trasformante guida delle cellule B del GC.

Mutazioni di altri geni modificatori gli istoni (CREBBP, EZH2, MEF2B, EP300) sono riscontrate in una minoranza dei casi di LF (33%, 27%, 15%, 9%, rispettivamente).

L'analisi di geni candidati all'interno di perdite ricorrenti non random dei cromosomi 1p36 e 6q nel LF ha rivelato che mutazioni inattivanti di TNFRSF14 e perdite di geni oncosoppressori TNFAIP3/A20 e EPHA7 contribuiscono alla patogenesi del LF.

4.1.3 Microambiente

La firma di espressione genica delle cellule stromali non maligne si è dimostrata prognosticamente più importante di quella delle cellule neoplastiche B nel LF. La firma di espressione genica associata ad outcomes favorevoli è caratterizzata da un'elevata espressione di geni delle cellule T, mentre la firma di espressione genica associata ad outcomes sfavorevoli è caratterizzata da un'elevata espressione di geni dei macrofagi e delle cellule dendritiche follicolari, suggerendo che il bilanciamento tra sistema di sorveglianza immunitaria e microambiente permissivo

gioca un ruolo nel dettare l'outcome. Gli studi di immunostochimica che hanno tentato di tradurre questi dati genomici in dati surrogati istopatologici su campioni bioptici attraverso l'identificazione di subset di cellule T e macrofagi sono risultati inconsistenti.

Un segnale tonico attraverso il BCR ed i suoi pathways a valle può fornire un input chiave alle cellule di LF. L'ipermutazione somatica del BCR è capace di indurre la N-glicosilazione di regioni variabili del BCR che da ultimo dispiegano dei residui di mannosio sui glicani terminali. L'introduzione di questi residui di mannosio sui glicani terminali facilita l'interazione del BCR con le lectine (legantisi al mannosio) espresse sulle cellule dendritiche, sui macrofagi e sui comuni batteri, in questo modo consentendo al microambiente del GC di supportare la sopravvivenza delle cellule B maligne in assenza di uno specifico antigene.

4.1.4 Trasformazione

Il decorso clinico del LF può essere immaginato come un clone dominante che fluttua sotto la pressione selettiva delle mutazioni acquisite e del microambiente associato. La progressione del LF, così come la sua trasformazione, si verifica o per evoluzione clonale diretta o per evoluzione divergente da un progenitore comune. Fino al 45% dei pazienti sperimentano la trasformazione nel corso della malattia. Non esistono biomarkers citogenetici o molecolari predittivi di trasformazione, sebbene siano stati associati alla trasformazione l'upregolazione dell'espressione di MYC, la mutazione di TP53 e cambiamenti del microambiente tumorale. Il rischio di trasformazione è pari al 2-3% anno in era rituximab ed è uguale sia per pazienti trattati con R-CHOP che con R-CVP. Il rischio può essere ridotto dal ricevere un mantenimento con rituximab. La mediana di sopravvivenza dopo trasformazione in era attuale è marcatamente migliore rispetto ai dati storici.

4.2 Epidemiologia descrittiva (Epidemiologia, prevalenza, incidenza, mortalità)

I dati epidemiologici per l'Italia del LF sono ricavabili dal Rapporto AIRTUM 2015 sui tumori rari [\[8\]](#). L'incidenza in Italia del LF è pari a 2,85 nuovi casi / 100.000 abitanti / anno. Il tasso di sopravvivenza dal Rapporto AIRTUM risulta > 90% ad 1 anno e > 80% a 5 anni dalla diagnosi per pazienti diagnosticati tra il 2000 ed il 2008. Dal 2015 al 2023 presso la nostra UO sono stati diagnosticati annualmente circa 80-90 nuovi casi di LNH, con circa una quindicina di nuove diagnosi l'anno di LF. Nel data-base informatico della UO sono registrati al marzo 2024 esattamente 275 pazienti con LF classico e trattati dall'esordio presso IRE. L'età mediana è di 63 anni (range 23-90 anni, con il 25° percentile di 54 anni ed il 75° percentile di 71 anni), con il 50% di soggetti di sesso maschile. Il tasso di sopravvivenza dal registro informatico web-based LF "progetto.ema" per tutti i pazienti diagnosticati e trattati dal 2002 presso la nostra UO è del 73% a 10 anni, con una mediana di sopravvivenza ancora non stimabile. Quindi per riassumere i nostri dati sono perfettamente allineati con quelli riportati in letteratura.

4.3 Impatto economico

L'impatto economico più rilevante nel presente PDTA, in isorisorse di personale e metodologie diagnostiche applicate real life, è rappresentato dalla spesa farmaceutica, frutto di scelte di politica farmaceutica (uso di biosimilari e generici vs brand) e terapeutiche (impiego più o meno estensivo di farmaci ad alto costo). Uno studio HTA ha focalizzato l'attenzione sul rapporto di costo-efficacia dell'Obinutuzumab rispetto al Rituximab biosimilare [\[9\]](#). Uno studio HTA riguardante il mosunetuzumab indica un budget impact favorevole negli USA rispetto alle alternative terapeutiche [\[10\]](#). Non essendo IFO centro accreditato per la terapia cellulare con CAR-T, non sono riportati in bibliografia gli studi HTA riguardanti le CAR-T.

4.4 Impatto sociale

Vedi [Fondazione Italiana Linfomi - La Ricerca per la Cura dei Linfomi \(filinf.it\)](http://fondazioneitalianalinfomi.it)

4.5 Fattori causali, complicanze ed effetti avversi legati alla patologia ed al trattamento, ricaduta e progressione, comorbidità.

Per quanto attiene la parte clinica specialistica ematologica si rimanda alla Seconda Edizione dell'“Ematologia di Mandelli” a cura di Giuseppe Avvisati, anno 2019, Piccin Editore, Capitolo 29 (“I linfomi non Hodgkin”).

5 SIGLE ED ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

ADL Activities of daily living

AIRTUM Associazione italiana registri tumori

BCR B cell receptor

BOM Biopsia osteomidollare

CIRS-G Cumulative illness of rating scale for geriatrics

CSE Cellule staminali ematopoietiche

CUP Centro unico prenotazione

DLBCL Linfoma diffuso a grandi cellule B

DMT Disease multidisciplinary team

ECOG Eastern cooperative oncology group

EFS Event free survival

FDG Fluoro desossi glucosio

FEVs Frazione di eiezione ventricolare sinistra

FISH Fluorescent in situ hybridization

GC Centro germinativo

HPF High power field

IADL Instrumental activities of daily living

IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

IS Involved Site

LNH Linfoma non Hodgkin

MRD Malattia minima residua

OS Overall survival

PAC Pacchetto ambulatoriale complesso

PDTA Percorso diagnostico terapeutico assistenziale

PET Tomografia ad emissione di positroni

PFS Progression free survival

RMN Risonanza magnetica nucleare

RT Radioterapia

RTN Rome Transplant Network

SGQ Sistema di Gestione Qualità

SNC Sistema nervoso centrale

SSN Servizio sanitario nazionale

TC Tomografia assiale computerizzata

UO Unità operativa

Farmaci

B Bendamustina

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cells)

CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone)

CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone)

DHAOX (desametasone, alte dosi citarabina, oxaliplatino)

FC (fludarabina, ciclofosfamide)

FN (fludarabina, mitoxantrone)

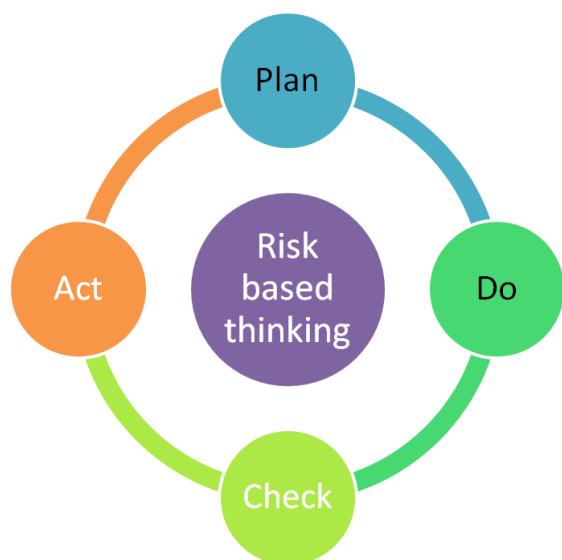
G (obinutuzumab)

IEV (ifosfamide, epirubicina, etoposide)

R Rituximab

6 SVILUPPO

Il processo di sviluppo del PDTA può essere rappresentato attraverso il modello conosciuto come “Plan-Do-Check-Act” (PDCA), al centro del quale viene raffigurato il valore aggiunto del “Risk-based Thinking” stressato dalla norma ISO 9001:2015. Questo documento è stato sviluppato in tutte le sue parti in accordo a tale modello metodologico.



Questo documento è stato sviluppato in tutte le sue parti in accordo a tale modello metodologico.

L’inizio del processo di pianificazione del presente PDTA risale al dicembre 2015, su input della Direzione Generale. Il Responsabile della UO individuò, nell’ambito della definizione degli incarichi di alta specializzazione, tra i vari compiti, anche quello della produzione del PDTA aziendale sul LF.

7 PERCORSO DI RIFERIMENTO

Il percorso di riferimento è il PDTA descritto nel presente documento e rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia per il linfoma non Hodgkin follicolare (LF) classico.

Viene di seguito descritta la pianificazione della sequenza logica e cronologica di tutti gli interventi diagnostici terapeutici e di follow-up del paziente con diagnosi di LF mantenendo l'obiettivo dell'appropriatezza delle prestazioni.

7.1 Criteri di eleggibilità

L’accesso al percorso è assicurato a tutti i pazienti con diagnosi di LF o con sospetta patologia linfoproliferativa. Le principali modalità di accesso sono mediante prenotazione presso il CUP regionale - RECUP con prescrizione del medico di medicina generale (MMG) o effettuata nell'ambito di attività specialistica intra-moenia, mediante prenotazione richiesta da altre figure mediche interne all’Istituto (chirurgo, radiologo, oncologo, endoscopista, etc.), oppure mediante contatto diretto telefonico o via fax con la UO di Ematologia per richiesta disponibilità posto letto/trasferimento o consulenza (eventualmente anche con il criterio di urgenza) da parte di MMG o specialisti di

altre strutture per pazienti che abbiano già ricevuto una precisa diagnosi in altra sede o che abbiano un forte sospetto di empatia neoplastica.

7.2 Criteri di ingresso

- Pazienti con diagnosi già definita di LF
- Pazienti con sospetta patologia linfoproliferativa

7.3 Criteri di uscita

- Patologia linfoproliferativa non confermata
- Patologia linfoproliferativa confermata ma non di tipo LF
- Paziente che finisce il follow-up dopo 5 anni di remissione completa
- Paziente che rifiuta di proseguire
- Paziente che necessita di trapianto allogenico (procedura non eseguita presso la UOSD)
- Paziente che necessita di terapia non disponibile presso la UOSD

7.4 Fasi del percorso

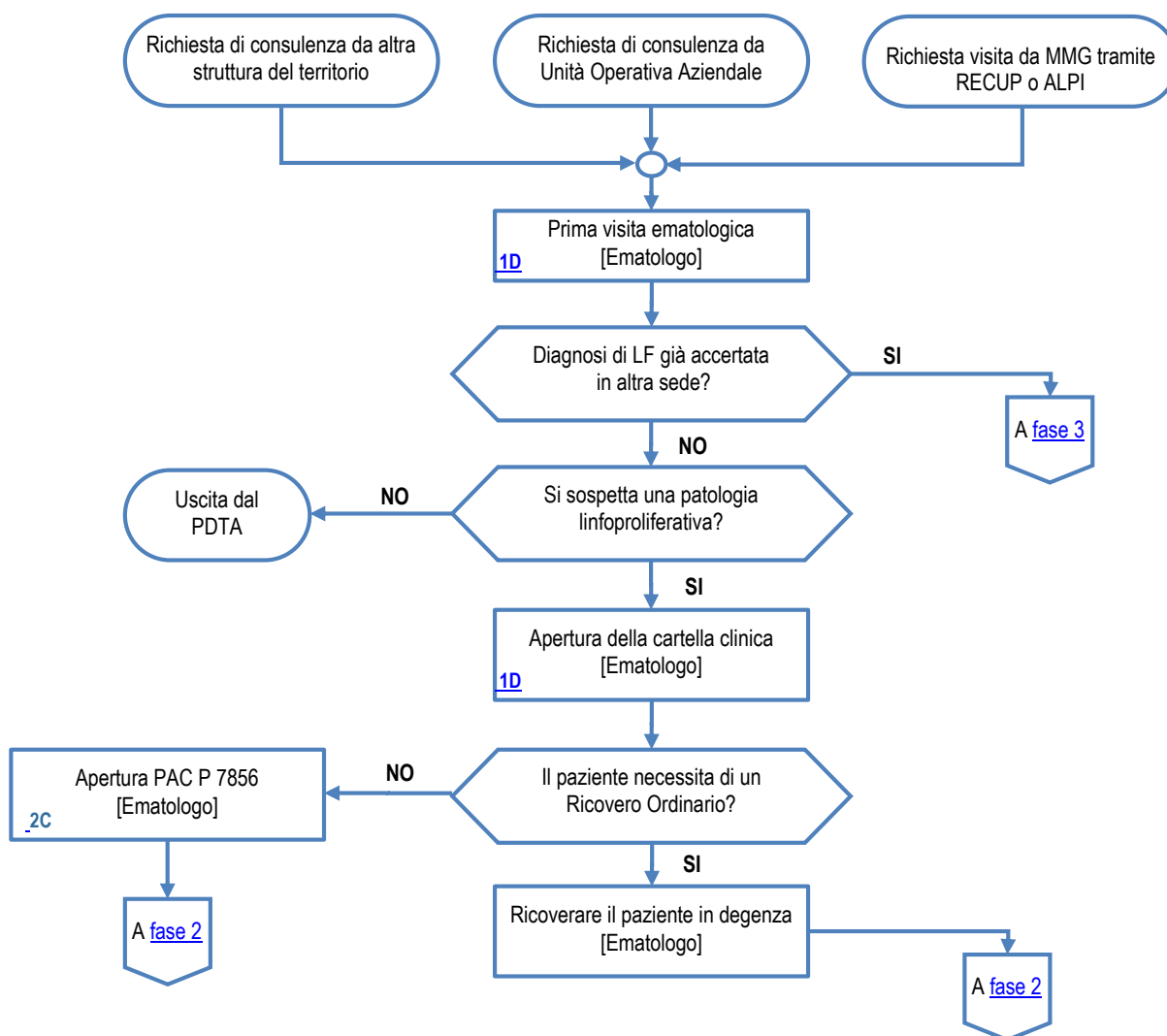
Le macrofasi del PDTA e le tempistiche da rispettare per ogni fase del processo sono qui di seguito riportate.

Macrofasi del PDTA	Tempistiche da rispettare
<p>FASE 1. Presa in carico del paziente (dalla richiesta di prima visita ematologica all'effettuazione della stessa con presa in carico)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite RECUP o ALPI • Setting ambulatoriale tramite percorso interno (paziente già in carico presso una UO dell'Istituto) • Setting ambulatoriale o di ricovero ordinario (RO) tramite contatto diretto per richiesta posto letto/consulenza da parte di MMG o specialisti di altre Strutture esterne ad IFO 	<ul style="list-style-type: none"> • Lista d'attesa regionale o aziendale • Entro 3 giorni • Entro 7 giorni
<p>FASE 2. Definizione del piano diagnostico (dalla prima visita ematologica con presa in carico alla diagnosi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P7856 (diagnostico per adenolinfomegalia superficiale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entro 30 giorni
<p>FASE 3. Stadiazione e definizione della prognosi (dalla diagnosi al completamento della stadiazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P200 (stadiazione e ri-stadiazione malattia linfoproliferativa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entro 30 giorni
<p>FASE 4. Trattamento (dal completamento della stadiazione all'inizio della terapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tranne che per rachicentesi medicate (DH) o terapie con infusione over-night (RO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entro 3 giorni (la durata della terapia varia in base agli schemi ed alla tolleranza)
<p>FASE 5. Valutazione della risposta al trattamento (dalla fine del trattamento alla ri-stadiazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P200 (stadiazione e ri-stadiazione malattia linfoproliferativa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entro 90 giorni
<p>FASE 6. Follow-up (dalla valutazione della risposta in poi)</p>	

Macrofasi del PDTA	Tempistiche da rispettare
<ul style="list-style-type: none">• Setting ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none">• Visite ogni 3-6 mesi per 5 anni e poi solo se clinicamente indicato

I rischi correlati con le varie fasi del PDTA vengono definiti mediante FMEA/FMECA (Failure Mode Effect [Criticality] Analysis) nel [capitolo 9 “Criteri per l’analisi dei rischi”](#). La FMECA 2024 è riportata in allegato ([rev LNH cFL 25_01_24 docx](#) e [FMECA PDTA EMATOLOGIA.xlsx](#)).

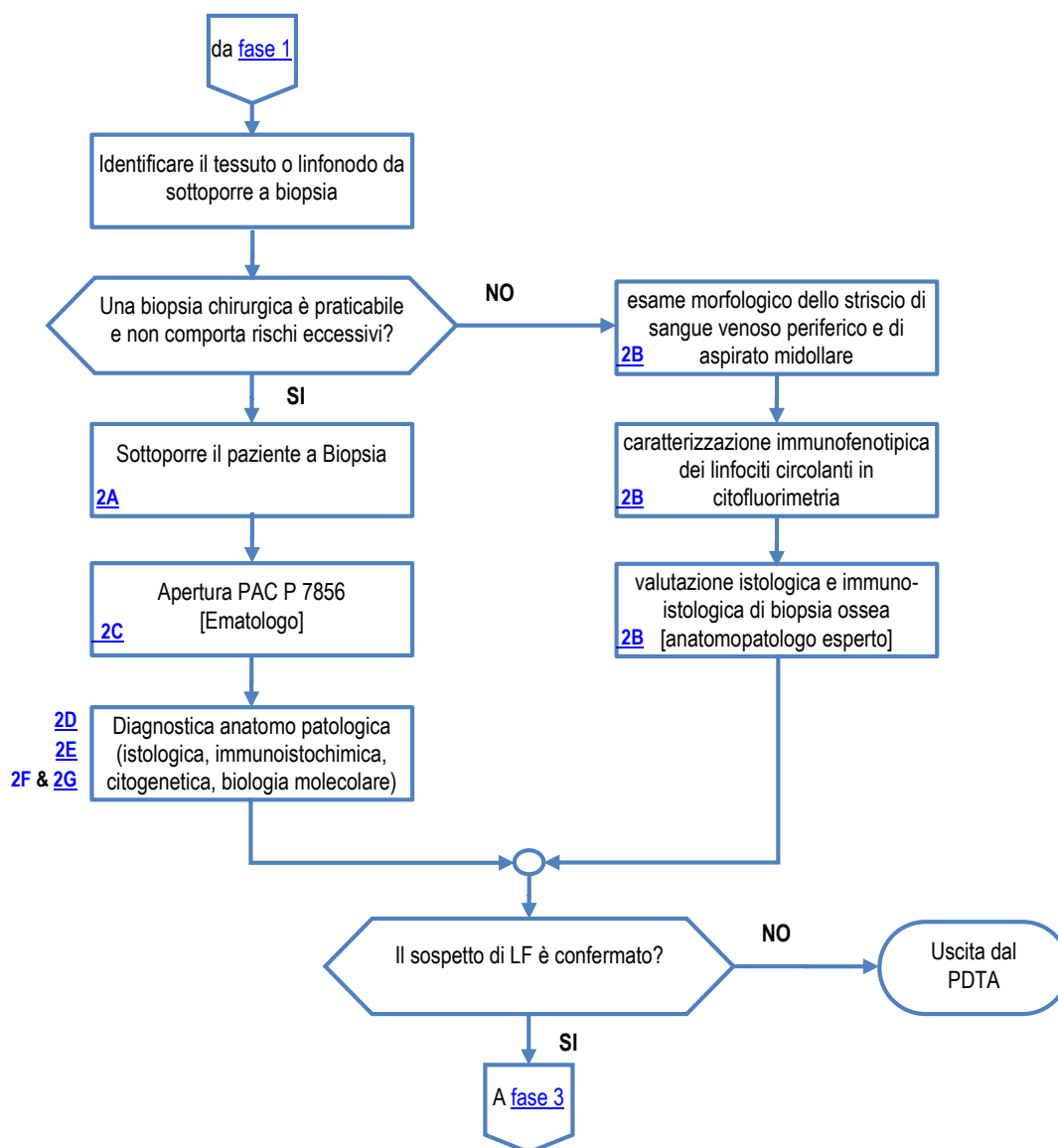
7.4.1 Fase 1 – Presa in carico del paziente



	Attività
	Le principali modalità di accesso del paziente con linfoma o con sospetta patologia linfoproliferativa sono:
1A	La visita ematologica ambulatoriale (prenotazione presso il CUP regionale) con prescrizione del medico di medicina generale o effettuata nell'ambito di attività specialistica intra-moenia.
1B	La visita ematologica richiesta da altre figure mediche interne all'Istituto (chirurgo, radiologo, oncologo, endoscopista, etc.). In questo caso è fondamentale, per un corretto approccio diagnostico (in particolare alle linfoadenomegalie), il consulto con lo specialista ematologo prima di procedere ad un'eventuale exeresi chirurgica e che ogni eventuale diagnosi di linfoma effettuata nell'ambito dell'Istituto sia portata rapidamente a conoscenza dell'ematologo in modo da poter avere un immediato ed adeguato colloquio informativo con il paziente stesso finalizzato ad iniziare/completare l'organizzazione delle necessarie procedure diagnostiche consensi informati

Attività	
1C	Contatto diretto telefonico o via fax con la UO di Ematologia per richiesta disponibilità posto letto / trasferimento o consulenza (eventualmente anche con il criterio di urgenza) da parte di medici di base o specialisti di altre strutture per pazienti che abbiano già ricevuto una precisa diagnosi in altra sede o che abbiano un forte sospetto di emopatia neoplastica.
1D	<p>Le informazioni relative all'iter diagnostico che verrà intrapreso (amministrativamente PAC o DH) verranno fornite dall'ematologo al paziente (munito di impegnativa per prima visita ematologica in caso di appuntamento ambulatoriale e di tutta la documentazione medica pertinente) il giorno stabilito della visita ematologica (11-13). L'ematologo provvede all'apertura di una cartella clinica nominativa cartacea o informatizzata. A cura dell'ematologo e di eventuali altri specialisti coinvolti vengono fatti firmare i consensi informati relativi all'esecuzione di procedure o alla conservazione di campioni per biobancaggio e si procede alla registrazione del paziente nel data-base xls "nuove diagnosi" (contenuto nella cartella documenti condivisi) (vedi SGQ IRE). Ovviamente è cura dell'ematologo, una volta accertata la diagnosi, sia completare la registrazione del paziente nel data-base xls "nuove diagnosi" indicando la diagnosi esatta, sia comunicare al Quality/Data Manager l'avvenuta acquisizione del nuovo paziente per la registrazione nel data-base specifico per patologia contenuto nel software "progetto ema". La cartella clinica del paziente deve contenere le seguenti informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi familiare, patologica remota e prossima accurata. Notizie specifiche sui germani in pazienti eventualmente candidabili nel corso dell'iter terapeutico a procedura trapiantologica allogenica. • Esame obiettivo completo. • Valutazione Performance Status sec. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (tabella 1), sintomi costituzionali B (sudorazione, febbre, dimagrimento), comorbidità, abitudini di vita, valutazione geriatrica multidimensionale quando appropriato (mediante scale e questionari ADL, IADL, CIRS-G) (tabella 2 - tabella 4) (14). • Esami ematochimici (emocromo, funzionalità coagulativa, epatica, pancreatica e renale, LDH, elettroforesi sieroproteica, dosaggio delle immunoglobuline, B2-microglobulina, VES, PCR, markers sierologici HIV, epatite B e C, EBV e CMV, quantiferon, ferritina, immunofissazione sierica e urinaria in presenza di gammopatia monoclonale, HBV-DNA qualitativo e quantitativo e HCV-RNA qualitativo e quantitativo in caso di positività sierologica a questi virus). In caso di positività microbiologica (BK, HBV o HCV) il paziente sarà indirizzato allo specialista infettivologo per le opportune valutazioni di inserimento di profilassi o terapia anti-infettiva specifica prima di iniziare il programma di chemioimmunoterapia. • βHCG nella donna fertile al fine di escludere una gravidanza in atto prima di sottoporre la paziente ad esami radiologici e a trattamenti chemioterapici.

7.4.2 Fase 2 – Definizione del piano diagnostico



	Attività
2A	La diagnosi di LF non può prescindere dall'esame istologico con biopsia del tessuto/organo sospetto di localizzazione (linfonodo, midollo osseo, cute, apparato gastro-intestinale, polmone/mediastino, etc.). Una biopsia incisionale o escissionale garantisce la possibilità di eseguire tutti gli esami di immunocitochimica, citogenetica e/o biologia molecolare necessari a formulare una corretta diagnosi secondo i criteri della classificazione WHO (15-17).
2B	L'esame citologico su agoaspirato linfonodale può far porre il sospetto di linfoma ma non è mai sufficientemente diagnostico, in quanto la diagnosi di linfoma presuppone una caratterizzazione istologica, fenotipica e molecolare secondo la classificazione WHO che non è possibile ottenere da preparati citologici. Questa procedura è pertanto assolutamente da evitare per non generare ritardi nella

formulazione della diagnosi e per il rischio di falsi negativi. Tuttavia, nel caso di linfomi leucemizzati che non presentino localizzazioni adenopatiche facilmente sottoponibili a biopsia, un approccio diagnostico integrato comprendente l'esame morfologico dello striscio di sangue venoso periferico e di aspirato midollare, la caratterizzazione immunofenotipica dei linfociti circolanti in citofluorimetria, la valutazione istologica e immunoistologica della biopsia ossea da parte di anatomopatologi esperti consente una diagnosi di certezza nella quasi totalità dei casi.

2C Tutti i pazienti con una linfadenomegalia patologica verranno avviati al Day Service dove verrà aperto il PAC (P7856 Adenomegalia). Questo permetterà al paziente di effettuare esami ematici, radiologici (eco, RX e TAC) e agobiopsia linfonodale in non più di 30 giorni. L'agobiopsia è effettuata di routine nella maggior parte dei linfomi a localizzazione linfonodale superficiale al fine di accelerare il processo diagnostico. I linfonodi superficiali patologici o sospetti sono valutati per un eventuale biopsia sotto guida ecografica con ago tru-cut (core needle biopsy) [\(18\)](#). In caso di difficoltà di effettuazione e/o di patologia linfoproliferativa di non chiara definizione, oppure in caso di patologia linfoproliferativa con "parziale" coinvolgimento linfonodale o con prevalenza di piccole cellule si procederà, successivamente alla risposta dell'anatomopatologo, alla richiesta di asportazione o del linfonodo in toto o all'effettuazione almeno di biopsia chirurgica. Ovviamente i casi urgenti verranno discussi con i colleghi delle UO interessate al fine di eseguire la biopsia linfonodale il prima possibile.

2D Diagnostica anatomo patologica (istologica, immunoistochimica, citogenetica, molecolare)
 Come norma generale nella diagnostica emolinfopatologica, nella valutazione linfonodale è importante definire con le unità chirurgiche la procedura più idonea per far pervenire il tessuto all'UO di Anatomia Patologica. Il tessuto viene inviato a fresco, appena prelevato, il linfonodo/i viene sezionato sia per una prima ispezione, sia per l'eventuale criocongelazione di un frammento, sia per il prelievo per studi citofluorimetrici, ove opportuno, da effettuarsi a cura della UO di Patologia Clinica, sia per eventuale prelievo per studi microbiologici, e quindi posto a fissare in formalina tamponata al 10% assicurando una fissazione non superiore alle 24h per non compromettere l'effettuazione degli esami immunoistochimici. Nella valutazione diagnostica viene indicata la localizzazione anatomica, la lateralità ed il numero dei linfonodi coinvolti dalla patologia linfoproliferativa in quanto influenzante la stadiazione del linfoma secondo la classificazione di Ann Arbor. Se insieme al linfonodo sono pervenute biopsie di altri organi extralinfatici (biopsie epatiche, biopsie mucose, biopsie ossee) e/o milza, per ogni sede viene definito chiaramente il coinvolgimento o meno da malattia [\(19-21\)](#). Lo staging definitivo della malattia è definito dal clinico ematologo (v. sez. 10). La diagnosi è effettuata sec. la classificazione WHO, che si basa su criteri morfologici, immunofenotipici, citogenetici e clinici [\(7\)](#). Il referto istologico è disponibile in rete tramite l'applicativo WINSAP 3.0. Il LF è caratterizzato dalla sostituzione totale o talora parziale della normale struttura linfonodale da una proliferazione di follicoli linfatici di dimensioni alquanto uniformi, nel complesso a margini poco definiti, a composizione cellulare monotona, con scarso o attenuato mantello linfocitario, assenza di macrofagi con corpi tingibili intracitoplasmatici, numero di mitosi basso e (generalmente) positività dell'espressione della proteina BCL2 alla determinazione immunoistochimica. La disposizione delle cellule follicolari all'interno dei follicoli è random e non riconosce disposizione zonale. Si associa talora la presenza di aree diffuse di proliferazione linfoide con le stesse caratteristiche cito-architeturali. Cellule di tipo follicolare sono presenti talora anche fuori dai follicoli, costituendo un elemento diagnostico importante. La proporzione relativa di aree follicolari e diffuse va riportata nel report diagnostico. La possibilità di un LF a pattern completamente diffuso è rara e deve essere supportata da studi ancillari (immunofenotipo appropriato e/o citogenetica). La presenza di ampie aree

di cellule follicolari di tipo blastico/centroblastico costituisce evidenza per una diagnosi di evoluzione in DLBCL di un persistente/concomitante LF. Tale fenomeno è relativamente frequente e la sua presenza va ricercato ed escluso in ogni diagnosi di LF. Il LF è caratterizzato da una proliferazione di cellule B neoplastiche del GC, sia centroцити che centroblasti, con un pattern di crescita almeno in parte follicolare. Il sistema di grading del LF valuta la proporzione dei centroцити e dei centroblasti. Il LF grado 1-2 è definito da un numero di centroblasti ≤ 15 per campo ad alto ingrandimento (grado 1: 0-5 centroblasti/hpf; grado 2: 6-15 centroblasti/hpf) mentre il LF grado 3 ha > 15 centroblasti per campo. Il LF grado 3 a sua volta si classifica ulteriormente in grado 3A o 3B, quest'ultimo caratterizzato dall'assenza di centroцити. Il LF grado 3B è un'entità biologica distinta, in cui frequentemente è assente la t(14;18) ed il CD10, mentre è aumentata l'espressione di MUM1/IRF4 e p53. Il decorso clinico del LF grado 3A è simile a quello del LF grado 1-2, mentre quello del LF grado 3B è simile a quello del DLBCL. Con anticorpi standard solo il 50% dei LF di grado 3 è positivo per BCL2. Nella WHO-HAEM5 del 2022 il grading del LF classico non è più mandatorio ed il LF a grandi cellule B (FLBL) di fatto equivale al grado 3b della versione 4R della WHO.

2E Immunoistochimica

Il pannello immunoistochimico (IHC) appropriato per stabilire la diagnosi di LF è costituito da: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, ciclina D1 (CCND1), CD21 o CD23, IRF4/MUM1, Ki-67. L'immunofenotipo tipico in IHC è: CD20+, CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CCND1-, BCL6+. Rari casi possono essere CD10- o BCL2-. L'espressione di IRF4/MUM1 caratterizza il LF grado 3. Una frazione di cellule ciclanti valutate con Ki-67 $> 30\%$ può associarsi ad un comportamento clinico più aggressivo ma non c'è evidenza che questo dato debba guidare una scelta terapeutica alternativa.

Costituiscono casi particolari il LF in situ ed il LF tipo pediatrico.

Coinvolgimento in situ di cellule simil-LF di incerto significato (LF in situ). La presenza di isolati follicoli linfatici caratterizzati da aspetti citoarchitetture sovrapponibili a quelli riscontrati nei LF nei GCs di linfonodi morfologicamente reattivi (inizialmente chiamato LF in situ - FLIS) è stata per la prima volta descritta 10 anni fa. Questi casi sono caratterizzati dalla conservazione dell'architettura linfonodale con una forte positività alla colorazione IHC per BCL2 (ristretta ai GCs) e CD10 nei follicoli abnormi e l'individuazione della t(14;18) (q32;q21) alla FISH. Casi di FLIS sono stati riportati non solo in pazienti con diagnosi nota di LF, antecedente o concomitante, ma anche nel 2% della popolazione generale (biopsie non selezionate di linfonodi reattivi). Lo sviluppo di un LF a partire da un FLIS è possibile ma raro, con una probabilità del 5-6%. Si tratta verosimilmente di forme molto precoci che non hanno accumulato altre lesioni responsabili del fenotipo maligno conclamato (vedi sez. biologia). Tali casi non debbono essere diagnosticati come LF, ma necessitano di follow-up.

In pazienti giovani adulti con malattia localizzata e BCL2- e t(14;18) (q32;q21) assenti occorre considerare l'ipotesi del LF tipo pediatrico, caratterizzato da ottima prognosi, decorso indolente e solo occasionalmente gravato da progressione o recidiva. Nel caso si sospetti un LF tipo pediatrico può essere necessario procedere con la ricerca del riarrangiamento di BCL2 e BCL6 (che risulterà assente). Questi casi possono essere appropriatamente trattati con sola chirurgia escissionale, con o senza radioterapia, o con chemioimmunoterapia con ottima prognosi. I LF pediatrici spesso non esprimono BCL2 e sono spesso di Grado 3.

I LF possono riconoscere una localizzazione extranodale in quasi tutte le sedi; i LF cutanei (non oggetto dell'attuale PDTA) presentano peculiari caratteristiche anatomocliniche.

2F Citogenetica

FISH per t(14;18) (q32;q21) positiva in circa il 90% dei casi.

I LF con delezione del(1p36) hanno un pattern prevalentemente diffuso a livello dei linfonodi inguinali, massa linfonodale localizzata, sono CD23+, di grado 1-2 ed a buona prognosi, e classificati attualmente come una nuova entità distinta denominata LF con caratteristiche non comuni (uncommon FL with a predominantly diffuse growth pattern).

Traslocazioni di IRF4 sono caratteristiche di LF grado3B o DLBCL (FLBL secondo WHAO-HAEM5). Solitamente il BCL2 è negativo. L'anello di Waldeyer è tipicamente coinvolto e si tratta per lo più di pazienti giovani. Il comportamento è localmente aggressivo, ma si tratta di forme che rispondono al trattamento che deve essere analogo a quello adottato per i linfomi DLBCL.

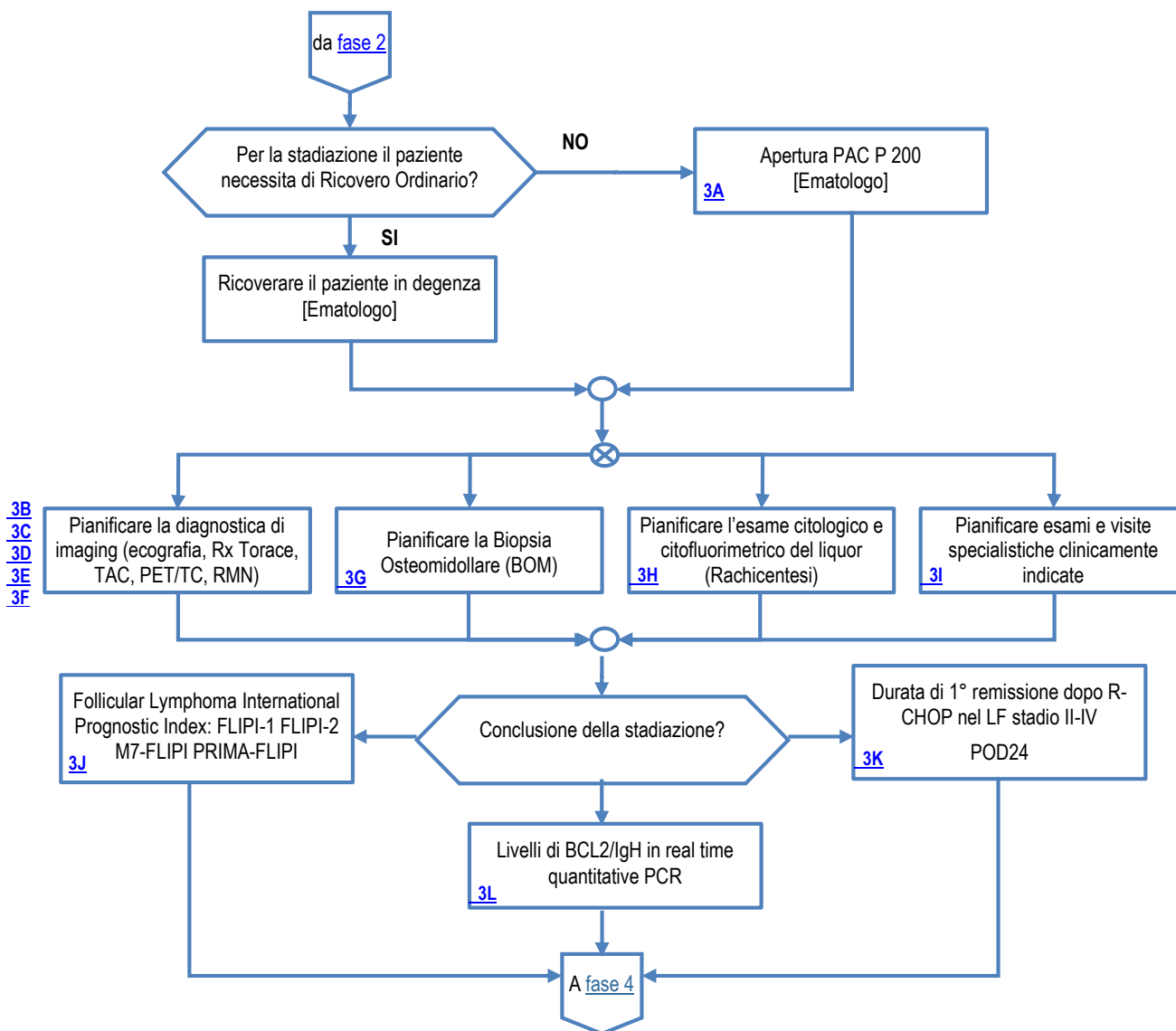
2G Studio molecolare del riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline e del T-cell receptor per clonalità
L'analisi molecolare per valutare lo stato di riarrangiamento dei geni del BCR e del TCR può risultare talora utile in caso di incertezza diagnostica. Il riarrangiamento del BCL2 e BCL6 (che risulterà assente) può essere utile in caso di diagnosi differenziale con un LF tipo pediatrico. Il riarrangiamento nei linfomi B è in particolare studiato per le regioni conservate framework FR3-FR2-FR1 della regione variabile (V) e per le regioni conservate di giunzione (J) dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (geni IgH), come supporto alla diagnosi finale in casi dubbi. Nel complesso il riarrangiamento di BCL2 è raramente ricercato nella nostra attuale pratica diagnostica. In alcuni casi di sospetto LF in situ o di parziale coinvolgimento linfonodale si è effettuata la ricerca di traslocazione coinvolgente BCL2 in FISH. La ricerca di popolazioni clonali di tipo T viene raramente effettuata in caso di sospetto LF.

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NELLA DIAGNOSTICA (LINEA-GUIDA ESMO)**

- La diagnosi dovrebbe essere basata su una biopsia linfonodale escissionale chirurgica. Ago-biopsie dovrebbero essere eseguite solo in pazienti senza linfonodi facilmente accessibili.
- L'esame anatomo-patologico dovrebbe essere condotto da un medico esperto.
- Il LF di grado 3b dovrebbe essere trattato come un linfoma aggressivo.

Le raccomandazioni senza grado sono da considerarsi pratica clinica standard giustificata dagli esperti e dalla Società ESMO

7.4.3 Fase 3 – Stadiazione e definizione della prognosi



Attività	
3A	Dopo aver ottenuto la diagnosi si procede all'esecuzione di una serie di esami strumentali e specialistici ematologici per attribuire uno stadio alla malattia secondo la classificazione di Ann Arbor (tabella 5) e il profilo prognostico del paziente. Anche per la stadiazione delle malattie linfoproliferative è attivo amministrativamente un PAC (P200). Tutte le indagini di imaging esitano in un referto strutturato che deve riportare: a) dati identificativi ed anagrafici del paziente b) motivazione dell'esame c) descrizione della tecnica utilizzata d) descrizione della semeiotica radiologica riscontrata nelle immagini e) prima ipotesi diagnostica f) altre ipotesi diagnostiche secondarie g) eventuali suggerimenti per approfondimento diagnostico. Gli esami di imaging sono disponibili in rete mediante l'applicativo XERO.
3B	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia. L'esame viene condotto con paziente a digiuno e vescica distesa. Lo studio comprende la valutazione degli organi parenchimatosi (fegato, pancreas, milza e reni) e l'esplorazione dei linfonodi profondi (retro peritoneali) e superficiali (inguinali, ascellari, sovra e sotto claveari e laterocervicali). Vengono segnalati i reperti patologici a carico degli organi parenchimatosi e descritti i linfonodi patologici,

	<p>con indicazione del diametro massimo delle adenopatie e delle dimensioni di milza, fegato e di eventuali masse, e/o lesioni focali.</p>
3C	<p>• <u>Rx torace</u>. L'esame viene eseguito in due proiezioni ortogonali (postero-anteriore e latero-laterale). Si segnala la presenza di reperti patologici a carico del parenchima polmonare e delle strutture vascolari e scheletriche. In presenza di massa mediastinica si calcola il rapporto tra il massimo diametro della massa ed il massimo diametro trasverso intra-toracico (generalmente all'altezza della cupola diaframmatica) per il suo valore prognostico (massa bulky).</p>
3D	<p>• <u>TAC total body con mezzo di contrasto (m.d.c.)</u>. La TC viene eseguita con acquisizione volumetrica dopo somministrazione di m.d.c. (a meno di nota diatesi allergica allo stesso) per via e.v. L'esame comprende lo studio del cranio, del collo, del torace, dell'addome e della pelvi. Le immagini acquisite sono ricostruite con spessori non superiori ai 5 mm, archiviate nel sistema digitale ed esaminate su console dedicate. Sono descritti i reperti patologici con particolare riguardo alle regioni linfonodali sopra e sotto diaframmatiche, indicando i linfonodi con diametro superiore ad 1 cm e quelli di dimensioni inferiori ma sospetti per numero o aspetto conglobato. Per ogni area linfonodale patologica si descrive il linfonodo dominante (diametri ortogonali e densità) con una stima del numero di linfonodi. I linfonodi indissociabili sono misurati complessivamente, e si provvede alla descrizione di eventuali compressioni su organi parenchimatosi o trombosi venose. I versamenti pleurici e addominali sono stimati e segnalati. Nel coinvolgimento dell'apparto gastrointestinale si descrive lo spessore e la lunghezza dell'area patologica. Eventuali lesioni spleniche e/o epatiche e/o epato-splenomegalie vengono stimate e segnalate. Parimenti le lesioni extra linfonodali del parenchima polmonare, renale, e dell'osso sono descritte e la lesione dominante misurata.</p>
3E	<p>• <u>PET/TC 18F-FDG</u>. Metodologia: la PET/TC 18F-FDG viene eseguita con tomografi ibridi ad alta risoluzione Siemens, Biograph 16 secondo le procedure standardizzate del SGQ ISO 9001:2015 della UOSD di Medicina Nucleare. Referto strutturato: ogni referto PET/TC dovrebbe essere strutturato come segue: 1) breve sintesi anamnestica e quesito clinico (in particolare specificare se si tratta di studio basale, valutazione ad interim, valutazione a fine trattamento, ristadiazione) 2) breve descrizione della metodica con cui è stato effettuato l'esame (con indicazione della dose somministrata, peso, altezza e glicemia del paziente) ed eventuale necessità di particolari aggiuntivi 3) referto descrittivo inclusivo di a) descrizione dei reperti di iperfissazione osservati (es.: sede, numero, estensione, aspetto focale o diffuso, aspetto regolare o irregolare, intensità e uniformità o disomogeneità di fissazione, etc.) b) calcolo del SUVmax almeno per la/le lesione/i dominante/i per ciascun distretto linfonodale e per ciascun organo interessato c) negli studi successivi alla stadiazione basale inoltre vanno inseriti i dati che permettono di verificare i Criteri di Deauville in particolare deve essere specificato oltre al SUVmax della lesione anche il SUVmax del fegato e del Blood pool Mediastinico d) eventuale confronto con studi precedenti indicando riduzione, aumento, stabilità dei reperti o comparsa di nuovi reperti e) descrizione di eventuali reperti collaterali evidenziati alle scansioni TC 4) conclusioni diagnostiche (ove possibili ed opportune) e/o possibili diagnosi differenziali ed eventuale proposte al Medico Curante; in particolare: a) nello studio basale specificare le sedi ad elevato metabolismo da considerare patologiche b) negli studi di valutazione della risposta indicare il tipo di risposta in accordo ai criteri di Deauville (Documenti di riferimento: Linee guida dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare – AIMN; Linee guida della European Society of Nuclear Medicine – EAMN; Linee guida della Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging – SNM; Linee guida della Associazione Italiana di Oncologia Medica – Aiom; Linee guida multidisciplinari AIOCC-AIRO-AIOM; Linea guida del National Comprehensive Cancer Network – NCCN). La PET/TC al baseline nel LF può contribuire ad identificare aree con SUVmax elevato sospette di trasformazione, può essere utilizzata per la valutazione della risposta al trattamento e può essere utile in quella minoranza di casi con stadio I-II per confermare lo stadio localizzato prima della radioterapia.</p>
3F	<p>• <u>RMN</u>. La RMN con m.d.c. paramagnetico trova la sua specifica indicazione d'uso nella stadiazione (e ristadiazione) del LF in caso di localizzazioni muscolo-scheletriche ed al SNC (paravertebrali e cerebrali). Vengono utilizzate macchine ad alto campo (1.5 T e 3 T). Le immagini vengono acquisite secondo piani multiplanari, archiviate nel sistema digitale (PACS) ed esaminate su console dedicate. L'esame é mirato</p>

	<p>prevalentemente allo studio del tessuto patologico muscolo-scheletrico, dell'encefalo e del midollo spinale. Si descrivono la stima volumetrica della quota patologica ed il coinvolgimento degli organi limitrofi.</p>
3G	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Biopsia osteomidollare (BOM) singola o bilaterale</u> (21). La BOM evidenzia un coinvolgimento midollare da LF in una elevata percentuale di casi. L'invio della BOM è talora associato ad esame morfologico di uno striscio da aspirato midollare colorato in May-Grunwald-Giemsa che consente una valutazione morfologica più precisa in casi dubbi. La fissazione in formalina consente anche l'effettuazione di esami immunoistochimici. Il coinvolgimento della BOM all'esordio è eventualmente focale e spesso paratrabecolare. Le colorazioni di routine sono l'Ematossilina-Eosina e il Giemsa; la colorazione del reticolo è effettuata in casi selezionati per evidenziare focolai di fibrosi reticolinica in casi precoci di interessamento da LF. La ricerca di cellule CD20+ è effettuata routinariamente anche nei casi che appaiono negativi morfologicamente, in quanto le cellule B si dispongono talora in singoli elementi addossati alle trabecole ossee. E' in atto a livello internazionale un processo di riconsiderazione sulla necessità della BOM di stadiazione alla luce della sensibilità della PET per le localizzazioni scheletriche.
3H	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Rachicentesi</u> (in casi selezionati). La tipizzazione immunofenotipica viene effettuata su campioni di liquido cefalorachidiano intero senza aggiunta di anticoagulanti. Il pannello anticorpale utilizzato per la caratterizzazione fenotipica delle popolazioni linfoidi è disegnato sul fenotipo della patologia di base e può includere i seguenti anticorpi: CD2 CD3 CD4 CD5 CD8 CD10 CD14 CD19 CD20 CD22 CD34 CD45 CD56 CD79b Ig Kappa Ig Lambda. L'analisi multiparametrica di tale combinazione di antigeni permette di individuare popolazioni linfoidi a fenotipo aberrante e di discriminarle da popolazioni normali. Il referto strutturato contiene le seguenti informazioni: tessuto analizzato e sua descrizione; tecnica/e utilizzate; numero e caratteristiche citofluorimetriche delle cellule analizzate; numero di anticorpi utilizzati e loro combinazione; conclusione diagnostica.
3I	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Altri esami</u> (es. colonscopia, EGDS, ecoendoscopia) se clinicamente indicati. <p>Verrà sempre eseguita una visita cardiologica con ECG ed ecocardiogramma (per valutazione % della FEVs). Contemporaneamente, a seconda delle necessità e comunque prima di iniziare un percorso terapeutico, saranno avviate le seguenti procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Visite specialistiche</u> (ginecologica, urologica, ortopedica, neurologica, otorinolaringoiatrica, anestesiologicala per terapia del dolore e posizionamento CVC). • <u>Criopreservazione</u> del tessuto ovarico e/o raccolta ovociti per donne in età fertile. • <u>Criopreservazione</u> dello sperma. • <u>Spirometria ed emogasanalisi</u>. • <u>Consulenza psicologica</u>.
3J	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FLIPI</u> <p>Il Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) è stato sviluppato da un data-base di oltre 4.000 pazienti trattati prevalentemente in era pre-rituximab. L'indice è noto con l'acronimo NoLASH: n° di siti nodali coinvolti (> 4); LDH elevato; età > 60 anni; Stadio III-IV; emoglobina < 12 g/dL (tabella 6). Il FLIPI-2 è stato sviluppato in era rituximab ed identifica come fattori di rischio: età > 60 anni; β2 microglobulina elevata; emoglobina < 12 g/dL, coinvolgimento midollare, diametro linfonodale > 6 cm (tabella 6). M7-FLIPI è un modello di rischio clinico-genetico che ha integrato lo stato mutazionale di 7 geni (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11) con il FLIPI. Deve essere validato prospetticamente. Un PRIMA FLIPI semplificato è stato suggerito per pazienti richiedenti trattamento, caratterizzato da un basso rischio per pazienti beta2microglobulina normale e midollo osseo non coinvolto, un rischio intermedio per pazienti con beta2microglobulina normale e midollo coinvolto, ed un alto rischio per pazienti con beta2microglobulina elevata (22-25).</p>
3K	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Durata di 1° remissione dopo R-CHOP nel LF stadio II-IV</u> <p>Analisi del National LymphoCare Study su 588 pazienti (26). Una progressione entro i 2 anni dall'inizio della chemioimmunoterapia (20% pazienti) correla con una OS a 5 anni del 50% (vs 90% per i pazienti senza</p>

progressione precoce). Nessuno dei tre sistemi prognostici alla diagnosi è in grado di identificare questa popolazione a prognosi sfavorevole.

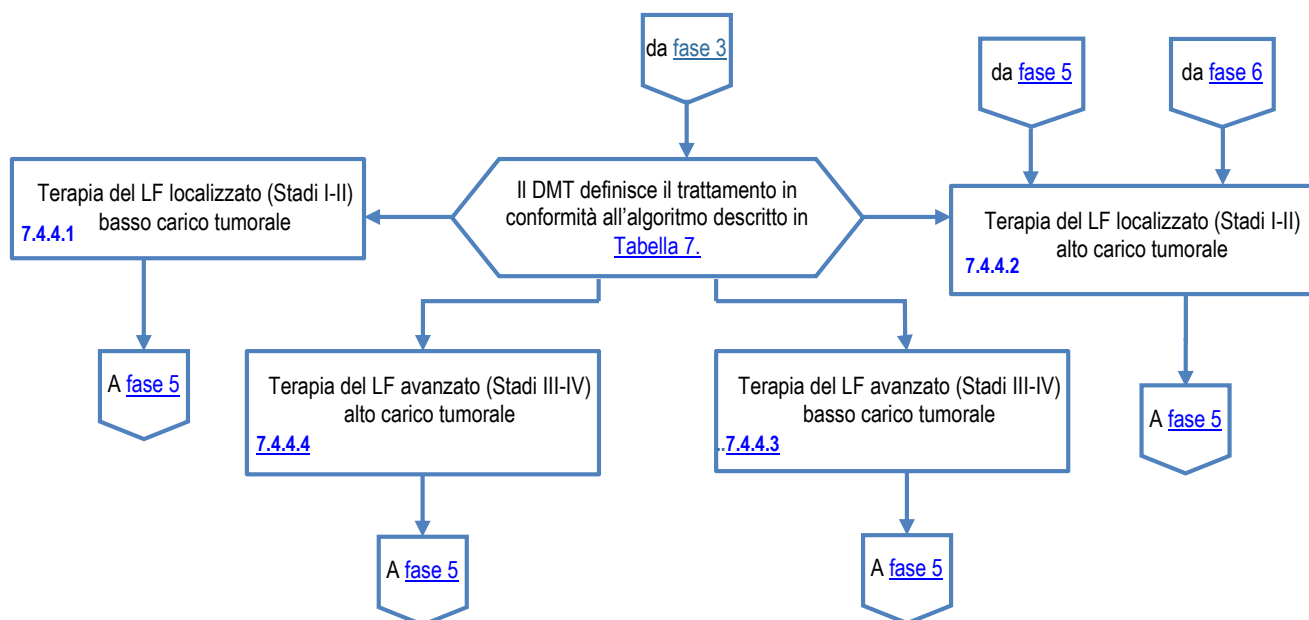
- 3L
- Livelli di BCL2/IgH in real time quantitative PCR
Il ruolo predittivo dei livelli pretrattamento di BCL2/IgH nel midollo osseo e nel sangue periferico è ancora controverso. I dati di Rambaldi et al [27] che dimostravano come la presenza di < 1/1.000 e < 1/100 cellule BCL2/IgH (+) nel midollo fosse rispettivamente predittiva di risposta completa post-trattamento e migliore EFS a 5 anni non sono stati validati. Lo studio pertanto del midollo osseo e del sangue periferico alla diagnosi in PCR per la ricerca della t(14;18) (q32;q21) e/o del riarrangiamento dei geni delle Ig non è raccomandato come standard di cura e al di fuori di trials clinici.

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NELLA STADIAZIONE E DEFINIZIONE PROGNOSTICA (LINEA-GUIDA ESMO)**

- Lo staging iniziale dovrebbe essere eseguito in accordo col sistema di classificazione di Ann Arbor.
- Il work-up iniziale dovrebbe includere un'ago-aspirato midollare ed una biopsia osteo-midollare ed una TC collo-torace-addome.
- Una PET-CT è raccomandata per una stadiazione di routine [IV, C] ed è obbligatoria per confermare lo stadio localizzato I/II prima della ISRT.
- Un esame emocromocitometrico complete, una chimica ematica di routine comprensiva di livelli di Ig, LDH, B2M ed uricemia così come test per HIV, HBV e HCV sono richiesti.
- I fattori di indice di rischio prognostico del FLIPI-1/2 e PRIMA possono essere utilizzati per propositi prognostici.

Le raccomandazioni senza grado sono da considerarsi pratica clinica standard giustificata dagli esperti e dalla Società ESMO

7.4.4 Fase 4 – Trattamento



Attività	
4A	<p>Una volta completato l'iter diagnostico e la stratificazione prognostica, tutti i pazienti (di nuova diagnosi, ricaduti/progrediti o comunque richiedenti una deviazione dal percorso precedentemente stabilito) saranno portati in discussione collegiale al DMT (vedi Regolamento DMT Disease Multidisciplinary Team - RTN-CL-POS004 e registro xls pazienti discussi al DMT - M.EMA.43). In caso di trials clinici attivi, al paziente con criteri di eleggibilità sarà proposto di entrarvi a partecipare.</p> <p>I dosaggi e le schedule di somministrazione dei diversi regimi impiegati sono referenziati nelle linee guida di riferimento e comunque rintracciabili all'interno del SGQ IRE.</p> <p>L'algoritmo di trattamento per i LF grado 1-2-3A (cFL) è riassunto nella tabella 7 (per il LF grado 3B [FLBL] vedi PDTA DLBCL).</p> <p>La OS mediana dei pazienti con LF è di oltre 12 anni. Certamente esistono subset di pazienti che non richiederanno mai una terapia o che richiederanno solo una linea di terapia mentre altri subset di pazienti presentano un alto rischio di soccombere al linfoma, ad es. i pazienti con alto rischio M7-FLIPI (3J), i pazienti che sperimentano una progressione di malattia dopo R-CHOP entro i 2 anni dall'inizio del trattamento (POD24, 3K) i pazienti con trasformazione in DLBCL ed i pazienti < 60 anni alla diagnosi.</p> <p>In base alle raccomandazioni ESMO e SIE-SIES-GITMO, il trattamento sistemico può essere iniziato in pazienti con LF stadio II-IV nel caso in cui una o più delle seguenti caratteristiche sia presente (criteri di alto carico tumorale): sintomi sistemici B (sudorazione notturna, febbre inspiegabile >38°C, dimagrimento >10% del peso corporeo in meno di 6 mesi), ≥ 3 linfonodi di diametro > 3 cm in aree distinte o un singolo linfonodo ≥ 7 cm, citopenia dovuta al coinvolgimento midollare con $N < 1 \times 10^9/L$ o $PLTS < 100 \times 10^9/L$, splenomegalia (≥ 16 cm alla TC), fase leucemica ($> 5 \times 10^9/L$), versamenti sierosi (pleurico, ascitico, pericardico), coinvolgimento d'organo sintomatico o pericoloso quoad-vitam, progressione rapida, LDH o B2M elevati.</p>

7.4.4.1 Trattamento del LF localizzato (Stadi I-II) basso carico tumorale

Un atteggiamento watch and wait (w&w) non è raccomandato in pazienti con LF stadio I-II ad eccezione di quei casi con breve aspettativa di vita per comorbidità severa o con controindicazioni alla terapia. Nella piccola proporzione di pazienti con LF stadio I-II, basso carico tumorale, e con documentata contiguità dei linfonodi coinvolti trattabili nello stesso campo radioterapico, una radioterapia (RT) involved site (IS) alla dose di 24-30 Gy è il trattamento raccomandato con intento curativo [28] [III, B]. Una schedula radioterapica 2x2 Gy è meno efficace nel tempo ma potrebbe essere preferibile in situazioni particolari al fine di minimizzare gli effetti collaterali (ad es. ghiandole lacrimali, parotidiche) [29] [II, B]. Studi di RT più chemioterapia [30] [II, C] o RT più immunoterapia con Rituximab single agent [31] [III, B] (modalità combinata) hanno dimostrato un miglioramento della PFS ma non della OS. In casi selezionati, una strategia di iniziale osservazione o con solo rituximab può anche essere considerata [32-33] [IV, B]. Gli approcci possibili sono pertanto molteplici: R-chemio, RT, osservazione, modalità combinata, rituximab agente singolo. Data l'assenza di differenze nella OS, qualsiasi dei seguenti approcci può essere considerato e la strategia deve essere individualizzata sulla base di fattori paziente-specifici, quali l'età, le comorbidità e gli obiettivi di cura. Per pazienti con un'attesa di vita ≤ 15 anni, una strategia w&w può essere la più appropriata, poiché è improbabile che una terapia aggressiva possa aggiungere aspettativa di vita mentre potrebbe peggiorare la qualità di vita. Per pazienti con aspettativa di vita > 15 anni, una RT involved site, somministrata con intento curativo, sembra essere la più appropriata (24-30 Gy, con addizionali 6 Gy in pazienti selezionati con malattia bulky).

In caso di ricaduta di un LF localizzato può essere utilizzata una ISRT 2x2 Gy.

7.4.4.2 Trattamento del LF localizzato (Stadi I-II) alto carico tumorale

Nei pazienti con stadio I-II con alto carico tumorale, caratteristiche prognostiche cliniche avverse o nei casi in cui la ISRT non sia fattibile (polmone, fegato), la terapia sistemica indicata per gli stadi avanzati dovrebbe essere applicata [33] [IV, B].

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NEL TRATTAMENTO DEL LF LOCALIZZATO STADI I-II (LINEA-GUIDA ESMO)**

- Negli stadi limitati, 24-30 Gy di ISRT sono l'approccio preferito [II, B] e possono essere combinati con il rituximab singolo agente [III, B]
- In casi selezionati, una strategia watch and wait o il rituximab monoterapia possono essere considerati [IV, B]
- Negli stadi limitati I-II con alto carico tumorale, caratteristiche prognostiche cliniche avverse o nei casi in cui la ISRT non sia fattibile, una terapia sistemica come indicato per gli stadi avanzati dovrebbe essere eseguita [IV, B]

[6]

7.4.4.3 Trattamento del LF avanzato (Stadi III-IV) basso carico tumorale

Nella maggior parte dei pazienti con stadio avanzato III e IV di malattia, nessuna terapia curativa è stata ancora stabilita. Dal momento che il decorso naturale della malattia è caratterizzato da regressioni spontanee nel 10-20% dei casi e varia considerevolmente da caso a caso, la terapia dovrebbe essere iniziata solo in caso di alto carico tumorale. Pazienti con LF asintomatico con basso carico tumorale possono essere candidati ad una strategia di w&w. Tre studi randomizzati hanno confermato le osservazioni retrospettive precedenti, ovvero che i pazienti in w&w iniziale avevano la medesima OS dei pazienti trattati sin dalla diagnosi [I, D]. Tutti questi studi sono in era pre-

rituximab. Ad oggi, non esistono studi di confronto tra R-chemio e w&w. Un trial randomizzato a tre bracci ha confrontato rituximab agente singolo (4 dosi settimanali solamente e 4 dosi settimanali seguite da infusioni ogni 2 mesi per 2 anni) con w&w [34]. Un significativo prolungamento della PFS e del tempo alla prima chemioterapia è stato osservato nei due bracci rituximab (con un follow-up mediano di 32 mesi, la % di pazienti senza progressione è stata rispettivamente del 60%, 81% e 33%, mentre la % di pazienti liberi da chemioterapia o RT a 3 anni è stata del 80%, 91% e 48%, rispettivamente), mentre nessuna differenza nella OS è stata apprezzata (95% in tutti e tre i bracci a 3 anni). Da questi dati è possibile concludere che: w&w rimane uno standard of care ragionevole in questi pazienti, vista la mancanza di differenza nella OS; alcuni benefici si associano con un trattamento immediato con rituximab (prolungamento della PFS e del tempo alla prima terapia) e questi dovrebbero essere discussi con il paziente (particolarmente con quel 15% che ha difficoltà di adattamento alla diagnosi in assenza di terapia e la cui qualità di vita potrebbe giovare di un trattamento immediato). Un secondo aspetto riguarda l'uso di rituximab in mantenimento in questa popolazione. Nello studio RESORT (Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial), dopo un induzione con rituximab agente singolo, i pazienti con LF con basso carico tumorale sono stati randomizzati a ricevere rituximab in mantenimento vs ritrattamento con 4 dosi settimanali alla progressione fino al treatment failure [35]. Dallo studio nessuna differenza nel tempo al treatment failure è stata osservata nei due bracci. I pazienti nel braccio mantenimento hanno ricevuto una dose cumulativa di rituximab 4 volte superiore. Nessuna differenza è stata osservata in termini di qualità di vita o ansietà. In base ai dati di questo studio, se si opta per una strategia basata sul rituximab agente singolo, l'opzione ritrattamento è preferibile.

In caso di sospetta ricaduta o progressione, è fortemente raccomandato ottenere una biopsia confirmatoria al fine di escludere una trasformazione in linfoma aggressivo. Occorre eseguire una biopsia PET-guidata del sito con maggiore uptake del tracciante (massimo SUV). Nei pazienti asintomatici con basso carico tumorale e istologia confermata di LF stadio avanzato alla recidiva o progressione l'osservazione è un approccio possibile.

7.4.4.4 Tattamento del LF avanzato (Stadi III-IV) alto carico tumorale

Tattamento di prima linea

Induzione

Nei pazienti con LF sintomatico con alto carico tumorale, l'aggiunta di rituximab alla chemioterapia ha prodotto vantaggi di tassi di risposta, PFS, EFS ed OS in quattro studi randomizzati [36-39] [I, A]. Uno studio italiano ha dimostrato che R-CHOP è più attivo di R-CVP e meno tossico di R-FN [40]. Un trial di fase 3 europeo dello STIL (STudy group Indolent Lymphomas) ha dimostrato migliore efficacia e ridotta tossicità di R-Bendamustina (BR) vs R-CHOP [41]. Con un follow-up mediano di 45 mesi, la PFS mediana è stata significativamente migliore nel braccio R-benda (non raggiunta vs 41 mesi), senza differenze in OS e con minore alopecia, infezioni, neuropatia periferica e stomatite (maggiori reazioni cutanee eritematose associate alla bendamustina). Un secondo trial randomizzato di fase 3 di non inferiorità confermativo è stato condotto nel Nord-America (BRIGHT) [42]. Il braccio R-bendamustina si è dimostrato non inferiore al braccio R-CHOP/R-CVP in termini di ORR (99 vs 94%) e RC (30 vs 25%). Dai dati di questi due studi BR rimane un'opzione attrattiva per questi pazienti, con due caveat: una profilassi anti-infettiva prolungata dovrebbe essere considerata vista la prolungata linfocitopenia CD4-pos dopo R-Benda [IV, B], ed un potenziale impatto avverso di R-Benda su future opzioni di immunoterapia cellulare quali le cellule T con recettore antigenico chimerico (CAR-T) deve essere considerato. In sintesi, R-CHOP o R-Benda dovrebbero essere impiegati se la RC ed una lunga PFS sono i goals terapeutici [I, B]. R-CVP è inferiore a questi due regimi in termini di PFS, ma

simile in OS. In caso di evidenza istologica di grado 3B o segni clinici di trasformazione, o forme più aggressive di linfoma, R-CHOP dovrebbe essere preferito. In un ampio trial randomizzato, obinutuzumab (induzione immunochemioterapica e mantenimento di due anni, studio GALLIUM) è risultato in una significativamente prolungata PFS in confronto con rituximab, e pertanto è da considerare una opzione potenzialmente più efficace soprattutto in caso di FLIPI intermedio ed alto, sebbene nessun vantaggio di OS sia stato osservato [43] [I, B]. Una opzione attualmente non ancora rimborsata è rappresentata da lenalidomide più rituximab, con efficacia simile alla immunochemioterapia [I, C], e con PFS superiore rispetto a rituximab monoterapia [44-45]. Rituximab in monoterapia o clorambucil più rituximab rimangono alternative per pazienti con un profilo di basso rischio o quando la chemioterapia convenzionale è controindicata [III, C].

Consolidamento/mantenimento

Il mantenimento con rituximab ogni 2 mesi per 2 anni migliora la PFS dopo vari regimi di induzione (PFS mediana 10.5 anni vs 4.1 anni, $p < 0.0001$), ma senza alcun impatto sulla OS [I, A] [46-48].

La radioimmunoterapia di consolidamento anche prolunga la PFS dopo chemioterapia, ma il suo beneficio è inferiore in confronto col rituximab di mantenimento per 2 anni [II, B] [49-50]. Inoltre un recente studio ha dimostrato un vantaggio di PFS, non di OS, ed un rischio cumulativo accresciuto di neoplasia mieloide dopo 131-I-tositumomab di consolidamento in confronto con chemioimmunoterapia [51].

Il consolidamento mieloablativo seguito da trapianto autologo di CSE ha un beneficio di PFS inferiore rispetto al mantenimento con rituximab con nessun vantaggio di OS, per cui tale approccio non è raccomandato [I, D].

Linee terapeutiche successive in caso LF ricaduto con alto carico tumorale

Re-induzione in seconda linea

La scelta del trattamento di salvataggio dipende dall'efficacia e dalla durata di risposta del precedente regime di trattamento e dallo stadio alla recidiva.

In caso di recidiva sistemica precoce (<12-24 mesi) un regime non-cross resistente è da preferire (ad es CHOP dopo Benda o viceversa). Altre opzioni potrebbero essere utili, ad es, regimi contenenti platino o fludarabina. Il rituximab dovrebbe essere aggiunto se sono trascorsi almeno 6-12 mesi dalla sua ultima somministrazione [IV, B]. Nei casi refrattari al rituximab o ricaduti entro i 6 mesi dall'ultimo rituximab, obinutuzumab-bendamustina seguito da obinutuzumab di mantenimento (GADOLIN) ha dimostrato migliorare la PFS e OS in confronto con la sola bendamustina [I, B] [52]. La lenalidomide più rituximab si è dimostrata superiore al solo rituximab in termini di tassi di risposta e PFS con un trend di miglioramento della OS (AUGMENT), cosicché un suo impiego può essere considerato in caso di breve remissione dopo chemioterapia [II, B] [53].

Consolidamento/Mantenimento in seconda linea

Una terapia di mantenimento con rituximab ogni 3 mesi per 2 anni ha un profilo di tossicità favorevole ed in base ad una meta-analisi sistematica, prolunga significativamente la PFS e OS nella malattia ricaduta, anche dopo un salvataggio contenente rituximab [I, A] [54]. Non esistendo però trials che abbiano investigato il mantenimento in seconda linea in pazienti che abbiano ricevuto un mantenimento in prima linea, per tali pazienti ricaduti durante il

primo mantenimento non c'è alcuna indicazione al mantenimento in seconda linea, mentre per pazienti che siano ricaduti a distanza dal primo mantenimento tale opzione di secondo mantenimento è ragionevole [IV, D].

Il trapianto autologo (ASCT) è una strategia utile nella gestione dei pazienti con LF recidivato, particolarmente per i pazienti più giovani con caratteristiche di alto rischio quali una breve durata di remissione (<2-3 anni) dopo un regime contenete rituximab [II, B] [26, 55-58]. In pazienti giovani selezionati con recidive successive, precoci, malattia refrattaria (profilo di alto rischio) o ricaduta dopo ASCT il trapianto allogenico rappresenta una opzione potenzialmente curativa (preferibilmente con un condizionamento RIC), mentre in prima recidiva peggiora la OS [IV, B]

Ulteriori linee di trattamento (terza linea e successive)

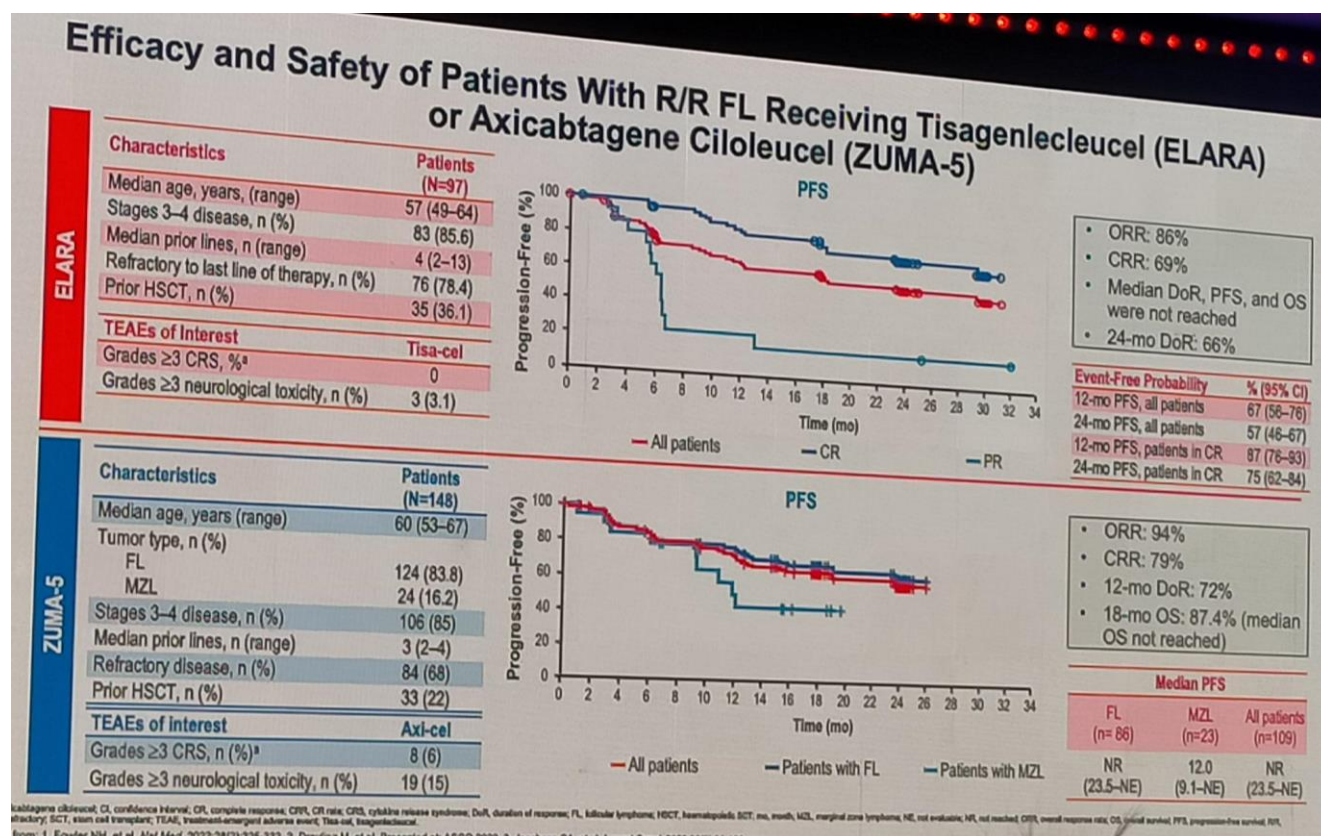
In caso di ulteriori recidive, una opzione con intento palliativo è la monoterapia [III, C]. Idelalisib (PI3K inibitore) è rimborsato in caso di LF doppio-refrattario [III, B] [59], anche se il suo impiego è gravato da infezioni, coliti, tossicità polmonare (polmoniti atipiche), e riattivazione del CMV, pertanto profilassi con bactrim ed aciclovir e monitoraggio del CMV sono mandatori. Recenti dati dimostrano che altri PI3K inibitori dispiegano un profilo di tossicità più favorevole (copanlisib, duvelisib, zandelisib) [IV, B]. Lo sviluppo di tale classe di farmaci ha subito un rallentamento per un warning da parte della FDA. Tisagenlecleucel è una CAR-T rimborsata da AIFA per il trattamento del LF ricaduto/refrattario dopo due o più linee di trattamento sulla base dei risultati dello studio registrativo di fase 2 ELARA [60] [III, B]. Axicabtagene ciloleucel è una CAR-T rimborsata da AIFA per il trattamento del LF ricaduto/refrattario dopo tre o più linee di trattamento sulla base dei risultati dello studio registrativo di fase 2 ZUMA-5 [61] [III, B]. La terapia con CAR-T anti-CD19 può condurre a remissioni di lunga durata, ma non è scevra da rischi di tossicità, motivo per cui viene riservata a pazienti fit e con caratteristiche prognostiche sfavorevoli. IFO non è Centro CAR-T, quindi trattasi di riferire tali pazienti ad un centro autorizzato all'infusione della terapia cellulare (nella Regione Lazio Policlinico Umberto I ed Agostino Gemelli per pazienti adulti). Mosunetuzumab è un anticorpo bispecifico CD3xCD20 rimborsato da AIFA per il trattamento del LF ricaduto/refrattario dopo almeno due linee di trattamento in base allo studio registrativo di fase 2 G029781 [62] [III, B]. Ancora non sono rimborsate da AIFA terapie targeted per il LF ricaduto/refrattario con tazemetostat (dalla seconda linea) e zanubrutinib (dalla terza linea) [63-64] [III, B]. Nelle due tabelle successive vengono riassunti i dati di efficacia e sicurezza di mosunetuzumab in confronto con le CAR-T CD19, nel cartoon successivo i dati delle CAR-T.

Efficacia

	Target	Arruolati, trattati	Età	Linee precedenti	Precedente ASCT	POD24	ORR, CR	PFS
Mosunetuzumab	CD20	90, 90	60 (29-90)	Mediana 3 (2-10)	21%	52%	80%, 60%	Mediana: 24 mesi
Axi cel	CD19	124, 124	60 (53-67)	Mediana 3 (2-4)	24%	55%	94%, 79%	12mesi: 78%
Tisa cel	CD19	98, 97	57 (29-73)	Mediana 4 (2-13)	36%	63%	86%, 69%	12mesi: 67%

Sicurezza

	CIRS		Tossicità neurologica		Infezioni
	Qualsiasi grado	≥Grado 3	Qualsiasi grado	≥Grado 3	
Mosunetuzumab	44%	2,2%	4%	0	20%
Axi cel	78%	6% (1 evento grado 5)	56%	15%	18% (da tutti i pazienti arruolati nello ZUMA-5 inclusi sia FL che MZL)
Tisa cel	49%	0	37%	3% (3 eventi grado 3, 1 evento grado 4)	19%



Terapia di supporto

Fattori di crescita per la profilassi della neutropenia febbrile quando indicati.

Profilassi antivirale con aciclovir/valaciclovir per tutta la durata del trattamento e nei 6 mesi successivi.

Profilassi della polmonite da pneumocistis jrovecii con il trimetoprim/sulfametossazolo per tutta la durata del trattamento e nei 6 mesi successivi.

Supporto trasfusionale, all'occorrenza, con concentrati eritrocitari e/o piastrinici irradiati e supporto con plasma fresco congelato in caso di coagulopatia (RTN-CL-IST038/IO TRASF-3.7).

In pazienti con sierologia positiva per epatite B inclusi i portatori occulti (HBsAg neg e HBcAb pos) una profilassi antivirale con lamivudina fino a due anni dopo l'ultimo rituximab è fortemente raccomandata, con stretto monitoraggio di HBV-DNA e degli enzimi epatici [I, A].

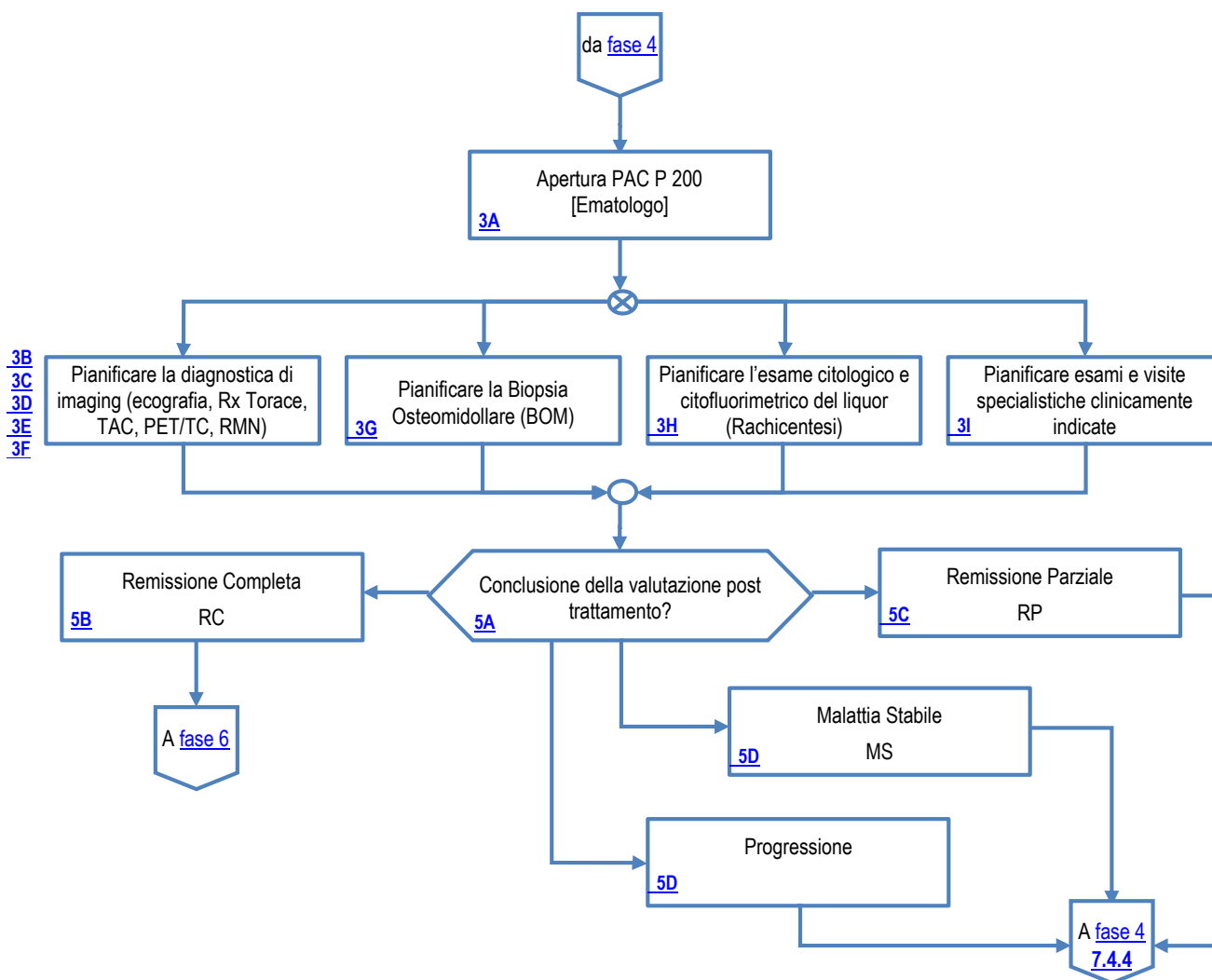
Nei pazienti sottoposti ad immunoterapia con anticorpi bispecifici è consigliato fortemente seguire le indicazioni riportate nel sito [Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs](#) per ridurre il rischio di eventi avversi (CIRS, ICANS, infezioni).

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NEL TRATTAMENTO DEL LF AVANZATO STADI III-IV (LINEA-GUIDA ESMO)**

- Nei casi avanzati asintomatici, una strategia watch-and-wait è l'approccio standard [I, A] [I, A]
- La terapia dovrebbe essere iniziata solo una volta sviluppatasi i sintomi, inclusi i sintomi B, una insufficienza midollare, una malattia bulky, una compressione di organi vitali, ascite, versamento pleurico o rapida progressione del linfoma [I, A]
- Obinutuzumab o rituximab in combinazione con CHOP o bendamustina dovrebbero essere usati se gli obiettivi terapeutici sono la remissione completa e una lunga PFS [I, B]. In caso di evidenza di un decorso clinico più aggressivo, obinutuzumab/rituximab-CHOP dovrebbe essere preferito. Una profilassi anti-infettiva prolungata dovrebbe essere usata dopo regimi di induzione contenenti bendamustina [IV, B]
- Una monoterapia basata su anticorpi (rituximab, radioimmunoterapia) o clorambucil più rituximab rimangono alternative per pazienti con un profilo di basso rischio o quando la CHT fosse controindicata [III, C]
- Il mantenimento con rituximab ogni 2 mesi per 2 anni è raccomandato dopo la chemioimmunoterapia [I, B].
- In alternative, la radioimmunoterapia di consolidamento può essere considerata dopo la CHT [II, B]
- Un consolidamento mieloablativo con ASCT non è raccomandato in prima linea nei pazienti rispondenti [I, D]
- In pazienti con sierologia positive per HBV inclusi i portatori occulti, una profilassi antivirale fino a 2 anni dall'ultimo rituximab è fortemente raccomandata [I, A]
- In caso di sospetta ricaduta o progressione, è fortemente raccomandato ottenere una nuova biopsia confirmatoria
- Una malattia sintomatica ma localizzata può essere gestita con low-dose ISRT (2x2 Gy)
- In caso di recidiva sistemica precoce (<12-24 mesi) un regime non cross-resistente è da preferire.
- Il rituximab dovrebbe essere aggiunto se il precedente schema contenente l'anticorpo abbia dato almeno >6-12 mesi di durata di remissione [IV, B]. Nei casi refrattari al rituximab o con remissioni perduranti <6 mesi, obinutuzumab-bendamustina (o altri regimi CHT) più obinutuzumab di mantenimento è raccomandato [I, B]
- Il rituximab di mantenimento ogni 3 mesi fino a 2 anni è raccomandato [I, A]
- Alte dosi di CHT ed ASCT dovrebbero essere considerati in pazienti che sperimentano brevi prime remissioni dopo regimi contenenti rituximab od obinutuzumab [II, B].
- Nel FL ricaduto, la lenalidomide più rituximab possono essere considerati per pazienti con brevi remissioni dopo CHT [II, B].

- In casi sintomatici con low tumor burden, la monoterapia con rituximab può essere applicata
- La radioimmunoterapia può essere considerata in pazienti anziani con comorbidità [IV, B]
- Nelle ricadute tardive, un approccio chemo-free è raccomandato [III, C]: lenalidomide più rituximab [II, B]; idelalisib in casi double-refractory solo con profilassi anti (co-trimoxazole e acyclovir) e monitoraggio del CMV.
- In pazienti giovani selezionati con ripetute recidive e con un profilo ad alto rischio od in caso di ricaduta dopo ASCT, un allo-SCT può essere considerato [IV, B]

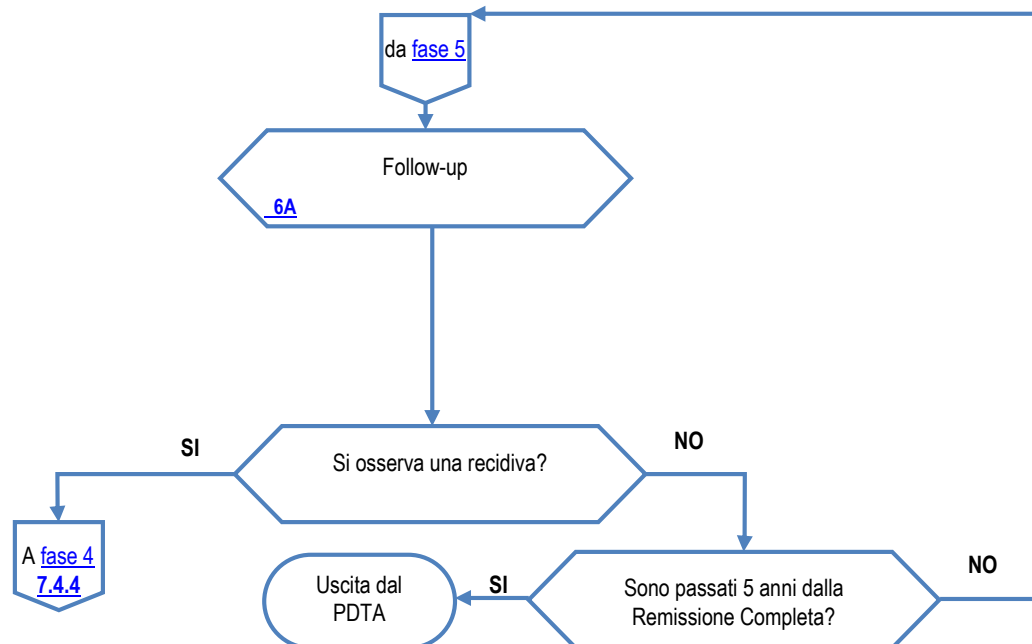
7.4.5 Fase 5 – Valutazione della risposta al Trattamento



Attività	
5A	La rivalutazione della malattia alla fine del trattamento prevede l'esecuzione di tutti gli esami risultati positivi all'esordio (TAC Total Body, PET Total Body, BOM). La risposta al trattamento viene valutata secondo i criteri descritti da Cheson BD et al (15). La PET con FDG utilizza i criteri di Deauville (Tabella 8), con scores di 4-5 indicanti persistenza di malattia; non esistono evidenze che supportino l'uso della PET né nella valutazione precoce in corso di trattamento (interim PET) né nel follow-up nel LF linfonodale. Non esiste consenso sull'applicazione routinaria della PET come strumento di valutazione della risposta al trattamento. Sebbene il significato prognostico indipendente della PET-TC alla fine del trattamento di induzione sia stato dimostrato [II, B] (65), l'algoritmo di trattamento attuale non può essere basato sui risultati della PET e l'approccio ottimale per quel 20-25% dei pazienti con PET positiva al termine del trattamento di prima linea rimane indefinito. Il ruolo prognostico della risposta molecolare è controverso

	anche se la persistenza di malattia minima residua (MRD) alla PCR al termine del trattamento è associata ad un outcome peggiore. La valutazione della MRD al termine del trattamento non dovrebbe guidare la scelta terapeutica al di fuori di trials clinici. In pazienti con meno di una RP un trattamento di salvataggio precoce dovrebbe essere considerato, mentre, come già detto, pazienti con RP possono convertire in RC con una terapia post-induzione (mantenimento).
5B	Remissione Completa (RC): assenza di ogni segno clinico e radiologico di malattia con scomparsa di tutte le sedi di malattia presenti in TAC e PET e all'esame obiettivo. Scomparsa dell'infiltrazione midollare.
5C	Remissione parziale: riduzione delle adenopatie superiori al 50% nelle 6 localizzazioni più importanti e stabilità delle restanti masse. Presenza in PET post-terapia di almeno una delle localizzazioni precedentemente rilevate. Ininfluenza della localizzazione midollare.
5D	Malattia stabile: sostanziale stazionarietà delle masse presenti alla diagnosi senza comparsa di nuove lesioni.
5E	Progressione: un aumento superiore al 50% delle dimensioni delle lesioni linfomatose presenti all'inizio del trattamento e/o comparsa di nuove localizzazioni.

7.4.6 Fase 6 – Follow-up



Attività	
6A	<p>Le seguenti raccomandazioni sono basate più sul consenso che sull'evidenza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi (sintomi B) ed esame obiettivo (linfonodi, fegato e milza) ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 4-6 mesi per altri 3 anni, poi annualmente con attenzione particolare alla trasformazione ed alle neoplasie secondarie. • Esami ematochimici (obbligatorio emocromo ed LDH) ogni 6 mesi per 2 anni, poi soltanto se richiesti dal sospetto clinico indotto da sintomi o segni suggestivi di recidiva. • Valutazione della funzionalità tiroidea ad 1, 2, 5 anni in caso di irradiazione del collo. • Ecografia addominale ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente per altri 3 anni, successivamente in caso di sospetta recidiva. • TC non obbligatoria al di fuori di trials clinici, soprattutto in caso di RC. In caso di RP con residuo addominale opzionale se l'ecografia non è applicabile. Sempre da eseguirsi in caso di sospetta recidiva ovviamente. • PET-TC non indicata nel follow-up di sorveglianza. • MRD solo in trials clinici.

➤ RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NEL FOLLOW-UP (LINEA-GUIDA ESMO)

- Dopo RT locale: anamnesi ed esame obiettivo ogni 6 mesi per 2 anni, poi una volta l'anno se clinicamente indicato.
- Valutazione della funzionalità tiroidea in pazienti irradiati al collo a 1, 2 e 5 anni.
- Dopo terapia sistemica: anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi per 2 anni, e ogni 6-12 mesi successivamente [V, C]

- Esame emocromocitometrico e chimica ematica con livelli di Ig ogni 6 mesi per 2 anni, poi solo se necessario per valutazione di sospetta sintomatologia dovrebbero essere eseguiti a 3, 6, 12, e 24 mesi, poi solo in caso di necessità per sintomatologia sospetta.
- Esami radiologici adeguati minimi ogni 6 mesi per 2 anni ed opzionali annualmente fino a 5 anni. TC regolari non sono richieste al di fuori di trials clinici, e PET/CT non dovrebbe essere usata per la sorveglianza del LF [V, D]
- La MRD può essere eseguita in studi clinici, ma non dovrebbe guidare le strategie terapeutiche nella pratica clinica.
- Una adeguata profilassi (antibiotica e supplementazione di Ig) in pazienti con infezioni sintomatiche ricorrenti ed in base alle precedenti terapie (ad esempio fludarabina o bendamustina) è raccomandata. La vaccinazione annuale stagionale per l'influenza può essere considerata.

8 INDICATORI, STRUMENTI DI MISURAZIONE E VALORI TRAGUARDO

La figura seguente indica, per ciascuna variabile significativa, ovvero di processo, di appropriatezza (clinica ed organizzativa) e di outcome, quali indicatori siano stati definiti. Non sono stati individuati indicatori per la variabile equilibrio economico, in quanto il costo della risorsa farmaco anticorpo monoclonale, che è il costo più rilevante da monitorare in condizioni storizzate di isorisorse strutturali e di personale, perde di significato all'interno del nostro PDTA sui FL poiché tutti i pazienti sono trattati omogeneamente con il biosimilare endovena del Rituximab e non con il brand sottocute se FLIPI a basso rischio e con Obinotuzumab endovena se FLIPI a intermedio-alto rischio come da politica farmaceutica di UO.



Appropriatezza organizzativa (corretto uso della Risorsa Ospedale)

- Diagnosi di linfoma nel setting ambulatoriale (day service e PAC) e di DH (PRUO DH) e non di Ricovero Ordinario



Attrattività della UO (capacità della UO di stare sul mercato e valorizzazione dell'Azienda)

- Provenienza (residenza e/o domicilio) dei pazienti di nuova diagnosi
- Numero assoluto di pazienti di nuova diagnosi presi in carico annualmente



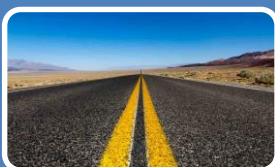
Efficienza del percorso diagnostico (monitoraggio dei servizi aziendali)

- Tempo intercorso tra la prima visita ematologica di presa in carico ed inizio della terapia (day service e PAC)



Attendibilità delle fonti (controllo interno di qualità)

- Monitoraggio dei missing data per i vari indicatori di processo



Efficacia terapeutica (outcome clinico)

- Overall Response Rate (ORR)
- Overall Survival (OS) a 10 anni
- Overall Survival a 5 ann in base a Progression of disease within 24 months (POD24)

Nella tabella seguente, per ciascun indicatore definito, vengono riportati i valori traguardo e lo strumento di monitoraggio utilizzato. A seguito dell'analisi degli esiti del monitoraggio annuale 2024 vengono rimodulati i valori target degli indicatori 2 (provenienza geografica di nuove diagnosi extra Roma e Provincia) e 4 (tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento ≤ 35 giorni) rispettivamente dal 40 al 30% e dall'80 al 70%.

Ambito	Indicatore	Target	Strumento di monitoraggio
Appropriatezza organizzativa [Indicatore di appropriatezza]	1. Diagnosi nel setting assistenziale di Ambulatorio/DH	≥95%	Progetto.ema
Attrattività della UO [Indicatore di processo]	2. Provenienza geografica di nuove diagnosi extra Roma e Provincia 3. Numero di nuovi pazienti presi in carico l'anno	≥30% ≥15	Progetto.ema Registro nuove diagnosi xls
Efficienza del percorso diagnostico [Indicatore di processo]	4. Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento ≤35 giorni	≥70%	Progetto.ema
Efficienza del percorso di ristadiazione [Indicatore di processo]	5. Tempo dalla fine della tx alla valutazione della risposta ≤90 giorni	≥80%	Progetto.ema
Attendibilità dei dati [Indicatore di processo]	6. Missing data	<5%	Progetto.ema
Efficacia terapeutica [Indicatore di esito]	7. ORR dopo 1° linea 8. OS a 10 anni 9. OS a 5 anni in base a POD24	≥90% ≥70% ≥90% (no POD24) ≥50% (POD24)	Progetto.ema Progetto.ema Progetto.ema

9 CRITERI PER L'ANALISI DEI RISCHI

Seguendo le raccomandazioni delle organizzazioni per la qualità e sicurezza, il Gruppo operativo ristretto per la stesura del PDTA ha stabilito di impostare un'analisi dei rischi utilizzando una versione semplificata della tecnica FMEA come strumento principale per la valutazione e prevenzione degli errori nel PDTA. Il team concorda sull'esigenza di identificare con continuità i rischi per la sicurezza del processo, tuttavia si impegna, in accordo alla raccomandazione data nello standard "LD. Standard 5.2." dalla Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) di ripetere su questo PDTA l'analisi FMEA almeno una volta all'anno con lo scopo sia di inserire potenziali errori non considerati in precedenza, sia per riconsiderare/adequare gli "score assegnati" in precedenza.

Il gruppo operativo ha definito gli strumenti di lavoro per l'analisi FMEA e le scale per la valutazione delle modalità di incidente/errore in riferimento alla gravità degli esiti e alla probabilità di accadimento degli eventi attraverso le seguenti tabelle:

Classificazione della gravità degli esiti		
CLASSE	Descrizione	Score
Insignificante	Errore senza conseguenze di alcun tipo per il paziente	1
Minore	Errore che necessita di osservazione e procedure diagnostiche, senza cambio di setting assistenziale, senza trattamento	2
Moderata	Errore che può procurare un danno che necessita di trattamento, o di un cambio di setting assistenziale (ad es. di ricovero ordinario) senza impattare sugli esiti	3
Severa	Errore che può provocare disabilità temporanee oppure il prolungamento della degenza, o un ritardo nella prosecuzione del percorso diagnostico terapeutico, con esiti minori o rilevanti sugli esiti	4
Catastrofica	Errore che può provocare gravi disabilità permanenti oppure Errore che può provocare / contribuire al decesso.	5

Classificazione della probabilità di accadimento		
CLASSE	Descrizione	Score
Improbabile	Nessun caso noto – Improbabile che accada (può accadere che in un anno non capiti)	1
Rara	Pochi casi documentati – Poco probabile che accada (può accadere che in un anno capiti 1 o 2 volte)	2
Possibile	Alcuni casi documentati – E' possibile che accada (può accadere che in un anno capiti alcune volte – 4 o 5 volte)	3
Molto probabile	Diversi casi documentati – Probabilmente accadrà (può accadere diverse volte in un anno – più di 10 volte)	4
Pressoché certa	Molti casi documentati – E' probabile che accada frequentemente (molte volte in un anno – 1 o 2 volte al mese)	5

La valutazione del livello di rischio (LdR) è la combinazione dei due fattori precedentemente illustrati mediante il prodotto degli score assegnati per la gravità degli esiti (G) con gli score assegnati per la probabilità di accadimento (P).

$$LdR = (P) \times (G)$$

La seguente matrice illustra i livelli di rischi ottenibili dalle varie combinazioni

Probabilità di accadimento/ripetizione (P)	Pressoché certa	Molto probabile	Possibile	Rara	Improbabile
Gravità (G)	Score 5	Score 4	Score 3	Score 2	Score 1
Catastrofica Score 5	25	20	15	10	5
Severa Score 4	20	16	12	8	4
Moderata Score 3	15	12	9	6	3
Minore Score 2	10	8	6	4	2
Insignificante Score 1	5	4	3	2	1

Dalla combinazione dei due fattori è stata ricavata la Matrice di valutazione sopra riportato.

Il livello di RISCHIO è stato graduato nella matrice che segue in modo da prefigurare l'urgenza con cui affrontare il risultato delle valutazioni.

LIVELLO DI RISCHIO	AZIONE DA INTRAPRENDERE	AZIONE
ACCETTABILE	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate	Vigilanza
BASSO	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, Audit, ecc...)	Monitoraggio
MEDIO	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il man-tenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Controlli strutturati
ELEVATO	SE NECESSARIO sospendere l'operatività e Intervenire immediatamente sulla fonte di rischio sino al raggiungimento di livelli di rischio inferiori, se questo non è possibile introdurre controlli incrociati e/o sistematici	Controlli strutturati e stringenti

La tabella FMEA proposta ha la seguente configurazione:

Analisi dei rischi correlati alle diverse fasi del processo in base a FMEA								
Num	MACROFASE	ATTIVITÀ	ERRORE POTENZIALE E RELATIVA CAUSA	EFFETTO POSSIBILE	P	G	LdR	PREVENZIONE DEL RISCHIO (INFORMAZIONI DOCUMENTATE)
1	1. Presa in carico del paziente	Attività 1	descrizione	descrizione				
2		Attività 2	descrizione	descrizione				
3	2. Definizione del piano diagnostico	Attività 1	descrizione	descrizione				
ETC								

NUM: numero sequenziale

MACROFASE: Identificazione della fase così come indicata nel PDTA

ATTIVITÀ: Identificazione dell'attività che compone la macrofase

ERRORE POTENZIALE E RELATIVA CAUSA: descrizione del possibile errore che si può realizzare nell'attività con possibilmente l'indicazione della causa scatenante se necessaria per assegnare un giusto score di probabilità di accadimento.

EFFETTO POSSIBILE: descrizione dell'effetto che l'errore potrebbe creare necessario per assegnare un giusto score di gravità.

P: score assegnato alla causa dell'errore potenziale

G: score assegnato alla gravità dell'effetto descritto

LdR: Livello di rischio calcolato

PREVENZIONE DEL RISCHIO: indicazione delle informazioni documentate definite per la tenuta sotto controllo del rischio.

Il Gruppo operativo per la stesura del PDTA ha stabilito, che in una fase successiva, si tenterà di trasformare la tabella FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) in FMECA (Failure Mode Effect and Criticality Analysis) introducendo la valutazione delle criticità attraverso la stima della rilevabilità dell'errore.

Per questo approfondimento sulla destra della suddetta tabella si aggiungeranno le seguenti ulteriori colonne allo scopo di individuare l'indice di rischio residuo (IRR).

Rilevabilità errore (R): score dell'indice di rilevabilità assegnato secondo la tabella che segue;

IRR: Indice di Rischio Residuo determinato dal prodotto del LdR x R

AZIONI CORRETTIVE IN CORSO: Pianificazione di azioni per ridurre l'indice di rischio residuo

L'assegnazione dello score della rilevabilità sarà fatta con i criteri stabiliti nella seguente tabella:

Classificazione della rilevabilità del rischio		
CLASSE	Descrizione	Valore
Quasi certa	Sono in atto sistemi che permettono nella maggioranza dei casi di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 90% delle volte. (0,9 ÷ 1)	1
Molta alta	Sono in atto sistemi che permettono di intercettare l'errore alternativamente. L'errore è intercettato più del 75% delle volte. (0,6 ÷ 0,9)	2
Media	Sono in atto sistemi che hanno una moderata capacità di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 50% delle volte. (0,4 ÷ 0,6)	3
Bassissima	Sono in atto sistemi che raramente permettono di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 20% delle volte. (0,2 ÷ 0,4)	4
Nulla	Non esiste la possibilità di intercettare l'errore	5

Per l'analisi dei rischi aggiornata vedere [FMECA FL 2024 \(rev LNH cFL 25_01_2024.docx_e FMECA PDTA EMATOLOGIA.xlsx\)](#).

10 AUDIT

Per quanto attiene alla pianificazione e conduzione dei programmi di audit, tenuti allo scopo di verificare che il PDTA sia conforme ai requisiti dei documenti di riferimento ed agli altri requisiti di legge applicabili e sia attuato, mantenuto ed efficace, oltre agli audit previsti dal sistema di gestione per la qualità della UO Ematologia per il controllo della conformità ai requisiti di accreditamento allo standard JACIE e ai requisiti per la certificazione ISO9001:2015, il programma annuale prevedrà almeno un audit clinico nell'ambito del LF e almeno un audit di sistema su questo PDTA; si rimanda al piano annuale degli audit della UO (M.PS.03-01 Piano Verifiche Interne) ed alla procedura per gli audit interni PX-03.

L'audit di sistema sul PDTA si esegue sulla base della check list specificatamente definita e codificata 309.M.EMA.44. Il processo dell'audit clinico viene formalizzato sul modulo 309.M.EMA.45.

11 PIANIFICAZIONE DELLE REVISIONI

Il PDTA viene aggiornato in caso di modifiche dei contenuti, ad esempio, a seguito del recepimento di nuove raccomandazioni internazionali / Nazionali / Regionali e/o a seguito di audit clinico-organizzativi interni ed esterni; tuttavia il documento viene rivalutato annualmente in coincidenza con il Riesame della Direzione (M.PX-02 Politica/Obiettivi/Riesame) dove viene formalmente approvato.

12 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. <https://www.iss.it/linee-guida1>
2. [Siematologia](#)
3. Zinzani PL, et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. *Am. J. Hematol* 2013; 88: 185-192.
4. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf
5. [b-cell.pdf \(nccn.org\)](#)
6. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 32, 3: 298-308, 2021.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–48.
8. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_full.pdf.
9. Spencer SJ, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab versus rituximab biosimilars for previously untreated follicular lymphoma. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27(5): 615-624.
10. Lin SW, Shapouri S, Parisé H, Bercaw E, Wu M, Kim E, Matasar M. Budget Impact of Introducing Fixed-Duration Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma After Two or More Lines of Systemic Therapy in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2024 Feb 1. doi: 10.1007/s40273-024-01358-y. Online ahead of print. PMID: 38300452.
11. PAC. DGR 114/2008 Tabella 1 – Allegato 2.
12. DH. Prestazioni indicative di appropriatezza dell'accesso di DH medico. DGR 143/2006 Tabella C.
13. http://www.sanita.fvg.it/ars/specializza/programmi/covegno/Manuali/DAY_HOSPITAL.PDF. DH. Manuale operativo per la rilevazione con P.R.U.O.
14. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48.
15. Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin Lymphoma. The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-3068.
16. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Lee S.H., Peterson L.C. for The International Council for Standardization in Hematology. *Int.J.Lab.Hem*. 2008; 30: 349-364.
17. His ED. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. *Hematology* 2015; 2015: 605-617.
18. Skelton E, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *EJSO* 2015; 41: 852-858.
19. College of American Pathologists (CAP) - Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (NOS) - Template web posting date: December 2014.
20. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms. Protocol applies to non-Hodgkin lymphoma/lymphoid neoplasms involving any site except the ocular adnexa, bone marrow, mycosis fungoides and Sezary syndrome. By Jerry W. Hussong, Daniel A. Arber, Kyle T. Bradley Michael S. Brown, Chung-Che Chang, Monica E. de Baca, David W. Ellis, Kathryn Foucar, Eric D. Hsi, MD, Elaine S. Jaffe, Joseph Khoury, Michael Lill, Stephen P. McClure, L. Jeffrey Medeiros, Sherrie L. Perkins, For the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists - Based on AJCC/UICC TNM, 7th Edition. Protocol web posting date: October 2013 - <http://www.cap.org/>.

21. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hematopoietic Neoplasms Involving the Bone Marrow. By Jerry W. Hussong, Daniel A. Arber, Kyle T. Bradley, Michael S. Brown, Chung-Che Chang, Monica E. de Baca, David W. Ellis, Kathryn Foucar, Eric D. Hsi, Elaine S. Jaffe, Michael Lill, Stephen P. McClure, L. Jeffrey Medeiros, Sherrie L. Perkins, For the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists, Based on AJCC/UICC TNM, 7th Edition. Protocol web posting date: June 2012 - <http://www.cap.org/>.
22. Solal-Céligni P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
23. Federico M, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4555-4562.
24. Pastore A, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1111-1122.
25. Bachy E, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018; 132(1): 49-58.
26. Casulo C, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone defines patients at high-risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2516-2522.
27. Rambaldi A, et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH1 cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105:3428–3433.
28. Lowry L, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86–91.
29. Hoskin PJ, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-463.
30. MacManus MP, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2918-2925.
31. Herfarth K, et al. Rituximab with involved field irradiation for early stage nodal follicular lymphoma: results of the MIR study. *Hemasphere* 2018; 2(6):e160.
32. Solal-Céligny P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of a F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3848-3853.
33. Friedberg JW, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3368-3375.
34. Ardeschna KM, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 424-435.
35. Kahl BS, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3096-3102.
36. Hiddemann W, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005; 106: 3725-3732.
37. Marcus R, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4579-4586.
38. Herold M, et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol.* 2003; 82: 77-79.

39. Bachy E, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013; 98: 1107-1114.
40. Federico M, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2014; 32:1095]. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1506-1513.
41. Rummel MJ, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an openlabel, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet*. 2013; 381: 1203-1210.
42. Flinn IW, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014; 123: 2944-2952.
43. Marcus R, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1331-1344.
44. Morschhauser F, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 934-947.
45. Zucca E, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood* 2019; 134: 353-362.
46. Bachy E, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2815-2824.
47. Hoster E, et al. Rituximab maintenance versus observation after immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, R-FCM) in previously untreated follicular lymphoma: a randomized trial of GLSG and OSHO. *Hematol Oncol* 2017; 35(S2): 32.
48. Rummel MJ, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): initial results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the STIL NHL7-2008 MAINTAIN study). *Blood* 2017; 130(Supplement 1): 483.
49. Morschhauser F, et al. 90Yttrium-ibritumomab-tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international randomized phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1977-1983.
50. Lopez-Guillermo A, et al. A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (Z) vs. maintenance with rituximab® for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. *Blood* 2013; 122: 369.
51. Shadman M, et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus rituximab or CHOP plus 131I-tositumomab: long-term follow-up of phase III randomized study SWOG-S0016. *J Clin Oncol* 2018; 36(7): 697-703.
52. Sehn LH, et al. GADOLIN: primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (suppl). Abstract LBA8502.
53. Leonard JP, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance) [abstract] [published online ahead of print August 24, 2015]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2014.59.9258.
54. Vidal L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1799-1806.
55. Schouten HC, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-3927.

56. Jurinovic V, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(6): 1172-1179.
57. Casulo C, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(6): 1163-1171.
58. Montoto S, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98(7): 1014-1021.
59. Gopal AK, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1008-1018.
60. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17.
61. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Veza R, Avanzi MP, Neelapu SS. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):91-103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID:34895487.
62. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID:35803286.
63. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.
64. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41:5107-5117.
65. Trotman I, et al. Positron emission tomography—Computed tomography (PETCT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: Analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194–3200.

13 TABELLE

13.1 Tabella 1. PS ECOG

ECOG PERFORMANCE STATUS	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 649-655.

13.2 Tabella 2. Indice ADL (Activities of daily living)

	Punteggio
A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia)	
1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo)	1
2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso)	1
3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo	0
B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o casseti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)	
1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza	1
2) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe	1
3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito	0
C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
1) Va in bagno, si pulisce o si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di trasporto come deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino)	1
2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte	0
3) Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
D) SPOSTARSI	
1) Si sposta dentro o fuori dal letto e la poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore)	1
2) Compie questi trasferimenti se aiutato	0
3) Allettato, non esce dal letto	0
E) CONTINENZA DI FECI ED URINE	
1) Controlla completamente feci ed urine	1
2) "Incidenti" occasionali	0
3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere è incontinente	0
F) ALIMENTAZIONE	
1) Senza assistenza	1
2) Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane	1
3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F)	/6

13.3 Tabella 3. Indice IADL (Industrial activities of daily living)

A) USARE IL TELEFONO	1) usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone	1
	2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
	3) E' in grado di rispondere al telefono ma non compone i numeri	0
	4) Non è capace di usare il telefono	0
B) FARE LA SPESA	1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi	1
	2) E' in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi	0
	3) Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi	0
	4) E' del tutto incapace di effettuare acquisti nei negozi	0
C) PREPARARE IL CIBO	1) Organizza, prepara o serve pasti adeguatamente preparati	1
	2) prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti	0
	3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata	0
	4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
D) GOVERNO DELLA CASA	1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (ad es. lavori pesanti)	1
	2) Esegue solo compiti quotidiani leggeri ma livello di pulizia non sufficiente	1
	3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	0
	4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
E) FARE IL BUCATO	1) Fa il bucato personalmente e completamente	1
	2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
	3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
F) MEZZI DI TRASPORTO	1) Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
	2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
	3) Usa i mezzi di trasporto ma assistito o accompagnato	1
	4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza	0
	5) Non si sposta per niente	0
G) ASSUNZIONE FARMACI	1) Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
	2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo o in dosi separate	0
	3) Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
H) USO DEL DENARO	1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
	2) E' in grado di fare piccoli acquisti	1
	3) E' incapace di maneggiare i soldi	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F+G+H)		/8

13.4 Tabella 4. CIRS-G

Scoring Sheet

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS (CIRS-G)

Miller, Paradis, and Reynolds 1991

PATIENT _____ AGE _____

RATER _____ DATE _____

Instructions: Please refer to the CIRS-G Manual. Write brief descriptions of the medical problem(s) that justified the endorsed score on the line following each item. (Use the reverse side for more writing space).

RATING STRATEGY

- 0 - No Problem
- 1 - Current mild problem or past significant problem
- 2 - Moderate disability or morbidity/requires "first line" therapy
- 3 - Severe/constant significant disability/"uncontrollable" chronic problems
- 4 - Extremely Severe/immediate treatment required/end organ failure/severe impairment in function

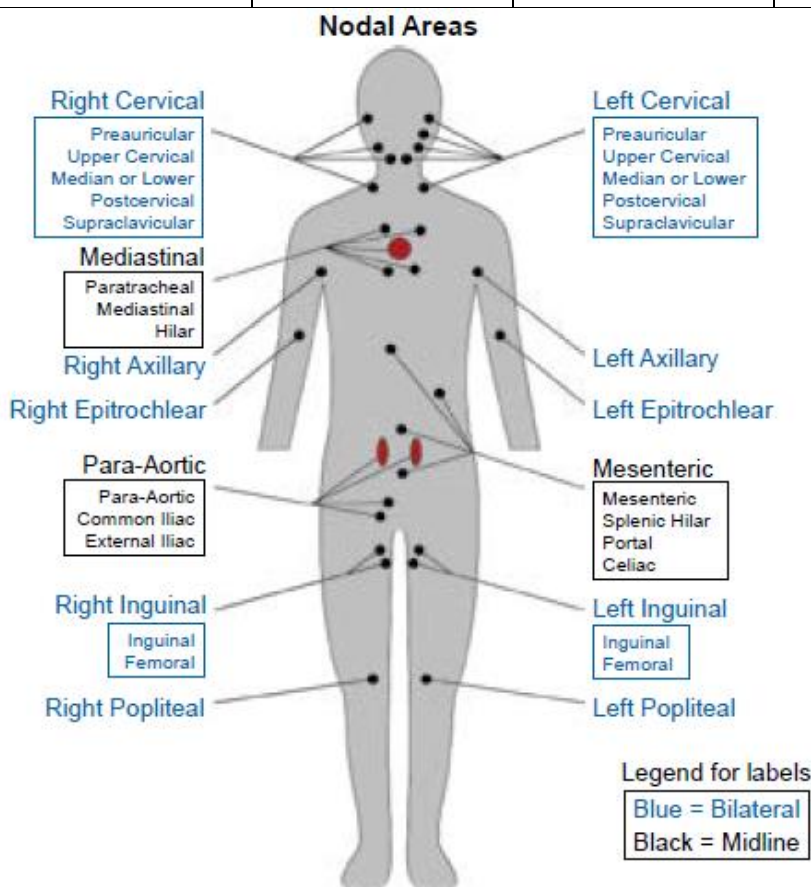
	SCORE
<u>HEART</u>	_____
<u>VASCULAR</u>	_____
<u>HEMATOPOIETIC</u>	_____
<u>RESPIRATORY</u>	_____
<u>EYES, EARS, NOSE AND THROAT AND LARYNX</u>	_____
<u>UPPER GI</u>	_____
<u>LOWER GI</u>	_____
<u>LIVER</u>	_____
<u>RENAL</u>	_____
<u>GENTOURINARY</u>	_____
<u>MUSCULOSKELETAL/INTEGUMENT</u>	_____
<u>NEUROLOGICAL</u>	_____
<u>ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST</u>	_____
<u>PSYCHIATRIC ILLNESS</u>	_____
<hr/>	
TOTAL NUMBER CATEGORIES ENDORSED	_____
TOTAL SCORE	_____
Severity Index: (total score/total number of categories endorsed)	_____
Number of categories at level 3 severity	_____
Number of categories at level 4 severity	_____

13.5 Tabella 5. Ann Arbor staging classification

STAGE	AREA OF INVOLVEMENT
I	Involvement of a single lymphatic region (I) or localized involvement of single extralymphatic organ or site (IE)
II	Involvement of two or more lymphatic regions on the same side of the diaphragm (II) or localized involvement of a single extralymphatic organ or site and of one or more lymphatic regions on the same side of the diaphragm (IIE)
III	Involvement of lymphatic regions on both sides of the diaphragm
IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs with or without lymphatic involvement

13.6 Tabella 6. FLIPI-1 e FLIPI-2

Fattori di rischio	Gruppi di rischio	N° di fattori	Outcomes	
			OS a 5 anni	OS a 10 anni
FLIPI-1 Età ≥60 anni Stadio III-IV Hb <12 g/dL LDH elevato >4 siti nodali	Basso	0-1	91	71
	Intermedio	2	78	51
	Alto	3-5	53	36
FLIPI-2 Età ≥60 anni β2 microglobulina elevata Hb <12 g/dL BM coinvolto Diamentro linfonodale >6 cm	Basso	0	91	80
	Intermedio	1-2	69	51
	Alto	3-5	51	19



Questa mappa viene utilizzata per determinare il numero di siti nodali nei criteri FLIPI-1 ed è differente dalla mappa convenzionale dei siti nodali di Ann-Arbor

13.7 Tabella 7. Terapia LF grado 1-2-3A (cFL)

	Low tumor burden*		High tumor burden*	
	Stadio I-II	Stadio III-IV	Stadio II bulky, III-IV	
1st line	ISRT 24-30 Gy (stadio I se non esciso completamente, e stadio II se siti contigui) ± rituximab [II, B]. Casi selezionati: -WW (↓ beneficio/rischio della RT in base alla sede) [IV, B]. -R (stadio II con siti non contigui) [IV, B]. -ISRT 2x2 Gy (ghiandole. lacrimali o parotidiche) [II, B]	WW [I, A]. R in casi selezionati (sintomi lievi) [III, C].	G/R-CHOP, G/R-B, G/R-CVP [I, A] (se FLIPI ≥ 2 obinutuzumab + CHOP/Benda/CVP; se RC/RP mantenimento con obinutuzumab per 2 anni) Se RC/RP: mantenimento R ogni 2 mesi per 2 anni [I, B] Casi selezionati per frail [III, C]: -R -R-CI	
2nd line	Stadio I-II WW [III, B]. Casi selezionati [IV, B]: -R (sintomi lievi) -ISRT palliativa (2 x 2 Gy)	Stadio III-IV WW [I, A]. Casi selezionati [IV, B]: -R -R-Cht	< 65 anni (HLA) ImmunoCht [II, B] (Obinutuzumab-Benda nei pazienti non rispondenti o progrediti entro 6 mesi dopo un regime contenente R; se RC/RP mantenimento con obinutuzumab per 2 anni) Se RC/RP: mantenimento R ogni 3 mesi per 2 anni [II, B] (se non progrediti durante mantenimento in 1st line). R2 [II, B] Casi selezionati: -R-DHAOX+ASCT (recidiva precoce/POD24, trasformazione) [II, B] -R [III, C] -ISRT 24-30 Gy su bulky	> 65 anni ImmunoCht [II, B] Se RC/RP: mantenimento R ogni 3 mesi per 2 anni [II, B] (se non progrediti durante mantenimento in 1st line). R2 [II, B] Casi selezionati: -R [III, C]
later lines	Come 2nd line	Come 2nd line	CAR-T tisa-cel dalla terza linea ed axi-cel dalla quarta linea [III, B] BiTE mosunetuzumab [III, B] Casi selezionati: -ImmunoCht (lunga remissione precedente) [III, C] -R [III, C] -R2 [II, B] -Idelalisib (doppio refrattari) [III, B] -ALLO [III, C]	CAR-T tisa-cel dalla terza linea ed axi-cel dalla quarta linea [III, B] BiTE mosunetuzumab [III, B] Casi selezionati: -ImmunoCht (lunga remissione precedente) [III, C] -R [III, C] -R2 [II, B] -Idelalisib (doppio refrattari) [III, B]

*Necessità di trattamento (alto carico tumorale) per il LF: sintomi sistemici (sintomi B), ≥3 siti nodali con diametro ≥3 cm o qualsiasi massa nodale o extra-nodale con diametro ≥7 cm, citopenia dovuta a coinvolgimento midollare (WBC <1x10⁹/L e/or PLTS <100x10⁹/L), splenomegalia (≥16 cm alla CT), fase leucemica (>5x10⁹/L cellule maligne), versamento pleurico o ascite peritoneale, coinvolgimento d'organo sintomatico o pericoloso quoad vitam, progressione rapida di linfoma, livelli di LDH consistentemente aumentati.

Di seguito l'algoritmo terapeutico per la gestione del cFL high tumor burden presso EMA-IFO

	<65 anni		66-75 anni		>75 anni
1st line	R/G-CHOP + mantenimento (G se FLIPI ≥2) Casi selezionati (cardiopatia): R/G-Benda + mantenimento (G se FLIPI ≥2)		R/G-CVP + mantenimento (G se FLIPI ≥2)		R-CVP (fit) o R-CI (unfit) o R (frail)
	Refrattarietà o ricaduta POD24	Ricaduta No POD24	Refrattarietà o ricaduta POD24	Ricaduta No POD24	Refrattarietà o ricaduta indipendentemente da POD24 o No POD24
2nd line	R-DHAOX+ASCT	R2	R2 Casi selezionati <70 anni: R-DHAOX+ASCT	R2	R2 Casi selezionati: R o R-CI
	<RC o RC con ricaduta precoce (entro i 2 anni)	RC con ricaduta tardiva (oltre i 2 anni)	<RC o RC con ricaduta precoce (entro i 2 anni)	RC con ricaduta tardiva (oltre i 2 anni)	Progressione/Ricaduta
3rd line	TISA-CEL	Mosunetuzumab	TISA-CEL	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab
	Progressione/Ricaduta		Progressione/Ricaduta		Progressione/Ricaduta
4th line	Mosunetuzumab	AXI-CEL	Mosunetuzumab	AXI-CEL	Zanubrutinib o Tazemetostat (compassionevole)

13.8 Tabella 8. PET 5-point scale (Deauville criteria)

1	No uptake
2	Uptake \leq mediastinum
3	Uptake $>$ mediastinum but \leq liver
4	Moderately increased uptake compared with liver
5	Markedly increased uptake to liver and/or new lesions

14 APPENDICE: Data-base di linee-guida in Ematologia

HEMATOLOGY-ONCOLOGY SOCIETIES

1-s	www.siematologia.it	SIE
2-s	www.bcsguidelines.com	BCSH
3-s	www.leukemia-net.org	ELN
4-s	www.sisetonline.org	SISSET
5-s	www.dgho.de www.onkopedia-guidelines.info	DGHO DGHO & OeGHO
6-s	www.hematology.org	ASH
7-s	www.nccn.org	National Comprehensive Cancer Network
8-s	www.asco.org	ASCO (US)
9-s	www.esmo.org	ESMO
10-s	www.aieop.org	AIEOP
11-s	www.ehaveb.org/eha-partners/collaborations/national-societies/listing-of-national-societies/	EHA list of European Societies

15 FIGURE

15.1 Figura 1. Linfomagenesi del LF

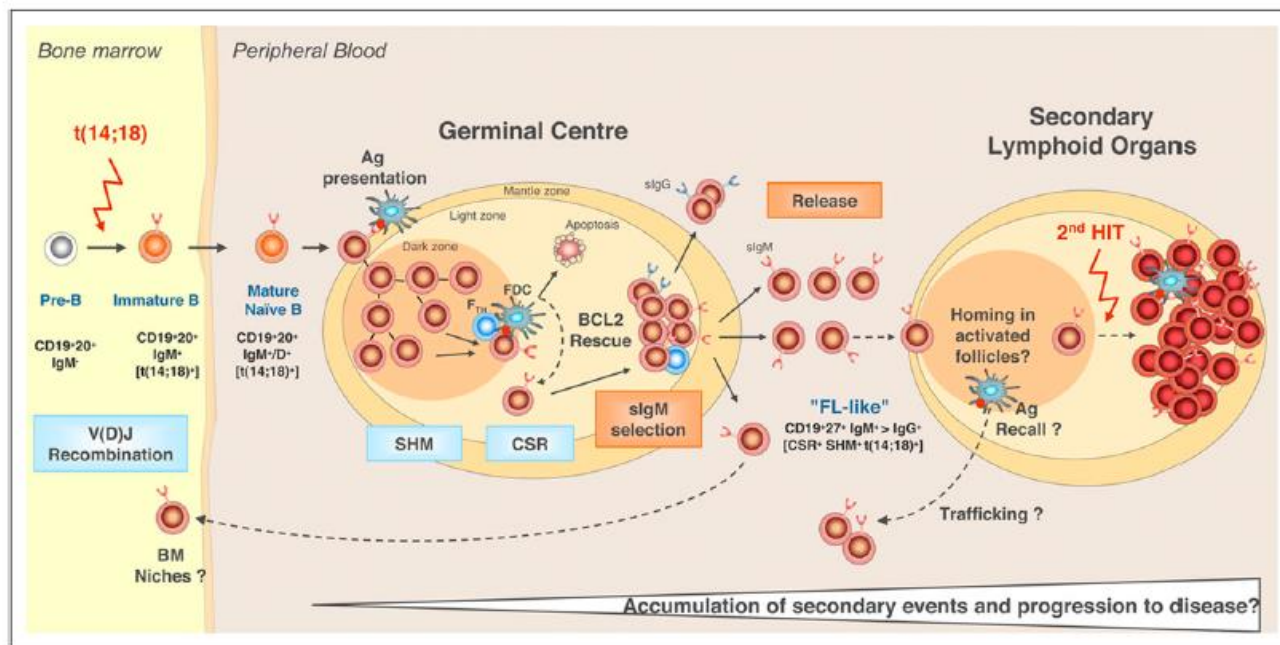


Figure 1. Model of FL pathogenesis. Naive B cells in the bone marrow (BM) acquire the t(14;18) translocation due an error in V(D)J recombination and subsequently home to B-cell follicles where they undergo the GC reaction. In the dark zone of the GC, the B cells proliferate as centroblasts and undergo somatic hypermutation (SHM) and class switching of their BCRs. Centroblasts then become smaller centrocytes and migrate to the light zone of the GC where they interact with follicular dendritic cells (FDCs) and are selected to either undergo apoptosis or rescue by follicular helper T cells (T_{FH}) based on antigen (Ag) affinity of their BCRs. Ectopic expression of BCL2 provides mutant B cells with t(14;18) an avenue to escape apoptosis, independent of BCR affinity. These FL-like B cells then exit the GC and enter the circulation where they might be prone to traffic between follicles and/or the BM and have the opportunity to acquire additional genetic changes necessary for transformation to FL. Reprinted from Roulland et al³ with permission. CSR, class switching recombination; IgM, immunoglobulin M; sIgM, surface immunoglobulin M.

Khal BS & Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2016; 127: 2055-2063

15.2 Figura 2. Influenza del microambiente tumorale sul LF

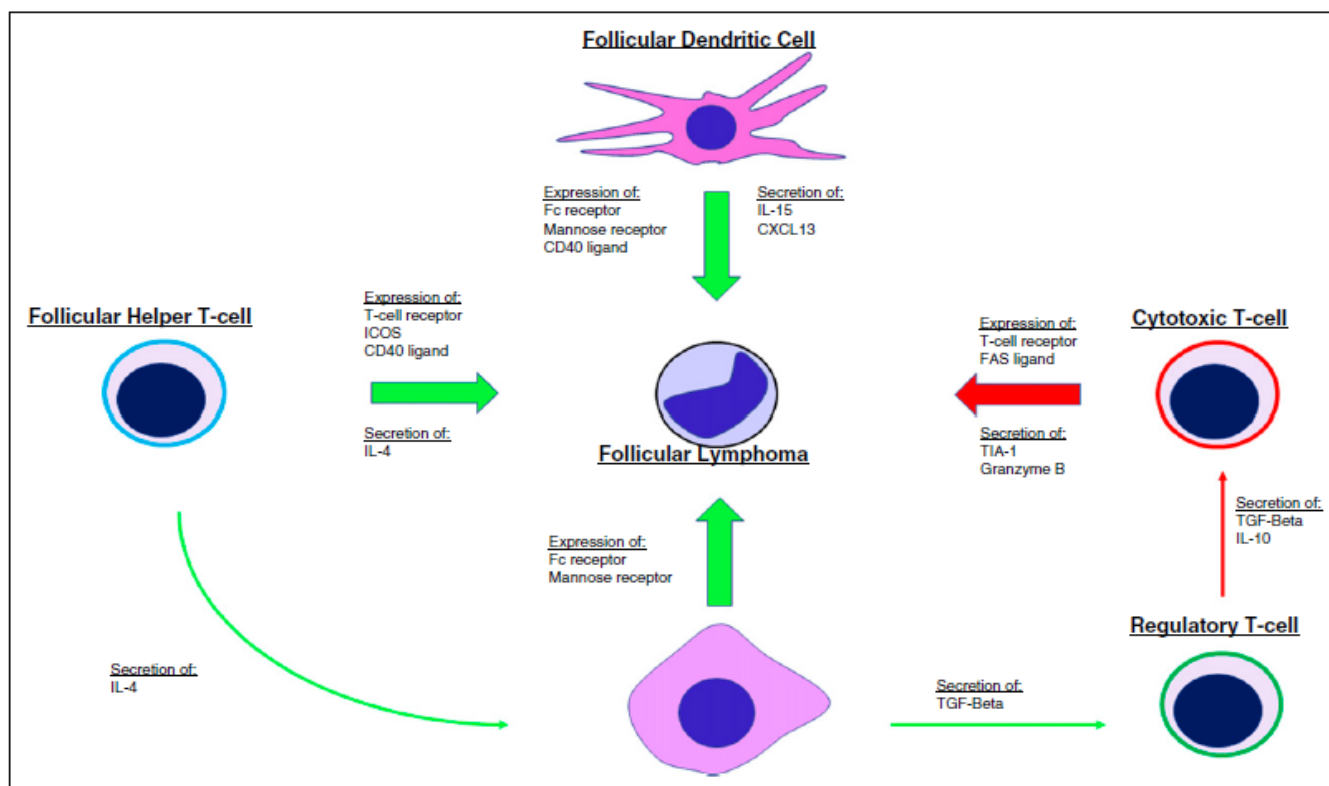


Figure 2. Influence of the tumor microenvironment on FL. Tumor growth and survival are supported (green arrows) by follicular dendritic cells, follicular helper T cells (T_{FH}), and M2-type tumor-associated macrophages (TAMs) through expression of various ligands and receptors on the cell surface, including the FC receptor and mannose receptors that bind the FL BCR and stimulate BCR signaling. Secretion of various cytokines and chemokines also supports tumor growth by directly stimulating FL cells and by shaping the microenvironment into one that is more accommodating for FL, including secretion of interleukin-4 (IL-4) by T_{FH} cells to skew TAM activation toward a tumor-supportive M2 phenotype and secretion of transforming growth factor β (TGF- β) by TAMs to promote T-helper cell differentiation toward regulatory T cells that inhibit (red arrows) antitumor cytotoxic T cells. ICOS, inducible T-cell costimulator.

Khal BS & Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. Blood 2016; 127: 2055-2063

DIREZIONE MEDICA IFO

ANALISI FMECA PDTA LINFOMA NON HODGKIN FOLLICOLARE LINFONODALE

Sommario

1. INTRODUZIONE	2
1.1 PREMESSA	2
1.2 I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)	3
1.3 IL PROCESSO DI GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO	4
1.4 L'ANALISI FAILURE MODE EFFECT ANALYSIS (FMEA).....	5
2. ANALISI DEL CONTESTO	7
2.1 UNITA' OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE (UOSD) EMATOLOGIA...7	
2.2 GRUPPO DI LAVORO	8
3. OBIETTIVO DELLO STUDIO	9
4. MATERIALI E METODI	10
5. RISULTATI E CONCLUSIONI	18
6. CONCLUSIONI	52
7. DISCUSSIONE	53
8. BIBLIOGRAFIA	54



1. INTRODUZIONE

1.1 PREMESSA

Il presente studio è stato effettuato presso un ospedale romano di ricovero e cura a carattere scientifico.

La storia degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO), quali istituti di cura e ricerca scientifica sui tumori, inizia nel 1926 ma assume la configurazione attuale soltanto nel 1933 con l'inaugurazione dell'Istituto per lo studio e la cura dei tumori Regina Elena (IRE) che si integra così con l'esistente Istituto San Gallicano (ISG). Dal 1939 sono parte della rete nazionale degli IRCCS e sono impegnati nell'assistenza, ricerca biomedica con ampio sviluppo della medicina traslazionale e formazione; offrono la gamma più completa di linee di prodotto in campo oncologico nel panorama degli erogatori laziali e del centro sud italiano, costituendo, altresì, attraverso relazioni con altri enti, uno snodo importante di formazione specialistica e un centro di riferimento per molte tecniche innovative chirurgiche (ad esempio, mini-invasività, robotica). Gli IFO sono il primo istituto oncologico del Centro-Sud Italia con indice di complessità abbondantemente superiore a 1, ed è al terzo posto, a livello nazionale, per *case mix* oncologico. Nel 2015 gli IFO hanno ottenuto la qualifica di Comprehensive Cancer Center ovvero di IRCCS oncologico con caratteristiche peculiari quali la ricerca traslazionale, la multidisciplinarietà, il miglioramento continuo delle cure, la produzione di linee guida e di percorsi diagnostico-terapeutici, la formazione continua e la centralità del paziente. Gli IFO sono una realtà pubblica di eccellenza che si distingue per attività clinico-assistenziali e di ricerca scientifica.

Gli IFO contribuiscono a livello culturale e sperimentale a numerose azioni che vengono adottate dal Ministero della Salute e dalla Regione Lazio in campo oncologico e dermatologico. Gli IFO partecipano al progetto Europeo EURACAN (European Network for Rare Adult Solid Cancer) per la diagnosi, cura e ricerca sui tumori rari solidi dell'adulto, sono centro di riferimento della rete nazionale patologie rare e centro di riferimento nazionale per l'epilessia tumorale. A livello regionale, gli IFO sono stati riconosciuti come Centro di Riferimento per 22 malattie rare quali sindromi familiari ad alta predisposizione per neoplasie e malattie della cute rare e sono referenti di Roma e provincia del Registro tumori regionale.

In virtù degli elevati standard di cura e del volume delle prestazioni erogate annualmente dagli IFO in favore dei pazienti oncologici e non, l'esperienza maturata durante questa emergenza sanitaria assume particolare rilevanza in un'ottica di ri-programmazione dell'attività clinico-assistenziale ispirando nuove linee di indirizzo per ripensare la presa in carico del paziente oncologico anche mediante un'integrazione virtuosa degli interventi ospedalieri con quelli della medicina del territorio.



1.2 I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)

In ambito sanitario, il trattamento di un problema di salute richiede frequentemente il contributo di più attori all'interno di un sistema inter-professionale, inter-disciplinare e multi-disciplinare. La complessità di un sistema, così organizzato, può creare condizioni favorevoli alla variabilità, i difetti di congruità, continuità ed integrazione della cura, tutte condizioni che facilitano la possibilità di errore.

L'approccio per processi, insito nella progettazione di un "percorso diagnostico terapeutico assistenziale" (PDTA), permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili, permette il confronto "benchmarking" e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici, conducendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La costruzione di un processo tecnico-gestionale, nel senso compiuto di "percorso", definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento, garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori, aiuta a migliorare la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate e, nel contempo, aiuta a prevedere e quindi ridurre l'evento straordinario, facilitando la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti.

Condividere un PDTA non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

L'utilizzo dell'espressione "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale" è orientato da due fondamentali motivazioni:

1. il termine "Percorso", più di altri termini, rende ragione sia dell'esperienza del cittadino/paziente, sia dell'impatto organizzativo che lo strumento del PDTA può avere nella realtà aziendale che lo utilizza;
2. i termini "Diagnostico", "Terapeutico", "Assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale della persona che ha un problema di salute, per la gestione del quale, spesso, diventano necessari interventi multi-professionali e multi-disciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità. In tal senso i PDTA rappresentano la contestualizzazione di linee guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di una struttura sanitaria, tenute presenti le risorse disponibili.

I PDTA sono quindi modelli locali che, sulla base delle linee guida ed in relazione alle risorse disponibili, consentono un'analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata in funzione del miglioramento della qualità. I PDTA sono, in pratica, strumenti che permettono



alla struttura sanitaria di delineare, rispetto ad una patologia o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione.

1.3 IL PROCESSO DI GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

Il processo di gestione del rischio clinico ha come obiettivo la riduzione dei livelli di rischio di una struttura sanitaria (Leape, 1991; Bennan, 1991). L'analisi dei rischi applicata è un processo che consente di descrivere qualitativamente e quantitativamente la probabilità e l'impatto potenziale di alcuni rischi (valutazione del rischio), di formulare decisioni o proporre alternative/opzioni di controllo degli stessi (gestione del rischio) e di comunicare alle parti interessate i risultati della valutazione del rischio e le decisioni che si suggerisce di prendere (comunicazione del rischio) (Rafter, 2015 ; Cheung, 2009 ; Grissinger, 2002), come riportato in Figura 1. e di seguito:

1. **Identificazione dei rischi;**
2. **Valutazione e analisi dei rischi (risk assessment)**, processo che serve a valutare la probabilità di comparsa e la gravità di effetti dannosi;
3. **Trattamento del rischio (risk management)**, sfruttando i risultati che derivano dal risk assessment si possono mettere a confronto le differenti possibili strategie alternative da adottare e, se è il caso, selezionare appropriate opzioni di controllo comprese le misure legislative;
4. **Monitoraggio.** (Kohn, 2000).

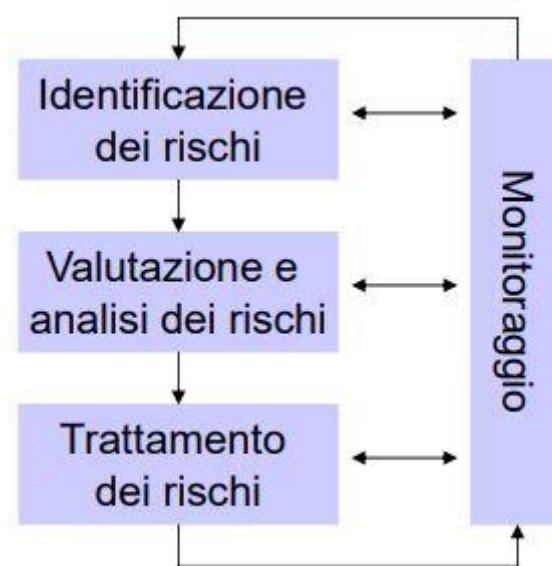


Figura 1. Processo di Gestione del Rischio Clinico, Prof. Alberto Fiore.



I principali strumenti utilizzati nelle diverse fasi sono:

IDENTIFICAZIONE DEI RISCHI	Incident Reporting
	Revisione Cartelle Cliniche
	Uso di Dati amministrativi
	Gestione reclami e contenziosi
VALUTAZIONE E ANALISI DEI RISCHI	FMEA – FMECA – Applicazione di Linee Guida
	Root Cause Analysis - Audit
TRATTAMENTO DEI RISCHI	Revisione di processi, di procedure, introduzione di tecnologie, cambiamenti organizzativi etc.

Gli strumenti vengono suddivisi in REATTIVI e PROATTIVI:

REATTIVI: studio delle cause dopo l'accadimento.	PROATTIVI: analisi dei processi ed intervento sugli outcomes indesiderati prima che essi accadano
Incident Reporting	FMEA – FMECA - LG
Revisione Cartelle Cliniche	
Analisi di Dati amministrativi	
Gestione reclami e contenziosi	
Root Cause Analysis - Audit	

1.4 L'ANALISI FAILURE MODE EFFECT ANALYSIS (FMEA)

Tra i principali strumenti per la gestione del Rischio clinico in sanità vi è la Failure Mode and Effect Analysis, una tecnica previsionale che valuta l'affidabilità dei processi (Chin, 2009).

Nacque negli anni '50 in ambito militare, viene utilizzata dalla NASA negli anni '60 ed introdotta in ambito industriale negli anni '80.

La FMEA è un'analisi di tipo qualitativo intesa ad identificare quello che potrebbe succedere (il modo di guasto/errore) se si verificasse un difetto, una omissione, un errore. La FMECA aggiunge un percorso di tipo quantitativo orientato all'assunzione di decisioni operative coerenti. (Burgmeier, 2002; Denny, 2014).



Nell'uso corrente quando si parla di FMEA si intende la FMECA. In ambito sanitario la FMECA può essere definita come “una valutazione prospettica che identifica e migliora step/fasi di processo in modo tale da assicurare un outcome sicuro e clinicamente desiderabile” (Department of Veteran Affairs, National Center for Patient Safety - USA).

In sintesi, l'applicazione della FMEA/FMECA consiste nella scomposizione del processo in macroattività a loro volta analizzate in base a tutti i singoli compiti (Adachi, 2005; Apkon, 2004). Per ogni compito si cercano di individuare i possibili errori, le modalità di errore, che vengono valutate quantitativamente al fine di identificare il rischio associato ad ognuna (Liu, 2013; Liu, 2018).

L'applicazione della metodologia FMECA è prevista dagli Standard 2001 for Patient Safety della Joint Commission per l'accreditamento delle organizzazioni sanitarie e dalle norme ISO 9004:2000 per il controllo della qualità dei processi.

Il Ministero della Salute ha definito la FMEA nel seguente modo: metodologia di identificazione e valutazione dei rischi attuata in 5 fasi, condotta preferibilmente da un gruppo multidisciplinare, volta a valutare in modo proattivo un processo sanitario (Spath, 2004). Tra gli strumenti utilizzati per l'accertamento della vulnerabilità (fattori di rischio) del sistema si citano il diagramma di flusso, la matrice di pesatura dei rischi e l'albero decisionale della FMEA. Sulla base dei risultati della analisi viene prodotto il piano di azione per identificare, ridurre e prevenire l'impatto di potenziali fattori di rischio (Ashley, 2010). La FMEA è un metodo di valutazione qualitativa, basato sull'analisi simultanea delle vulnerabilità del sistema, delle relative conseguenze e dei fattori associati ad esse. (Wetterneck, 2004). L'attribuzione di un indice di rischio, in base alla stima della gravità delle relative conseguenze, della loro probabilità di accadimento e della possibilità di essere rilevato, consente un confronto anche quantitativo in tal caso viene denominata FMECA (Failure Mode, Effect and Criticality Analysis.)

La Joint Commission ha prodotto nel proprio manuale di accreditamento 2001 alcuni requisiti, che altro non sono che gli step della FMECA applicati in sanità.

- Identificare e dare priorità ai processi ad alto rischio.
- Selezionare annualmente almeno un processo ad alto rischio.
- Identificare i possibili modi di guasto/errore.
- Per ogni modo di guasto/errore identificare i possibili effetti.
- Per gli effetti più critici condurre un'analisi delle cause radice.
- Ridisegnare il processo per minimizzare il rischio di quel modo di guasto/errore o per proteggere il paziente dai suoi effetti.
- Sperimentare e applicare il processo ridisegnato.



- Identificare e applicare misure di efficacia.
- Applicare una strategia per mantenere nel tempo l'efficacia del processo che si è ridisegnato.

2. ANALISI DEL CONTESTO

2.1 UNITA' OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE (UOSD) EMATOLOGIA

L'Unità Operativa Semplice Dipartimentale (UOSD) di Ematologia dell'Istituto Nazionale Tumori regina Elena di Roma opera in un Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di diritto pubblico ad indirizzo oncologico. Il contesto aziendale indirizza fortemente l'attività della UO, improntata sia all'assistenza che alla ricerca clinica e traslazionale in ambito esclusivamente ematologico come da mission specifica dell'Istituto (senza quindi applicazione in campi sempre di pertinenza ematologica ma non neoplastici quali le emoglobinopatie, le coagulopatie, la trombofilia, le citopenie autoimmuni, le anemie carenziali solo per fare qualche esempio).

L'assenza di un Dipartimento di Emergenza Accettazione (DEA)/Pronto Soccorso (PS) determina una caratterizzazione della casistica neoplastica osservata, con una netta prevalenza di quelle patologie ematologiche che all'esordio entrano in diagnosi differenziale con un tumore solido (linfomi e mielomi), ed una minore rappresentazione di leucemie acute e croniche.

L'assenza di requisiti impiantistici nelle stanze di degenza ordinaria dell'Unità Clinica per l'attività di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) quali ad es. la pressione positiva ed i filtri ad alta efficienza di filtrazione, assieme all'assenza di una Unità di Aferesi e Processazione delle CSE all'interno dell'Istituto, hanno determinato inoltre che si sia dovuto limitare l'attività trapiantologica al solo trapianto autologo e che si sia dovuto ricorrere ad una Stem Cell Factory (Istituto dei tessuti) di riferimento esterna all'Istituto (da Piano Regionale Sangue l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini). L'adesione nel 2006 al programma di trapianto metropolitano denominato "Rome Transplant Network" (riconosciuto dai Gruppi Europeo ed Italiano di Trapianto di Midollo Osseo, dal Centro Nazionale Trapianti e dal Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità - EBMT/GITMO/ISS-CNT/CNS - con CIC 756-4) ha consentito alla UO di integrarsi in un network di Ematologie appartenenti a sei Istituzioni non contigue della medesima area metropolitana di Roma le quali, in accordo agli standard del Joint Accreditation Committee-ISCT Europe & EBMT (JACIE), dimostrano di possedere comuni protocolli, comuni procedure di addestramento degli staff, un comune sistema di gestione della qualità, comuni meccanismi di analisi dei risultati clinici ed una evidenza di interazione costante. RTN ha ottenuto il primo accreditamento JACIE nel 2014.



L'assenza di un servizio di cure domiciliari per pazienti ematologici all'interno dell'Istituto, determina la necessità di rivolgersi per assicurare la continuità assistenziale Ospedale-Territorio, in determinate circostanze, alle ASL di appartenenza del paziente e/o alle Società convenzionate con la Regione Lazio.

Tra i fattori esterni in grado di influenzare l'UO sia da un punto di vista assistenziale che di ricerca individuiamo, oltre ovviamente la necessità di corrispondere ai requisiti regolatori e normativi cogenti, l'appartenenza a Reti, Società, Gruppi Cooperatori metropolitani, regionali, nazionali ed internazionali, e la collocazione geografica rispetto alle altre Ematologie del territorio metropolitano e regionale. In particolare, la UO risulta affiliata presso il Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) con CIC 106, la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) con CIC 164, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) con CIC 742, il Working Group Ematologia di Alleanza Contro il Cancro (ACC), l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), il Gruppo di Sorveglianza Epidemiologica delle Infezioni nelle Malattie Ematologiche (SEIFEM), il Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON), il Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM), la Rete Laziale Linfomi (RELLI), il Gruppo Laziale Mielomi ed il Gruppo Laziale Sindromi Mieloproliferative Croniche Ph1 negative. Da un punto di vista topografico la UO è collocata nel quadrante sud-ovest metropolitano, con diverse altre Ematologie di Strutture Sanitarie situate nel raggio di circa 10 km (l'Università del Campus Biomedico, il Presidio Ospedaliero S. Eugenio della ASL RM2, il Policlinico Universitario di Tor Vergata, l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini). Questa competizione di mercato ha quindi determinato la necessità di promuovere politiche specifiche di implementazione della capacità attrattiva esercitata sul territorio metropolitano e regionale. Occorre citare in questo senso sia l'accreditamento JACIE nell'ambito RTN che ha portato ad un aumento del numero dei trapianti osservato negli anni, sia lo sviluppo di rapporti di collaborazione con L'Ematologia di Viterbo e l'Oncologia di Rieti, grazie ai quali la UO si è venuta a costituire come Centro di riferimento per la formazione del personale medico ed infermieristico proveniente dalla provincia di VT e per l'attività assistenziale per i pazienti ematologici complessi e/o necessitanti trapianto provenienti dalle province di VT e RI.

2.2 GRUPPO DI LAVORO

In ambito sanitario il trattamento di un problema di salute richiede frequentemente il contributo di più attori all'interno di un sistema multidisciplinare. La complessità di un sistema così organizzato può creare condizioni che favoriscono la variabilità, i difetti di congruità, continuità ed integrazione della cura; tutte condizioni che facilitano la possibilità di errore a discapito del paziente, protagonista centrale del percorso di cura.



La costruzione di un percorso di cure definisce gli obiettivi, i ruoli, gli ambiti di intervento, le fasi del sistema, garantisce chiarezza e trasparenza delle informazioni ai pazienti e chiarisce i compiti dei vari attori.

Nell'ambito della rete oncologica, il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) rappresenta lo strumento strategico per il governo clinico in termini di garanzia di appropriatezza per il paziente, valutazione e monitoraggio degli esiti.

Questo elaborato ha applicato un approccio multidisciplinare prevedendo la collaborazione di molte figure, nelle diverse fasi, che insieme costituiscono il **team multidisciplinare**. Le strutture interessate sono state:

- UOC Direzione Medica (Direttore UOC, N. 2 Dirigenti Medici, N. 2 Medici in formazione specialistica, Dirigente Infermieristico);
- UOSD Qualità Accreditamento e Rischio Clinico (Responsabile/Risk Manager, Coordinatrice Infermieristica);
- UOSD Ematologia (Responsabile UOSD).

Il gruppo di lavoro, ai fini dell'individuazione dei rischi, ha preso in considerazione:

- lo scostamento dei risultati dagli obiettivi clinici e manageriali prestabiliti;
- le non conformità verificatesi;
- i reclami;
- esiti di AUDIT interni ed esterni;
- ogni altro documento utile ad individuare possibili criticità.

Il Comitato ha utilizzato la metodologia HFMEA (Healthcare Failure Mode and Effect Analysis) pervenendo tramite analisi proattiva, per ciascuna fase dei processi presi in esame, alla individuazione dei rischi, al calcolo dell'IPR (Indice di Priorità del Rischio), alla individuazione dei possibili danni conseguenti e delle misure di prevenzione da adottare.

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il Documento rappresenta l'analisi delle possibili minacce derivanti da un percorso terapeutico diagnostico assistenziale attivo all'interno della struttura Ospedaliera IRCCS IFO.

Ha l'obiettivo di portare all'attenzione le priorità di intervento in base alla classificazione dei rischi con il metodo proattivo FMEA. A tale scopo l'analisi prevede anche una quantificazione (intesa come indice di priorità di rischio) dei rischi individuati, quantificazione che viene valutata attraverso 3 parametri: la probabilità che un evento si verifichi, la sua rilevanza e la sua gravità.



4. MATERIALI E METODI

Il processo di sviluppo dei PDTA può essere rappresentato attraverso il modello conosciuto come “Plan-Do-Check-Act” (PDCA), al centro del quale viene raffigurato il valore aggiunto del “Risk-based Thinking” stressato dalla norma ISO 9001:2015 (Figura 2.). Il PDTA preso in esame nel presente documento è stato sviluppato, in tutte le sue parti, in accordo a tale modello metodologico:



Figura 2. Modello PDCA

Il PDTA esaminato nel presente documento rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia del Linfoma Non Hodgkin follicolare Classico.

La metodologia di identificazione e valutazione dei rischi consta di 5 fasi:

- 1) analisi del processo;
- 2) identificazione dei modi di guasto e di errore;
- 3) identificazione delle possibili conseguenze;
- 4) stima della probabilità, della gravità e della rilevabilità;
- 5) determinazione dell'indice di priorità di rischio.

L'analisi viene condotta da un gruppo multidisciplinare ed è volta a valutare in modo proattivo un processo sanitario. Sulla base dei risultati dell'analisi viene prodotto il piano di azione per identificare, ridurre e prevenire l'impatto di potenziali fattori di rischio. La FMEA è un metodo di valutazione qualitativa, basato sull'analisi simultanea delle vulnerabilità del sistema, delle relative conseguenze e dei fattori associati ad esse. L'attribuzione di un indice di rischio, in base alla stima della gravità delle relative conseguenze, della loro probabilità di accadimento e della



possibilità di essere rilevato, consente un confronto anche quantitativo e viene denominata FMECA (Failure Mode, Effect and Criticality Analysis).

Seguendo le raccomandazioni delle organizzazioni per la qualità e sicurezza, il Gruppo operativo ha stabilito di impostare un'analisi dei rischi utilizzando la tecnica FMEA come strumento principale per la valutazione e prevenzione degli errori nel PDTA. Il team concorda sull'esigenza di identificare con continuità i rischi per la sicurezza del processo, tuttavia si impegna, in accordo alla raccomandazione data nello standard "LD. Standard 5.2." dalla Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), di ripetere sul PDTA l'analisi FMEA almeno una volta l'anno con lo scopo sia di inserire potenziali errori non considerati in precedenza, sia per riconsiderare/adequare gli "score assegnati" in precedenza.

Il gruppo operativo ha definito gli strumenti di lavoro per l'analisi FMEA e le scale per la valutazione delle modalità di incidente/errore in riferimento alla gravità degli esiti e alla probabilità di accadimento degli eventi attraverso le seguenti tabelle:



Tabella 1. Classificazione della gravità degli esiti.

Classificazione della gravità degli esiti		
CLASSE	Descrizione	Score
Insignificante	Errore senza conseguenze di alcun tipo per il paziente	1
Minore	Errore che necessita di osservazione e procedure diagnostiche, senza cambio di setting assistenziale, senza trattamento	2
Moderata	Errore che può procurare un danno che necessita di trattamento, o di un cambio di setting assistenziale (ad es. di ricovero ordinario) senza impattare sugli esiti	3
Severa	Errore che può provocare disabilità temporanee oppure il prolungamento della degenza, o un ritardo nella prosecuzione del percorso diagnostico terapeutico, con esiti minori o rilevanti sugli esiti	4
Catastrofica	Errore che può provocare gravi disabilità permanenti oppure Errore che può provocare / contribuire al decesso	5



Tabella 2. Classificazione della probabilità di accadimento.

Classificazione della probabilità di accadimento		
CLASSE	Descrizione	Score
Improbabile	Nessun caso noto – Improbabile che accada (può accadere che in un anno non capiti)	1
Rara	Pochi casi documentati – Poco probabile che accada (può accadere che in un anno capiti 1 o 2 volte)	2
Possibile	Alcuni casi documentati – E' possibile che accada (può accadere che in un anno capiti alcune volte – 4 o 5 volte)	3
Molto probabile	Diversi casi documentati – Probabilmente accadrà (può accadere diverse volte in un anno – più di 10 volte)	4
Pressoché certa	Molti casi documentati – E' probabile che accada frequentemente (molte volte in un anno – 1 o 2 volte al mese)	5

La valutazione del livello di rischio (LdR) è la combinazione dei due fattori precedentemente illustrati mediante il prodotto degli score assegnati per la gravità degli esiti (G) con gli score assegnati per la probabilità di accadimento (P).

$$\mathbf{LdR = (P) \times (G)}$$



La seguente matrice illustra i livelli di rischi ottenibili dalle varie combinazioni:

Probabilità di accadimento/ ripetizione (P) Gravità (G)	Pressoché certa Score 5	Molto probabile Score 4	Possibile Score 3	Rara Score 2	Improbabile Score 1
Catastrofica Score 5	25	20	15	10	5
Severa Score 4	20	16	12	8	4
Moderata Score 3	15	12	9	6	3
Minore Score 2	10	8	6	4	2
Insignificante Score 1	5	4	3	2	1

Dalla combinazione dei due fattori è stata ricavata la Matrice di valutazione sopra riportata.



Il livello di RISCHIO è stato graduato nella matrice che segue in modo da prefigurare l'urgenza con cui affrontare il risultato delle valutazioni.

LIVELLO DI RISCHIO	AZIONE DA INTRAPRENDERE	AZIONE
ACCETTABILE	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate	Vigilanza
BASSO	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, Audit, ecc...)	Monitoraggio
MEDIO	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Controlli strutturati
ELEVATO	SE NECESSARIO sospendere l'operatività e Intervenire immediatamente sulla fonte di rischio sino al raggiungimento di livelli di rischio inferiori, se questo non è possibile introdurre controlli incrociati e/o sistematici	Controlli strutturati e stringenti



Inoltre, ogni macrofase è stata suddivisa in attività per le quali sono stati definiti i *failure mode* utilizzando un'apposita scheda, di seguito si riporta un esempio esplicativo:

ANALISI	1	Attività del processo	1.A Definizione dosi farmaci	
	2	Failure Mode	1.a(1) calcolo errato della dose	
	3	Causa	Il personale in addestramento non può definire la posologia	
	4	Gravità	Elevata	
	5	Probabilità	Occasionale	
	6	Punteggio	9	
	7	Livello di rischio	Medio	
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controllare	
	9	Descrizione dell'azione	Utilizzare calcolatrice	
	10	Misura dell'outcome	Presenza della calcolatrice	
	11	Responsabilità	Mario Rossi	

Infine, il gruppo di lavoro ha stabilito di trasformare la tabella FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) in FMECA (Failure Mode Effect and Criticality Analysis) introducendo la valutazione delle criticità attraverso la stima della rilevabilità dell'errore.

Per questo approfondimento sono state aggiunte le seguenti informazioni allo scopo di individuare l'Indice Priorità di Rischio (IPR).

Rilevabilità errore (R): score dell'indice di rilevabilità assegnato secondo la tabella che segue;

IPR: Indice Priorità di Rischio determinato dal prodotto del LdR x R.

L'assegnazione dello score della rilevabilità è stata fatta con i criteri stabiliti nella seguente tabella:



Tabella 3. Classificazione della rilevabilità del rischio.

Classificazione della rilevabilità del rischio		
CLASSE	Descrizione	Valore
Quasi certa	Sono in atto sistemi che permettono nella maggioranza dei casi di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 90% delle volte. (0,9 ÷ 1)	1
Molta alta	Sono in atto sistemi che permettono di intercettare l'errore alternativamente. L'errore è intercettato più del 75% delle volte. (0,6 ÷ 0,9)	2
Media	Sono in atto sistemi che hanno una moderata capacità di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 50% delle volte. (0,4 ÷ 0,6)	3
Bassissima	Sono in atto sistemi che raramente permettono di intercettare l'errore. L'errore è intercettato più del 20% delle volte. (0,2 ÷ 0,4)	4
Nulla	Non esiste la possibilità di intercettare l'errore	5

Le fasi della metodologia sono state le seguenti:

1. Analisi dei processi;
2. Identificazione delle funzioni/attività;
3. Identificazione delle possibilità di errore;
4. Identificazione del danno conseguente all'errore;
5. Individuazione delle cause;
6. Calcolo dell'indice di priorità di rischio



La tabella FMEA/FMECA proposta ha la seguente configurazione:

MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSA	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'			
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR

MACROFASE: Identificazione della fase così come indicata nel PDTA

ATTIVITÀ: Identificazione dell'attività che compone la macrofase

FAILURE MODE: Descrizione del possibile errore realizzabile nell'attività

EFFETTI: Descrizione degli effetti che l'errore potrebbe creare

CAUSA: Definizione della causa scatenante

MISURE DI CONTROLLO: Definire le misure di controllo

G: Score assegnato alla gravità dell'effetto descritto

P: Score assegnato alla causa dell'errore potenziale

R: Score assegnato alla rilevabilità dell'errore

LdR: Livello di rischio calcolato

IPR: Indice Priorità di Rischio determinato dal prodotto del LdR x R

AZIONI CORRETTIVE: indicazione delle informazioni documentate definite per la tenuta sotto controllo del rischio

REVISIONE CRITICITA': ulteriore analisi per la tenuta sotto controllo del rischio.

5. RISULTATI E CONCLUSIONI

Il PDTA ematologico definisce l'iter diagnostico terapeutico del paziente con diagnosi o sospetta diagnosi di Linfoma non Hodgkin Follicolare Classico (LNH cFL), al fine di standardizzare le procedure da seguire e facilitare il percorso assistenziale. Oggetto del PDTA è la rappresentazione della pianificazione logica e cronologica di tutti gli interventi necessari ad ottimizzare la diagnosi e cura del LNH cFL; lo scopo è quello di offrire linee di indirizzo per gestire il paziente appropriatamente in rapporto alle diverse modalità di presentazione cliniche e biologiche, al contesto organizzativo aziendale ed alle risorse disponibili.

Il criterio di eleggibilità per i pazienti è il sospetto o la diagnosi di patologia linfoproliferativa/ LNH cFL.

La tabella seguente indica, per ciascuna variabile significativa, ovvero di processo, di appropriatezza (clinica ed organizzativa) e di outcome, quali indicatori siano stati definiti.



Tabella 4. Indicatori PDTA LINFOMA NON HODGKIN FOLLICOLARE CLASSICO.

Ambito	Indicatore	Target	Strumento di monitoraggio
Appropriatezza organizzativa [Indicatore di appropriatezza]	1. Diagnosi nel setting assistenziale di Ambulatorio/DH	≥95%	Progetto.ema
Attrattività della UO [Indicatore di processo]	2. Provenienza geografica di nuove diagnosi extra Roma e Provincia 3. Numero di nuovi pazienti presi in carico l'anno	≥40% ≥15	Progetto.ema Registro nuove diagnosi xls
Efficienza del percorso diagnostico [Indicatore di processo]	4. Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento ≤35 giorni	≥80%	Progetto.ema
Efficienza del percorso di ristadiatione [Indicatore di processo]	5. Tempo dalla fine della tx alla valutazione della risposta ≤90 giorni	≥80%	Progetto.ema
Attendibilità dei dati [Indicatore di processo]	6. Missing data	<5%	Progetto.ema
Efficacia terapeutica [Indicatore di esito]	7. ORR dopo 1° linea 8. OS a 10 anni 9. OS a 5 anni in base a POD24	≥90% ≥70% ≥90% (no POD24) ≥50% (POD24)	Progetto.ema Progetto.ema Progetto.ema



Il PDTA presenta 6 MACROFASI e tempistiche da rispettare:

Macrofasi del PDTA	Tempistiche da rispettare
<p><u>FASE 1.</u> Presa in carico del paziente (dalla richiesta di prima visita ematologica all'effettuazione della stessa con presa in carico)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite RECUP o ALPI • Setting ambulatoriale tramite percorso interno (paziente già in carico presso una UO dell'Istituto) • Setting ambulatoriale o di ricovero ordinario (RO) tramite contatto diretto per richiesta posto letto/consulenza da parte di MMG o specialisti di altre Strutture esterne ad IFO 	<ul style="list-style-type: none"> • Lista d'attesa regionale o aziendale • Entro 3 giorni • Entro 7 giorni
<p><u>FASE 2.</u> Definizione del piano diagnostico (dalla prima visita ematologica con presa in carico alla diagnosi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P7856 (diagnostico per adenolinfomegalia superficiale) 	<p>Entro 30 giorni</p>
<p><u>FASE 3.</u> Stadiazione e definizione della prognosi (dalla diagnosi al completamento della stadiazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P200 (stadiazione e ri-stadiazione malattia linfoproliferativa) 	<p>Entro 30 giorni</p>
<p><u>FASE 4.</u> Trattamento (dal completamento della stadiazione all'inizio della terapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tranne che per rachicentesi medicate (DH) o terapie con infusione over-night (RO) 	<p>Entro 3 giorni (la durata della terapia varia in base agli schemi ed alla tolleranza)</p>
<p><u>FASE 5.</u> Valutazione della risposta al trattamento (dalla fine del trattamento alla ri-stadiazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale tramite day service con PAC P200 (stadiazione e ri-stadiazione malattia linfoproliferativa) 	<p>Entro 90 giorni</p>
<p><u>FASE 6.</u> Follow-up (dalla valutazione della risposta in poi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting ambulatoriale 	<p>Visite ogni 3-6 mesi per 5 anni e poi solo se clinicamente indicato</p>



Sulla base delle Macrofasì individuate, si è proceduto all'elaborazione dell'analisi FMEA.

MACROFASE	ATTIVITA'				
<p style="text-align: center;">1. PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE</p>	<p>1.a Analisi documentazione paziente</p>	<p>1.b Compilazione della cartella clinica</p>	<p>1.c Somministrazione del consenso informato</p>	<p>1.d Riconciliazione farmacologica</p>	<p>1.e Richiesta di indagini diagnostiche</p>
	FAILURE MODE				
	<p>1.a (1) ripetizione prescrizione di un esame diagnostico non visto</p> <p>1.a (2) comorbidità non considerata nell'impostare il piano terapeutico</p>	<p>1.b (1) nella compilazione non vengono riportate le informazioni previste dal modello</p>	<p>1.c (1) assenza di conformità formale dei consensi informati</p> <p>1.c (2) consensi non ottenuti in modo corretto/adequato</p>	<p>1.d (1) Riconciliazione farmacologica carente</p>	<p>1.e (1) Prescrizione di esami diagnostici non necessari/in sovrannumero</p>



Scomposizione e analisi attività:

		1	Attività del processo	1.A Analisi documentazione paziente
ANALISI	2	Failure Mode	1.a(1) ripetizione prescrizione di un esame diagnostico non visto	1.a (2) comorbidità non considerata nell'impostare il piano terapeutico
	3	Causa	Mancanza tempo/frettolosità del medico Esame non portato in visione dal paziente in prima visita	Mancanza tempo/frettolosità Il paziente non riferisce la comorbidità in prima visita
	4	Gravità	Insignificante (1)	Minore (2)
	5	Probabilità	Rara (2)	Improbabile (1)
	6	Punteggio	2	2
	7	Livello rischio di	Accettabile	Accettabile
	AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Vigilanza
9		Descrizione dell'azione	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata
10		Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA
11		Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



ANALISI	1	Attività del processo	1.B Compilazione della cartella clinica
	2	Failure Mode	1.b (1) Nella compilazione della cartella clinica non vengono riportate le informazioni previste dal modello.
	3	Causa	Mancanza tempo/errore di trascrizione
	4	Gravità	Minore (2)
	5	Probabilità	Possibile (3)
	6	Punteggio	6
	7	Livello di rischio	basso
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio
	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



1		Attività del processo	1.C somministrazione del consenso informato	
ANALISI	2	Failure Mode	1.c (1) assenza di conformità formale dei consensi informati.	1.c (2) consensi non ottenuti in modo corretto/adequato
	3	Causa	Dimenticanza o errore del Medico	Mancanza tempo/frettolosità
	4	Gravità	Severa (4)	Severa (4)
	5	Probabilità	Rara (2)	Rara (2)
	6	Punteggio	8	8
	7	Livello di rischio	medio	medio
	AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali
9		Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)
10		Misura dell'outcome	DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642	DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642
11		Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



ANALISI	1	Attività del processo	1.D riconciliazione farmacologica
	2	Failure Mode	1.d (1) riconciliazione farmacologica carente
	3	Causa	Dimenticanza o errore del medico
	4	Gravità	Severa (4)
	5	Probabilità	Rara (2)
	6	Punteggio	8
	7	Livello di rischio	medio
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali
	9	Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)
	10	Misura dell'outcome	Presenza della procedura PP-RM 03/2018 ricognizione e riconciliazione farmacologica
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



NALISI		1	Attività del processo	del	1.E richiesta di indagini diagnostiche
		2	Failure Mode		1.e (1) Prescrizione di esami diagnostici non necessari/in sovrannumero
		3	Causa		Medicina difensiva
		4	Gravità		Minore (2)
		5	Probabilità		Improbabile (1)
		6	Punteggio		2
		7	Livello di rischio		Accettabile
AZIONI CORRETTIVE		8	Azione		Vigilanza
		9	Descrizione dell'azione		Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate
		10	Misura dell'outcome		Linee guida di riferimento del PDTA (capitolo 3.4 Risorse organizzative)
		11	Responsabilità		Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



MACROFASE	ATTIVITA'		
2. DEFINIZIONE DEL PIANO DIAGNOSTICO	2.a prenotazione esami diagnostici	2.b effettuazione esami diagnostici	2.c comunicazione diagnosi
	FAILURE MODE		
	2.a (1) Ritardi nel PAC 2.a (2) ritardo esecuzione esami	2.b (1) il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami 2.b (2) errata preparazione del campione biologico 2.b (3) errata conservazione del campione biologico 2.b (4) Errori di refertazione	2.c (1) Il paziente non comprende la diagnosi



ANALISI	1	Attività del processo	2.A prenotazione esami diagnostici	
	2	Failure Mode	2.a(1) ritardi nel PAC	2.a(2) ritardo esecuzione esami
	3	Causa	Difficoltà ad impegnare con la giusta tempestività gli spazi temporali per eseguire l'esame diagnostico o il prelievo biotico.	Il paziente arriva in ritardo rispetto all'orario convenuto
	4	Gravità	minore (2)	Insignificante (1)
	5	Probabilità	possibile (3)	Rara (2)
	6	Punteggio	6	2
	7	Livello di rischio	basso	Accettabile
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio	Vigilanza
	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate
	10	Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



ANALISI	1	Attività del processo	2.B effettuazione esami diagnostici			
	2	Failure Mode	2.b(1) il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	2.b(2) errata preparazione del campione biologico	2.b(3) errore nella conservazione del campione biologico	2.b(4) errori di refertazione
	3	Causa	Comunicazione non efficace	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)
	4	Gravità	Moderata (3)	Moderata (3)	Moderata (3)	Minore (2)
	5	Probabilità	Possibile (3)	Rara (2)	Rara (2)	Possibile (3)
	6	Punteggio	9	6	6	6
	7	Livello di rischio	medio	basso	basso	basso
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali	monitoraggio	monitoraggio	monitoraggio
	9	Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Revisione e digitalizzazione e informative	Audit interno	Audit interno	Audit interno
	11	Responsabilità	Responsabile QUARC	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica



ANALISI	1	Attività del processo	2.C comunicazione diagnosi
	2	Failure Mode	2.c(1) il paziente non comprende la diagnosi
	3	Causa	Comunicazione non efficace
	4	Gravità	severa (4)
	5	Probabilità	rara (2)
	6	Punteggio	8
	7	Livello di rischio	medio
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali
	9	Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)
	10	Misura dell'outcome	Presenza di procedura RTN-CL-POS009 (formazione)
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



MACROFASE	ATTIVITA'		
<p style="text-align: center;">3. STADIAZIONE E DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI</p>	<p>3.a Stadiazione</p>	<p>3.b Definizione terapia</p>	<p>3.c Definizione prognosi</p>
	FAILURE MODE		
	<p>3.a (1) problemi con appuntamenti UO/Servizi</p> <p>3.a (2) il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami</p> <p>3.a (3) errori di refertazione/ritardo di consegna al medico ematologo</p>	<p>3.b (1) il caso non viene discusso dal DMT</p>	<p>3.c (1) errore comunicazione prognosi e programma terapeutico correlato</p>



ANALISI	1	Attività del processo	3.A Stadiazione		
	2	Failure Mode	3.a(1) problemi con appuntamenti UO/servizi	3.a(2) il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	3.a (3) errori di refertazione/ritardo di consegna al medico ematologo
	3	Causa	Non si riesce a prendere con la giusta tempestività un appuntamento con il servizio per la stadiazione	Comunicazione non efficace	Errori in UO di pertinenza del referto (procedurali, organizzativi, etc.)
	4	Gravità	Minore (2)	Moderata (3)	Minore (2)
	5	Probabilità	Possibile (3)	Possibile (3)	Possibile (3)
	6	Punteggio	6	9	6
	7	Livello di rischio	basso	medio	basso
	AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio	Controlli strutturali
9		Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
10		Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Revisione e digitalizzazione informative	Audit interno alle UO
11		Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile QUARC	Responsabile qualità UO



ANALISI	1	Attività del processo	3.B Definizione terapia
	2	Failure Mode	3.b (1) il caso non viene discusso dal DMT
	3	Causa	Mancato inserimento nella lista casi da discutere settimanalmente
	4	Gravità	Severa (4)
	5	Probabilità	Improbabile (1)
	6	Punteggio	4
	7	Livello di rischio	basso
AZ. CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio
	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Come da delibera 511 del 30-06-2022 sull'adozione del nuovo regolamento DMT
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



ANALISI	1	Attività del processo	3.C Definizione prognosi
	2	Failure Mode	3.c (1) errore comunicazione prognosi e programma terapeutico correlato
	3	Causa	Comunicazione non efficace della prognosi al paziente ed ai suoi familiari
	4	Gravità	Severa (4)
	5	Probabilità	Rara (2)
	6	Punteggio	8
	7	Livello di rischio	medio
AZ. CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali
	9	Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)
	10	Misura dell'outcome	Presenza della Procedura RTN-CL-POS009 (formazione) e DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



MACROFASE	ATTIVITA'		
4. TRATTAMENTO	4.a Terapia	4.b Trasfusioni	4.c Gestione emergenze
	FAILURE MODE		
	4.a (1) errata prescrizione 4.a (2) errato controllo e allestimento terapia 4.a (3) errore durante infusione chemioimmunoterapia 4.a (4) problematiche nell'esecuzione dei controlli intermedi.	4.b (1) Infusione di sangue e/o emoderivati non compatibili.	4.c (1) errore gestione emergenza.



	1	Attività del processo	4.A Terapia				
	2	Failure Mode	4.a (1) errata prescrizione	4.a (2) errato controllo e allestimento terapia	4.a (3) errore durante infusione chemioimmunoterapia	4.a (4) problematiche nell'esecuzione dei controlli intermedi.	
ANALISI	3	Causa	Il medico prescrive la terapia derogando dalle linee guida e dal PDTA senza motivazione sostanziale	Errori in Farmacia – UMACA (procedurali, organizzati vi etc.)	Distrazione, disorganizzazione attività infermieristica, errata comunicazione medico-infermiere, etc.	Problemi organizzativi	
	4	Gravità	Severa (4)	Severa (4)	Severa (4)	Minore (2)	
	5	Probabilità	Improbabile (1)	Improbabile (1)	Improbabile (1)	Improbabile (1)	
	6	Punteggio	4	4	4	2	
	7	Livello di rischio	basso	basso	basso	accettabile	
	AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio	monitoraggio	monitoraggio	vigilanza
		9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionari a per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate



	10	Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Presenza di PROCEDURE PP-RM05/2021 (prevenzione e degli errori in terapia con farmaci LOOK – ALIKE/SOUND – ALIKE) PP-RM06/2021 (prevenzione e degli errori in terapia con farmaci antineoplastici)	PROCEDURE PP-RM05/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci LOOK – ALIKE/SOUND – ALIKE) PP-RM06/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici)	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e responsabile qualità Ematologia	Farmacista	Responsabile PDTA e Case Manager / Coordinatrice	Responsabile PDTA e responsabile qualità Ematologia



ANALISI	1	Attività del processo	4.B Trasfusioni
	2	Failure Mode	4.b (1) Infusione di sangue e/o emoderivati non compatibili.
	3	Causa	La procedura per il prelievo della prova crociata e la trasfusione di sangue e/o emoderivati non è seguita.
	4	Gravità	Catastrofica (5)
	5	Probabilità	Improbabile (1)
	6	Punteggio	5
	7	Livello di rischio	Basso
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio
	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Presenza della Procedura PP.RM 04/2021 (terapia trasfusionale e prevenzione errore trasfusionale)
	11	Responsabilità	Responsabile QUARC

ANALISI	1	Attività del processo	4.C Gestione delle emergenze
	2	Failure Mode	4.c (1) errore gestione delle emergenze
	3	Causa	La procedura per la gestione delle emergenze non è seguita.
	4	Gravità	Catastrofica (5)
	5	Probabilità	Improbabile (1)
	6	Punteggio	5
	7	Livello di rischio	basso
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	monitoraggio
	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Presenza PROCEDURA 329 ANR PP-02 rev. 01 del 01-12-2021 (piano emergenza/urgenza intraospedaliera IFO)
	11	Responsabilità	Responsabile QUARC



MACROFASE	ATTIVITA'	
5. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	5.a Esami diagnostici	5.b Risposta al trattamento
	FAILURE MODE	
	5.a (1) Problemi con appuntamenti UO/Servizi; 5.a (2) Il paziente non viene convocato nei tempi previsti; 5.a (3) Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami; 5.a (4) Errata preparazione del campione 5.a (5) Errata conservazione del campione 5.a (6) Errori di refertazione	5.b (1) Errore comunicazione proseguo programma.



NALISI	1	Attività del processo	5.A Esami diagnostici					
	2	Failure Mode	5a(1) problemi con appuntamenti UO/servizi	5a(2) Il paziente non viene convocato nei tempi previsti	5.a(3) il paziente non esegue correttamente la preparazione e agli esami	5.a(4) errata preparazione e del campione biologico	5.a (5) errore nella conservazione del campione biologico	5.a (6) errori di refertazione /ritardo di consegna al medico ematologo
	3	Causa	Non si riesce a prendere con la giusta tempestività un appuntamento con il servizio per la ristadiazione	Mancata annotazione delle prescrizioni o mancata assegnazione e di incarico di chiamata	Comunicazione non efficace	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)
	4	Gravità	Minore (2)	Minore (2)	Moderata (3)	Moderata (3)	Moderata (3)	Minore (2)
	5	Probabilità	Possibile (3)	Improbabile (1)	Possibile (3)	Rara (2)	Rara (2)	Possibile (3)
	6	Punteggio	6	2	9	6	6	6
	7	Livello di rischio	basso	accettabile	medio	basso	basso	basso
	8	Azioni	monitoraggio	vigilanza	Controlli strutturali	monitoraggio	monitoraggio	monitoraggio



AZIONI CORRETTIVE	9	Descrizione dell'azione	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento delle competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Revisione e digitalizzazione informative	Audit interno	Audit interno	Audit interno
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabilità e Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e responsabile e qualità Ematologia	Responsabile QUARC	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica



ANALISI	1	Attività del processo	5.B Risposta al trattamento
	2	Failure Mode	5.b(1) Errore comunicazione prosieguo programma
	3	Causa	Comunicazione non efficace del prosieguo del programma al paziente ed ai suoi familiari
	4	Gravità	Severa (4)
	5	Probabilità	Rara (2)
	6	Punteggio	8
	7	Livello di rischio	medio
AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Controlli strutturali
	9	Descrizione dell'azione	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)
	10	Misura dell'outcome	Presenza della Procedura RTN-CL-POS009 (formazione) DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia



MACROFASE	ATTIVITA'
6. FOLLOW-UP	6.a Esami diagnostici
	FAILURE MODE
	6.a (1) Eccesso prescrittivo 6.a (2) Problemi con appuntamenti UO/Services; 6.a (3) Il paziente non viene convocato nei tempi previsti; 6.a (4) Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami; 6.a (5) Errata preparazione del campione 6.a (6) Errata conservazione del campione 6.a (7) Errori di refertazione



ANALISI I	1	Attività del processo	6.A Esami diagnostici							
	2	Failure Mode	6a(1) eccesso prescrittivo	6a(2) problemi con appuntamenti UO/servizi	6a(3) Il paziente non viene convocato nei tempi previsti	6.a(4) il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	6.a(5) errata preparazione del campione biologico	6.a (6) errore nella conservazione del campione biologico	6.a (7) errori di refertazione/ritardo di consegna al medico ematologo	
	3	Causa	Medicina difensiva	Non si riesce a prendere con la giusta tempestività un appuntamento con il servizio per la ristadiazione	Mancata annotazione delle prescrizioni o mancata assegnazione di incarico di chiamata	Comunicazione non efficace	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	
	4	Gravità	Minore (2)	Minore (2)	Minore (2)	Moderata (3)	Moderata (3)	Moderata (3)	Minore (2)	
	5	Probabilità	Improbabile (1)	Possibile (3)	Improbabile (1)	Possibile (3)	Rara (2)	Rara (2)	Possibile (3)	
	6	Punteggio	2	6	2	9	6	6	6	
	7	Livello di rischio	Accettabile	basso	accettabile	medio	basso	basso	basso	
	AZIONI CORRETTIVE	8	Azione	Vigilanza	monitoraggio	vigilanza	Controlli strutturali	monitoraggio	monitoraggio	monitoraggio



	9	Descrizione dell'azione	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventive	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventive	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative e standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...)
	10	Misura dell'outcome	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	Revisione e digitalizzazione informative	Audit interno	Audit interno	Audit interno
	11	Responsabilità	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e responsabile qualità Ematologia	Responsabile QUARC	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica	Responsabile qualità Anatomia Patologica

Analisi FMECA sul PDTA relativo al Linfoma non Hodgkin cFL

MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'					
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR		
1	1A	Analisi documenti del Paziente	1.a(1)	Ripetizione prescrizione di un esame diagnostico non visto	Il paziente deve ripetere un esame già effettuato	Mancata presa d'atto di informazioni rilevanti contenute nella documentazione presentata dal paziente a causa di mancanza di tempo o fretteolosità	VIGILANZA	1	2	4	2	8	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
			1.a(2)	Comorbidità non considerata nell'impostare il piano terapeutico	La terapia impostata senza considerare la comorbidità può danneggiare il paziente	Mancata presa d'atto di informazioni rilevanti contenute nella documentazione presentata dal paziente a causa di mancanza di tempo o fretteolosità	MONITORAGGIO	2	1	4	2	8	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
	1B	Compilazione della cartella clinica	1.b(1)	Nella compilazione della cartella clinica non vengono riportate le informazioni previste dal modello	La cartella clinica non può essere chiusa per informazioni mancanti	Errore di trascrizione, mancanza di tempo	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
	1C	Somministrazione Consenso informato	1.c(1)	Assenza di conformità formale dei consensi informati	Ritardo nella erogazione di procedure invasive	Dimenticanza o errore del Medico	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	1	8	8	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642				
			1.c(2)	Consensi non ottenuti in modo corretto/adequato	Potenziale contenzioso legale	Mancanza di tempo/fretteolosità	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	1	8	8	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642				
	1D	Riconciliazione farmacologica	1.d(1)	Riconciliazione farmacologica carente	Piano terapeutico inefficace a causa di interazioni farmacologiche; reazione allergica o induzione a disabilità	Dimenticanza o errore del Medico	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	5	8	40	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) PRESENZA DELLA Procedura PP-RM 03/2018 (ricognizione e riconciliazione farmacologica)				
1E	Richiesta di indagini diagnostiche	1.e(1)	Prescrizione di esami diagnostici non necessari oppure in sovrannumero	Assenza di appropriatezza; induzione di un potenziale danno minore in caso di indagine con esposizione radiologica	Medicina difensiva	VIGILANZA	2	1	1	2	2	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate - Linee guida di riferimento del PDTA (capitolo 3.4 Risorse organizzative)					



MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'						
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR			
2	DEFINIZIONE DEL PIANO DIAGNOSTICO	2A	Prenotazione esami diagnostici	2.a(1)	Ritardi nel PAC	Ritardo nella diagnosi e stadiazione	Difficoltà ad impegnare con la giusta tempestività gli spazi temporali per eseguire l'esame diagnostico o il prelievo biptico.	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				2.a(2)	Ritardo esecuzione esami	Ritardo nella diagnosi e stadiazione	il paziente arriva in ritardo rispetto all'orario convenuto	VIGILANZA	1	2	1	2	2	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivate - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
	2B	Esami diagnostici	2.b(1)	Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	Ritardo per rinvio esame/ Evento avverso durante la biopsia o esame diagnostico invasivo	Comunicazione non efficace	CONTROLLI STRUTTURALI	3	3	1	9	9	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) - Revisione e digitalizzazione informative					
			2.b(2)	Errata preparazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Audit interno					
			2.b(3)	Errore nella conservazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Audit interno					
			2.b(4)	Errori di refertazione	Ritardo nella conclusione della fase	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Audit interno					
	2C	Comunicazione diagnosi	2.c(1)	Il paziente non comprende la diagnosi	Il paziente non comprende adeguatamente il comportamento che deve tenere nella sua vita privata, le precauzioni alimentari ed igieniche	Comunicazione non efficace	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	5	8	40	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) - presenza procedura RTN-CL-POS009 (formazione)					



MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'						
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR			
3	STADIAZIONE E DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI	3A	Stadiazione e	3.a(1)	Problemi con appuntamenti UO/Servizi	Aumento del tempo per completare la fase e accumulare ritardo per la sua conclusione.	Non si riesce a prendere con la giusta tempestività un appuntamento con il servizio per la stadiazione.	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				3.a(2)	Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	Ritardo per rinvio esame/ Evento avverso durante la biopsia o esame diagnostico invasivo	Comunicazione non efficace	CONTROLLI STRUTTURALI	3	3	2	9	18	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) - Revisione e digitalizzazione informative				
				3.a(3)	Errori di refertazione/Ritardo di consegna al Medico Ematologo	Ritardo nella conclusione della fase	Errori in UO di pertinenza del referto (procedurali, organizzativi, etc.)	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Audit interno alle UO				
	3B	Definizione Terapia	3.b(1)	Il caso non viene discusso dal DMT	Mancato inserimento nel progetto.ema	Mancato inserimento nella lista casi da discutere settimanalmente	MONITORAGGIO	4	1	3	4	12	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Come da delibera 511 del 30-06-2022 sull'adozione del nuovo regolamento DMT					
	3C	Definizione Prognosi	3.c(1)	Errore comunicazione programma terapeutico	Il paziente non comprende adeguatamente il comportamento che deve tenere nella sua vita privata, le precauzioni alimentari ed igieniche	Comunicazione non efficace della prognosi al paziente ed ai suoi familiari	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	5	8	40	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) presenza procedure RTN-CL-POS009 (formazione) DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642					



MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICA*						
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR			
4	TRATTAMENTO	4A	Terapia	4.a(1)	Errata prescrizione	Trattamento inefficace o troppo aggressivo per il paziente	Il Medico prescrive la terapia derogando dalle linee-guida e dal PDTA senza motivazione sostanziale	MONITORAGGIO	4	1	3	4	12	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				4.a(2)	Errato controllo e allestimento terapia	Eventi avversi legati al farmaco coinvolto	Errori in Farmacia – UMACA (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	4	1	1	4	4	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - PRESENZA PROCEDURE PP-RM05/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci LOOK – ALIKE/SOUND – ALIKE) PP-RM06/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici)				
				4.a(3)	Errore durante infusione chemioimmunoterapia	Eventi avversi legati al farmaco coinvolto	Distrazione, disorganizzazione e attività infermieristica, errata comunicazione medico.infermiere, etc.	MONITORAGGIO	4	1	1	4	4	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - PRESENZA PROCEDURE PP-RM05/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci LOOK – ALIKE/SOUND – ALIKE) PP-RM06/2021 (prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici)				
				4.a(4)	Problematiche nell'esecuzione dei controlli intermedi	Ritardo nella somministrazione del trattamento e possibile riduzione efficacia	Problemi organizzativi	VIGILANZA	2	1	1	2	2	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
	4B	Trasfusioni	4.b(1)	Infusione di sangue e/o emoderivati non compatibile	Eventi avversi legati ad incompatibilità	La procedura per il prelievo della prova crociata e la trasfusione di sangue e/o emoderivati non è seguita.	MONITORAGGIO	5	1	1	5	5	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Presenza della Procedura PP.RM 04/2021 (terapia trasfusionale e prevenzione errore trasfusionale)					
	4C	Gestione emergenze	4.c(1)	Errore gestione emergenza	Eventi avversi legati alla causa dell'emergenza	La procedura per la gestione delle emergenze non è seguita	MONITORAGGIO	5	1	1	5	5	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Presenza PROCEDURA 329 ANR PP-02 rev 01 del 01-12-2021 (piano emergenza/urgenza intraospedaliera IFO)					



MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'						
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR			
5	VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	5A	Esami diagnostici	5.a(1)	Problemi con appuntamenti UO/Servizi	Aumento del tempo per avere il responso dell'iter diagnostico e ritardo nella conclusione della fase	Non si riesce ad impegnare con la giusta tempestività gli spazi temporali necessari per eseguire l'esame diagnostico o il prelievo bioptico.	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				5.a(2)	Il paziente non viene convocato nei tempi previsti	Aumento del tempo per avere il responso dell'iter diagnostico e ritardo nella conclusione della fase	A causa di una mancata annotazione delle prescrizioni o mancata assegnazione di incarico	VIGILANZA	2	1	1	2	2	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				5.a(3)	Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	Ritardo per rinvio esame/ Evento avverso durante la biopsia o esame diagnostico invasivo	Comunicazione non efficace	CONTROLLI STRUTTURALI	3	3	1	9	9	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) - Revisione e digitalizzazione informative				
				5.a(4)	Errata preparazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				
				5.a(5)	Errore nella conservazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				
				5.a(6)	Errori di refertazione	Ritardo nella conclusione della fase	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				
		5B	Risposta al trattamento	5.b(1)	Errore comunicazione prosieguo programma	Il paziente non comprende adeguatamente il comportamento che deve tenere nella sua vita privata, le precauzioni alimentari ed igieniche	Comunicazione non efficace del programma terapeutico al paziente ed ai suoi familiari	CONTROLLI STRUTTURALI	4	2	5	8	40	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) presenza procedure RTN-CL-POS009 (formazione) DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642				50



MACROFASE	ATTIVITÀ	FAILURE MODE		EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'					
							G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR		
6	FOLLOW-UP	6A	Esami diagnostici	6.a(1)	Eccesso prescrittivo	assenza appropriatezza	medicina difensiva	VIGILANZA	2	1	1	2	2	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				6.a(2)	Problemi con appuntamenti UO/Servizi	Aumento del tempo per avere il responso dell'iter diagnostico e ritardo nella conclusione della fase	Non si riesce ad impegnare con la giusta tempestività gli spazi temporali necessari per eseguire l'esame diagnostico o il prelievo biotico.	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				6.a(3)	Il paziente non viene convocato nei tempi previsti	Aumento del tempo per avere il responso dell'iter diagnostico e ritardo nella conclusione della fase	A causa di una mancata annotazione delle prescrizioni o mancata assegnazione di incarico	VIGILANZA	2	1	4	2	8	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventivata - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA				
				6.a(4)	Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	Ritardo per rinvio esame/ Evento avverso durante la biopsia o esame diagnostico invasivo	Comunicazione non efficace	CONTROLLI STRUTTURALI	3	3	1	9	9	Regolamentare l'operatività attraverso procedure operative standard, istruzioni, moduli, piani di addestramento per il mantenimento competenze (monitoraggio periodico, audit specifici) - Revisione e digitalizzazione informative				
				6.a(5)	Errata preparazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				
				6.a(6)	Errore nella conservazione del campione biologico	Ripetizione del prelievo e ritardo	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	3	2	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				
				6.a(7)	Errori di refertazione	Ritardo nella conclusione della fase	Errori in Anatomia Patologica (procedurali, organizzativi etc.)	MONITORAGGIO	2	3	1	6	6	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazione degli operatori, audit, ecc...) - audit interno				

6. CONCLUSIONI

L'analisi dimostra che un aspetto che merita di essere approfondito è la correlazione tra probabilità e rilevabilità dell'errore nella prescrizione / allestimento / somministrazione della chemioterapia.

Una corretta gestione del rischio clinico prevede l'adozione di Procedure/Istruzioni (Ministeriali, di Istituto, di UO) attraverso le quali probabilità e rilevabilità risultino strettamente inversamente proporzionali.

Dall'analisi FMECA è stato possibile realizzare un piano di miglioramento:

1) L'analisi ha permesso di identificare possibili step di miglioramento già dalla fase preliminare di accesso rispetto alla presa in carico.

In particolare risultano da migliorare i seguenti aspetti:

- Riconciliare il questionario di gradimento attualmente presente nella carta dei servizi sul sito

(<https://cdn.ifo.it/wp-content/uploads/2018/11/Questionario-di-Gradimento.pdf>) con i moduli cartacei presenti nelle singole UO;

- Codificare i questionari di gradimento ai fini della tracciabilità;
- Inserire nel questionario un item che esplori la fase antecedente alla presa in carico per analizzare la facilità di accesso alla Struttura intesa non come trasporti/viabilità/parcheggi ma come facilità/tempestività di prenotazione della visita.

2) Altro elemento di miglioramento organizzativo consiste nel verificare che gli strumenti amministrativi per la diagnosi (vedi PAC) siano effettivamente in uso e non si siano verificati slittamenti verso modalità amministrative alternative (day surgery) nonché la fluidità del percorso day service (tempestività di appuntamenti in base alla disponibilità degli slot). È in corso di revisione il Regolamento Interno sul day service.

3) È stata conclusa la procedura di revisione e digitalizzazione di tutte le informative relative alle prestazioni IFO, comprese le indagini diagnostiche, al fine di migliorare l'efficacia e l'uniformità della comunicazione (DELIBERAZIONE N. 350 DEL 11/04/2023 OGGETTO: Istruzioni operative per il recepimento ed adeguamento del documento regionale di indirizzo sul consenso informato, di cui alla Determinazione Regionale del 25.01.2022, G00642).

4) Con l'adozione della delibera 511 del 30/06/2022 avente per oggetto la Adozione del Regolamento del Disease Multidisciplinary Team (DMT), è stata definita la nuova cornice di riferimento del DMT.



5) Dall'analisi è emerso come gli item a più alto punteggio (soprattutto per alto rischio di non rilevabilità dell'errore) afferiscano alle fasi del processo attinenti alla comunicazione tra medico e paziente: comunicazione della diagnosi, del piano terapeutico, delle raccomandazioni da seguire in vista di indagini programmate, etc. Questo aspetto deriva dalla scarsa possibilità di intercettare per tempo uno "stupore" cognitivo dell'entità ricevente la comunicazione (paziente). Come possibili azioni di miglioramento del know-how comunicativo si propongono almeno 3 aree di intervento: prevedere la presenza dello psicologo durante i colloqui fondamentali, prevedere la presenza del *care giver* durante gli stessi e prevedere una obbligatorietà di addestramento degli operatori sanitari alla comunicazione.

7. DISCUSSIONE

Per ridurre i rischi potenziali di un processo risulta necessario non solo adottare strategie, ma prima di tutto identificarli e valutarli in maniera sistematica. Il presente studio, analizzando percorsi medico-chirurgici, ha permesso di valutare in modo proattivo i rischi potenziali, di estendere la cultura della sicurezza delle cure e di migliorare l'appropriatezza assistenziale e organizzativa tramite un approccio integrato e multidisciplinare.

Con frequenza annuale l'IPR dovrà essere ricalcolato in base alla valutazione dell'efficacia delle misure adottate e di eventuali segnalazioni di eventi avversi e/o *near misses*.

Ferma restando la necessità di un sistematico monitoraggio della corretta attuazione delle misure di prevenzione previste per tutte le failure mode/attività, particolare attenzione dovrà essere posta nello svolgimento delle attività a più alto rischio le quali saranno appositamente estrapolate e costituiranno oggetto di revisione.

Per ognuna di esse dovrà essere indicato il sistema di monitoraggio e misurazione idoneo a valutare l'efficacia delle misure di prevenzione.

Infine, questo lavoro ha reso evidente come la gestione efficace del paziente con patologia neoplastica sia multidisciplinare, pertanto tutti gli attori presenti nel protocollo devono necessariamente comunicare costantemente per le rispettive competenze e valutare collegialmente i casi. Il coinvolgimento e lo scambio di informazioni cliniche di tutte le competenze sono indispensabili per assicurare l'andamento e l'applicazione del PDTA.

Il PDTA deve contribuire a migliorare le modalità di comunicazione creando una reale umanizzazione delle cure e ponendo i pazienti al centro del percorso come protagonisti e non solamente come oggetto di cura, con lo scopo di migliorare la *compliance* e di giungere a decisioni terapeutiche assistenziali condivise.



Il coinvolgimento e lo scambio di informazioni cliniche di tutte le competenze sono indispensabili per assicurare il buon andamento e la giusta applicazione del PDTA.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:917Y920.
2. Apkon M, Leonard J, Probst L, DeLizio L, Vitale R. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):265-271.
3. Ashley L, Armitage G. Failure mode and effects analysis: an empirical comparison of failure mode scoring procedures. *J Patient Saf* 2010;6:210–5.
4. Askari R, Shafii M, Rafiei S, Abolhassani MS, Salarikhah E. Failure mode and effect analysis: improving intensive care unit risk management processes. *Int J Health Care Qual Assur.* 2017;30(3):208-215.
5. Bonfant G, Belfanti P, Paternoster G, et al. Clinical risk analysis with failure mode and effect analysis (FMEA) model in a dialysis unit. *J Nephrol.* 2010;23(1):111-118.
6. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients results of the harvard medical practice study I. *N Engl J Med* 1991;324:370–6.
7. Burgmeier J. Failure mode and effect analysis: an application in reducing risk in blood transfusion. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;28 (6):331-339.
8. Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin Lymphoma. The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-3068.
9. Cheung K, Bouvy ML, De Smet PAGM. Medication errors: the importance of safe dispensing. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:676–80.
10. Chin KS, Wang YM, Ka Kwai Poon G, Yang JB. Failure mode and effects analysis using a group-based evidential reasoning approach. *Comput Oper Res.* 2009;36(6):1768-1779.
11. Cohen JB & Flowers CR. Optimal disease surveillance strategies in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014. (1): 481-487.



12. Denny DS, Allen DK, Worthington N, Gupta D. The use of failure mode and effect analysis in a radiation oncology setting: the Cancer treatment centers of America experience. *J Healthc Qual.* 2014;36 (1):18-28.
13. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, et al. Using health care failure mode and effect analysis: the VA national center for patient safety's prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;28:248-267.
14. Franklin BD, Shebl NA, Barber N. Failure mode and effects analysis: too little for too much? *BMJ Qual Saf* 2012;21:607-11.
15. Grissinger M, Rich D. JCAHO: Meeting the standards for patient safety. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *J Am Pharm Assoc.* 2002;42:S54-S55.
16. His ED. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. *Hematology* 2015; 2015: 605-617.
17. Huntington SF, et al. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B cell lymphoma in first remission. *JCO* 2015; 33: 1467-1474.
18. Jain K. Use of failure mode effect analysis (FMEA) to improve medication management process. *Int J Health Care Qual Assur.* 2017;30 (2):175-186.
19. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To Err Is Human: Building A Safer Health System.* Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
20. Leape LL. Error in medicine. *JAMA.* 1994;272:1851-1857.
21. Liu HC, Liu L, Liu N. Risk evaluation approaches in failure mode and effects analysis: A literature review. *Expert Syst Appl.* 2013;40(2): 828-838.
22. Liu HC, You XY, Tsung F, Ji P. An improved approach for failure mode and effect analysis involving large group of experts: an application to the healthcare field. *Qual Eng.* 2018;30(4):762-775.
23. Ofek F, Magnezi R, Kurzweil Y, Gazit I, Berkovitch S, Tal O. Introducing a change in hospital policy using FMEA methodology as a tool to reduce patient hazards. *Israel J Health Policy Res.* 2016;5(1):30.
24. Rafter N, Hickey A, Condell S, et al. Adverse events in healthcare: learning from mistakes. *Q J Med.* 2015;108(4):273-277.



25. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, eds. Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Washington, DC: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
26. Spath P. Get more out of your FMEAs: the five stages of FMEA implementation. Hosp Peer Rev. 2004;29:13Y16.
27. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2008.
28. Wetterneck TB, Schroeder M, Skibinski K, et al. Challenges in the performance of FMEA in health organizations: an IV medication administration FMEA. In Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society 48th Annual Meeting. Santa Monica, CA: HFES; 2004:1708Y1712.

PDTA cFL - Indicatori organizzativi, gestionali, di outcome clinico e performance

Analisi: Marzo 2024

Ambito	Indicatore	Valore target	Performance	Strumento di monitoraggio
Appropriatezza organizzativa	1. Dx nel setting assistenziale di Amb/DH	≥95%	99%	Progetto.ema
Attrattività della UO	2. Provenienza geografica di nuove dx extra Roma e Provincia	≥40%	33%	Progetto.ema
	3. Numero di nuovi pazienti presi in carico l'anno	≥15	22 (2023)	Registro nuove dx xls
Efficienza del percorso diagnostico	4. Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento ≤35 giorni	≥80%	68% (81% ≤ 42 giorni)	Progetto.ema
Efficienza del percorso di ri-stadiazione	5. Tempo dalla fine della tx alla valutazione della risposta ≤90 giorni	≥80%	88%	Progetto.ema
Attendibilità dei dati	6. Missing data	<5%	2%	Progetto.ema
Efficacia tx	7. ORR dopo 1° linea	≥90%	94%	Progetto.ema
	8. OS a 10 anni	≥70%	73%	Progetto.ema
	9. OS a 5 anni in base a POD24	≥90% (no POD24) ≥50% (POD24)	84% 73%	Progetto.ema Progetto.ema

	N (%)
N° di pazienti	246
Sesso	
Maschi	122 (49,6%)
Femmine	124 (50,4%)
Età alla diagnosi (1 misinsg (0,3%))	
1 quartile	54 anni
Mediana	63 anni
3 quartile	71 anni
Min;max	23-90

Sede	N (%)	% cumulata
DH-Day Hospital	74 (30,1%)	30,1%
Ambulatorio	169 (68,7%)	98,8%
Reparto	1 (0,4%)	99,2%
Assenza Dato	2 (0,8%)	100%

Target raggiunto

Provenienza	N (%)	% cumulata
Estero	2 (0,8%)	0,8%
Fuori Regione	44 (17,9%)	18,7%
Lazio	34 (13,8%)	32,5%
Roma e Prov	165 (67,1%)	99,6%
Assenza Dato	1 (%)	100%

Target non raggiunto; trend in peggioramento rispetto allo scorso anno

Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento <35 gg (target ≥80%)

Pazienti Watch&Wait (tempo tra 1° visita e inizio trattamento >60 giorni OPPURE ancora nessun trattamento): 105

Pazienti valutabili: 141

Assenza dato: 0% (perché abbiamo considerato i watch and wait)

Inizio trattamento entro i 35 giorni: 68,1% dei pazienti

Inizio trattamento tra 36-58 giorni: 31,9% dei pazienti

(Inizio trattamento entro i 42 giorni il 80,9% dei pazienti)

Target non raggiunto; trend in miglioramento (2 punti %) rispetto allo scorso anno

Tempo dalla fine della terapia alla valutazione della risposta <90gg (target ≥80%)

Pazienti valutabili per il tempo alla risposta: 207

Assenza dato reale: 3 pazienti (3/246=1,2%)

Pazienti senza data e/o risposta coerenti (morti precoci/fine trattamento troppo recente/trattamento ancora in corso.): 36

Il 88,4% dei pazienti ha una risposta entro i 90 giorni

Il restante 11,6% tra i 92 e 162 giorni

Target raggiunto, ma con trend in peggioramento (2,9 punti %) rispetto allo scorso anno

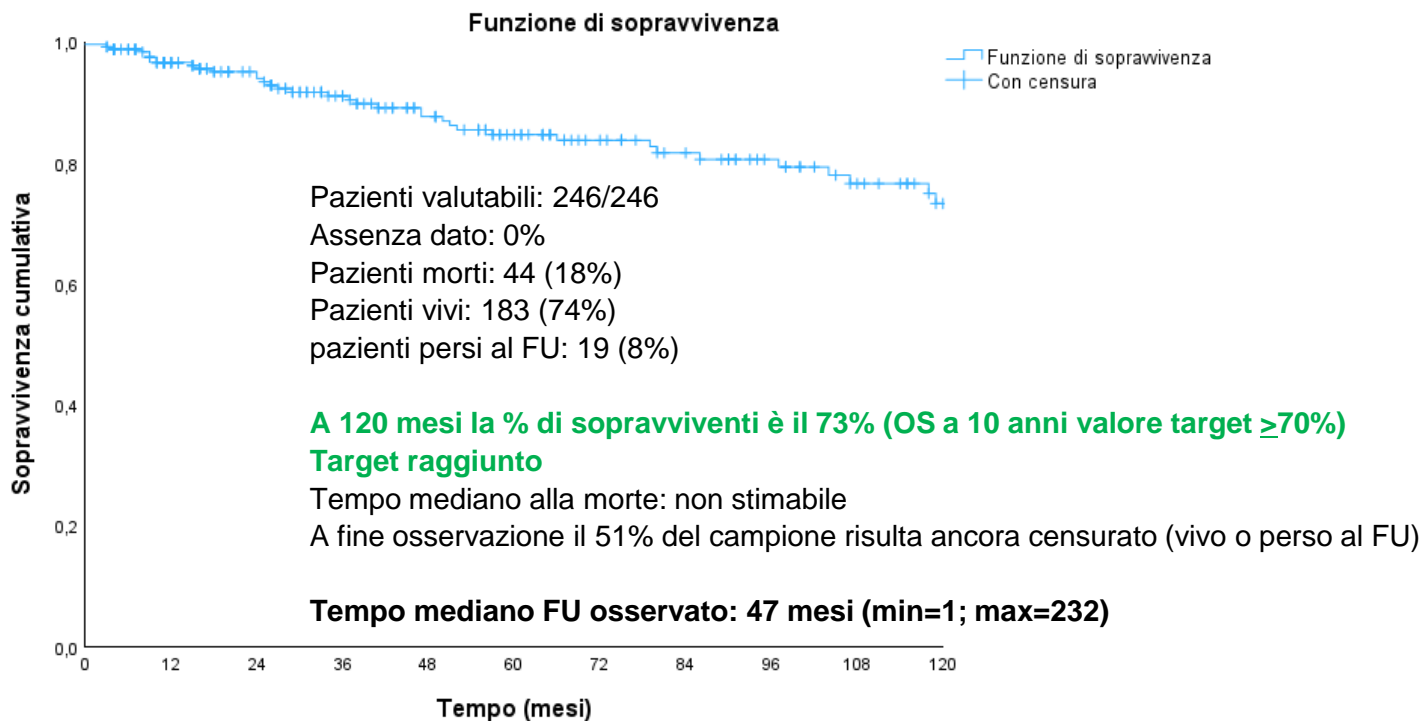
Risposta sui valutabili	N (%)
CR	174 (84%)
RP	21 (10%)
SD	4 (2%)
PD	8 (4%)

Pazienti valutabili per la risposta: $207/246 = 84,1\%$

Assenza dato coerente (morte precoce/ data trattamento recente): $36/246 = 14,7\%$

Assenza reale del dato: $3/246=1,2\%$

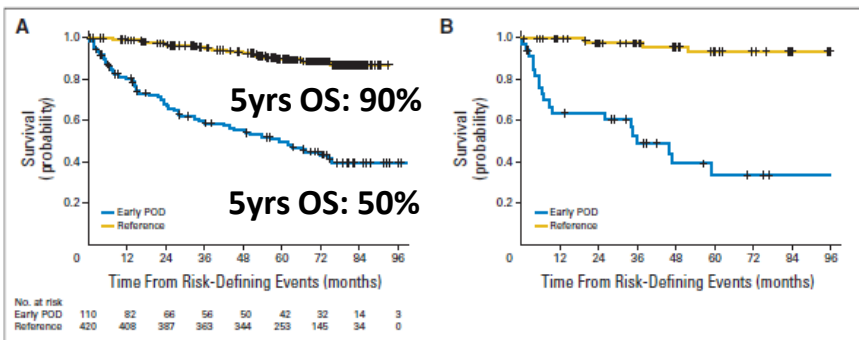
ORR= $174+21/207$ (valutabili)= $178/189=94.2\%$ (ORR dopo prima linea valore target $\geq 90\%$)
Target raggiunto



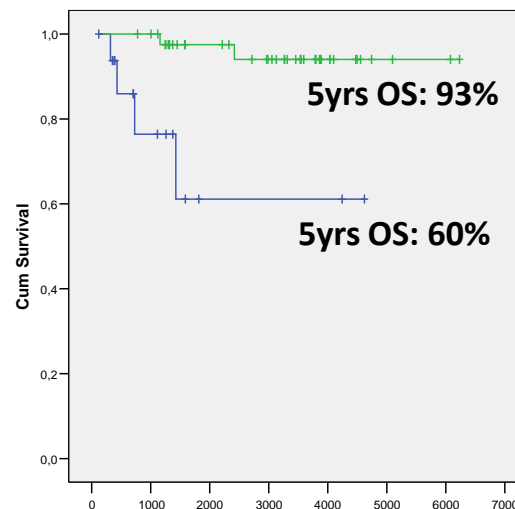
OS per tempo alla recidiva (POD24: > vs < 2 anni dalla terapia)

National LymphoCare Study

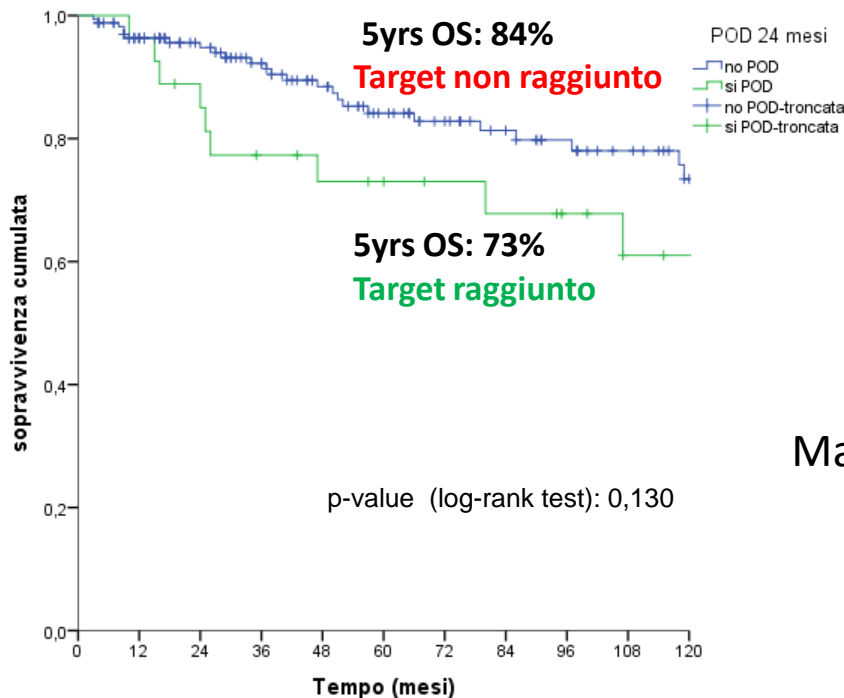
Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study



Casulo C, et al. J Clin Oncol 2015



Marzo 2016



Marzo 2024

OS rispetto al POD: analisi eseguita sui 195 pazienti con alto tumor burden, ovvero coloro che hanno eseguito solo CT come primo trattamento dalla diagnosi.

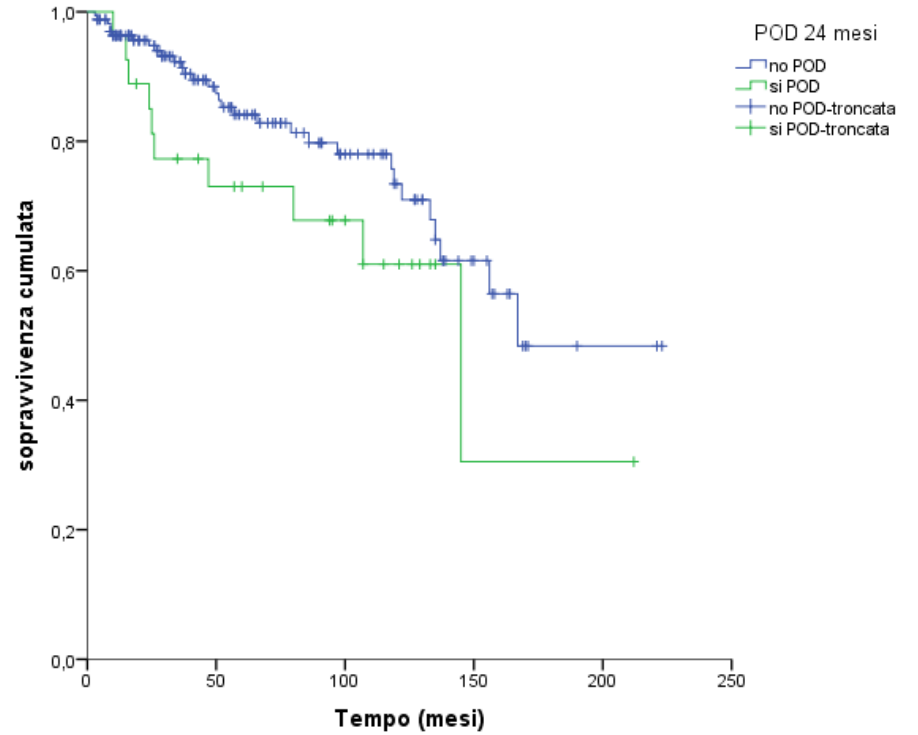
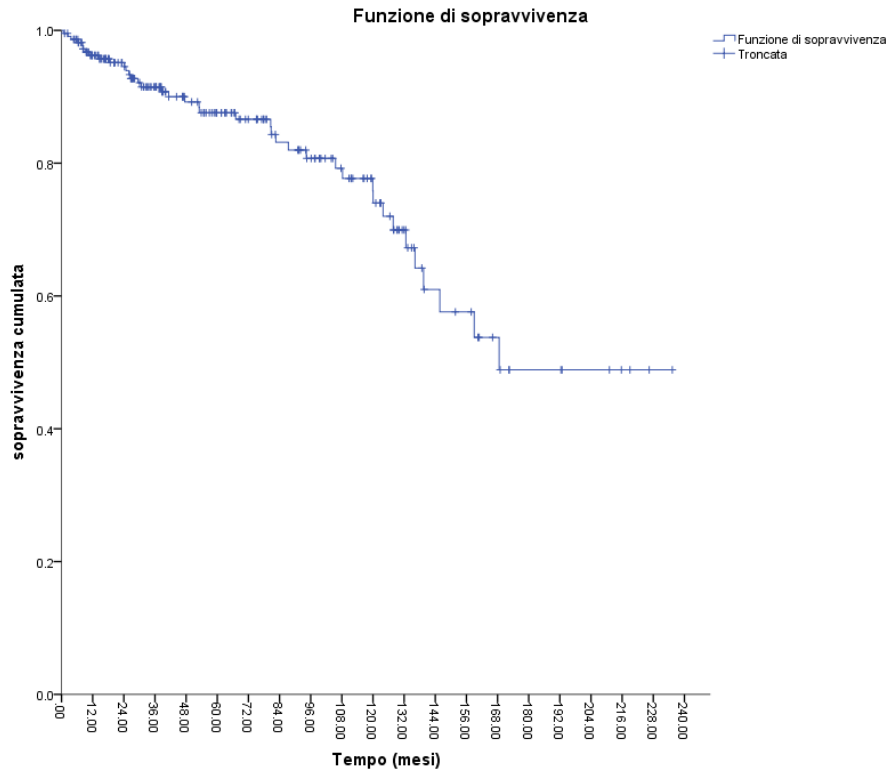
POD<24mesi SI: pazienti con ripresa malattia entro 24 mesi dall'inizio della CT+morti precoci per progressione di malattia <24 mesi: N=27.

Eventi morte in questo gruppo: 10 (37%)

POD<24mesi NO: pazienti vivi, o persi al FU o con morte/ricaduta > 24 mesi o con morte per altra causa dall'inizio della CT: N=168

Eventi morte in questo gruppo: 31 (18,5%)

Curve proiettate a 20 anni



Indicatori di performance - Marzo 2024 PDTA follicolari

Report elaborato da:

Dr.ssa Irene Terrenato

UOSD CTC –Biostatistica e Bioinformatica

Premessa:

43 Pazienti eliminati dai 289 estratti dal DB per varie cause, tra cui:

-primitivi cutanei/altro (N=29)

-trattati 1 linea fuori IRE (N=14)

	N (%)
N° di pazienti	246
Sesso	
Maschi	122 (49.6%)
Femmine	124 (50.4%)
Età alla diagnosi (anni)	
1 quartile	54
Mediana	63
3 quartile	71
Min;max	23-90

Per il sesso e l'età: assenza dato 0%

1) Diagnosi nel setting assistenziale ambulatorio/DH $\geq 95\%$ N=246

Sede	N (%)	% cumulata
DH-Day Hospital	74 (30.1%)	30.1
Ambulatorio	169 (68.7%)	98.8
Reparto	1 (0.4%)	99.2
Assenza Dato	2 (0.8%)	100

Commento: target raggiunto

2) Provenienza geografica delle nuove diagnosi extra Roma e Provincia $\geq 40\%$ N=246

Provenienza	N (%)	% cumulata
Esteri	2 (0.8%)	0.8%
Fuori Regione	44 (17.9%)	18.7%
Lazio	34 (13.8%)	32.5%
Roma e Prov	165 (67.1%)	99.6%
Assenza Dato	1 (0.4%)	100%

Commento: non abbiamo raggiunto il target, nuova leggero calo rispetto gli scorsi anni

3) Pazienti con nuova diagnosi nel 2023 N=22.

Rispetto al report dello scorso anno sono stati inseriti poi 3 nuovi pazienti con diagnosi, rispettivamente, nel 2018, nel 2019 e del 12/2022.

Commento: 25 pazienti in più nel campione rispetto lo scorso anno

4) Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento <35 gg (target ≥80%)

Pazienti Watch&Wait (tempo tra 1 visita e inizio trattamento >60 giorni OPPURE ancora nessun trattamento): 105

Pazienti valutabili: 141

Assenza dato:0%(perché abbiamo considerato i watch and wait)

Inizio trattamento entro i 35 giorni: 68.1% dei pazienti

Inizio trattamento tra 36-58 giorni: 31.9% dei pazienti

(Inizio trattamento entro i 42 giorni il 80.9% dei pazienti)

Commento:non abbiamo raggiunto il target, migliorati leggermente (2 punti percentuali) rispetto allo scorso anno. Il target viene raggiunto a 42 giorni

5) Tempo dalla fine della terapia alla valutazione della risposta <90gg (target ≥80%)

Pazienti valutabili per il tempo alla risposta: 207

Assenza dato reale:3 pazienti (3/246=1.2%)

Pazienti senza data e/o risposta coerenti (morti precoci/fine trattamento troppo recente/trattamento ancora in corso.): 36

Il 88.4% dei pazienti ha una risposta entro i 90 giorni

Il restante 11.6% tra i 92 e 169 giorni

Commento: Abbiamo raggiunto il target ma peggiorati leggermente (2.9 punti percentuali) rispetto allo scorso anno

5) Missing data <5%: il calcolo dei missing data è stato eseguito per ogni indicatore

I campi di interesse sono 12 e i pazienti con campi missing si suddividono secondo la seguente distribuzione:

1/12 =8.13%

2/12=16.6%

- 35 pazienti hanno solo missing coerenti (terapia ancora in corso, attesa di risposta per fine recente di trattamento)

- 206 pazienti hanno 0 missing reali nei campi di interesse

- 4 pazienti hanno 1 missing reali nei campi di interesse (3 risposta al trattamento, 1 sede visita)

- 1 pazienti hanno 2 missing reali nei campi di interesse (1 sede visita+ 1 provenienza)

Totale pazienti con missing reali: $5/246=2.0\%$

Commento: target raggiunto, qualità raccolta dati rimasta pressoché invariata rispetto allo scorso anno

6) ORR dopo la I linea >90%

Pazienti valutabili per la risposta: $207/246 = 84.1\%$

Assenza dato coerente (morte precoce/ data trattamento recente): $36/246 = 14.7\%$

Assenza reale del dato: $3/246=1.2\%$

Risposta sui valutabili	N (%)
CR	174 (84)
RP	21 (10)
SD	4 (2)
PD	8 (4)

ORR= $174+21/207$ (valutabili)= $195/207=94.2\%$

Commento: target raggiunto, risultato rimasto identico ai due anni precedenti

7) OS a 10 anni >70%

Pazienti valutabili: 246/246

Assenza dato: 0%

Pazienti morti: 44 (17.9%)

Pazienti vivi: 183 (74.4%)

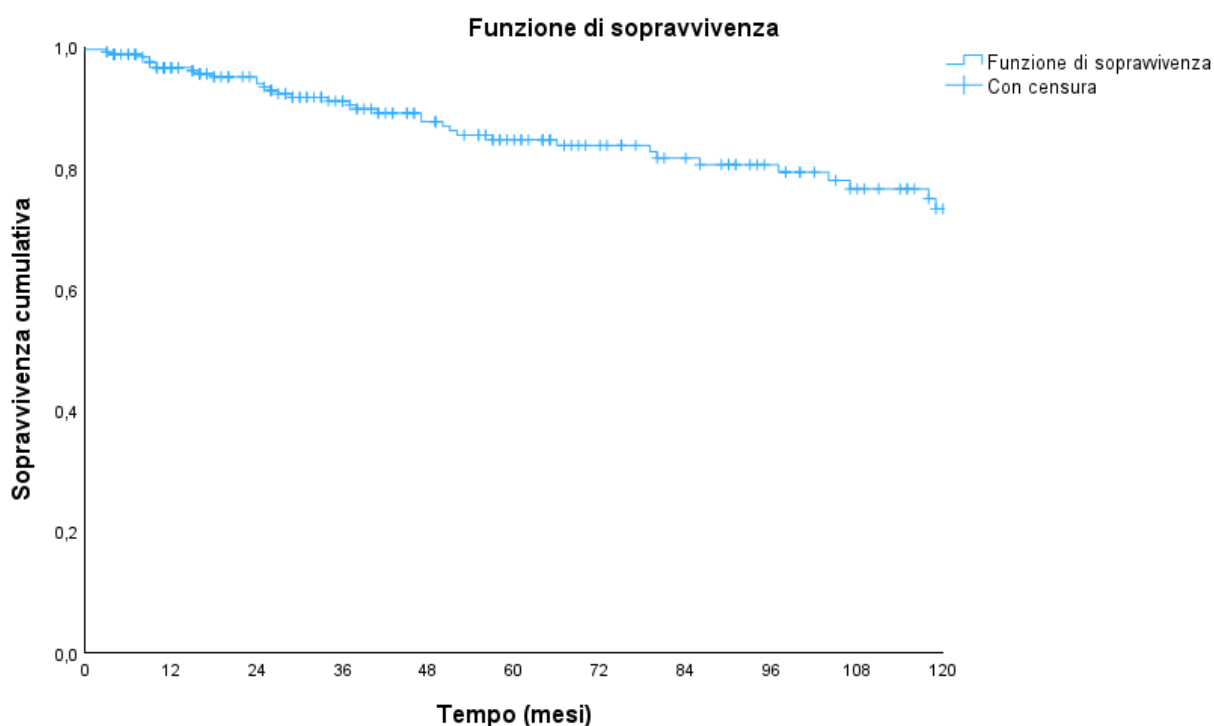
pazienti persi al FU: 19 (7.7%)

A 120 mesi la % di sopravvivenenti è il 73.3%

Tempo mediano alla morte: non stimabile:

A fine osservazione il 51.0% del campione risulta ancora censurato (vivo o perso al FU)

Tempo mediano FU osservato: 47 mesi (min=1; max=232)



Commento: target raggiunto

8) OS rispetto al POD: analisi eseguita sui 195 pazienti con alto tumor burden, ovvero coloro che hanno eseguito solo CT come primo trattamento dalla diagnosi.

POD<24mesi SI: pazienti con ripresa malattia entro 24 mesi dall'inizio della CT+morti precoci per progressione di malattia <24 mesi: N=27.

Eventi morte in questo gruppo: 10 (37%)

POD<24mesi NO: pazienti vivi, o persi al FU o con morte/ricaduta > 24 mesi o con morte per altra causa dall'inizio della CT: N=168

Eventi morte in questo gruppo: 31 (18,5%)

Sopravvivenza stimata POD si a 5 anni: 73.0% (attesa: 50%)

Commento: leggermente cresciuta rispetto scorso anno e in target

Sopravvivenza stimata POD no a 5 anni: 84.1% (attesa: 90%)

Commento: target non raggiunto come scorso anno, %leggermente in calo

p-value (log-rank test): 0.130

