

DELIBERAZIONE N. 363 DEL 22/04/2024	
OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodgkin a grandi cellule B (DLBL) linfonodale	
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-377-2024
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 64 All 2 pag 57 All 3 pag 3 All 4 pag 4	

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 variazioni 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

- di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodgkin diffusa a grandi cellule B (DLBCL) linfonodale, secondo l'allegato al presente provvedimento di cui forma parte integrante e sostanziale. (Allegato 1 più n. 3 allegati)

La Direzione Sanitaria Aziendale, la Direzione Medica di Presidio e la UOSD Qualità Accreditemento e Risk Management cureranno tutti gli adempimenti per l'esecuzione della pr

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

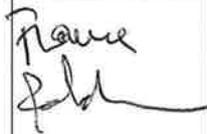
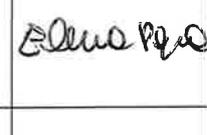
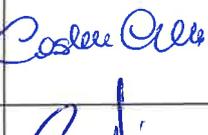
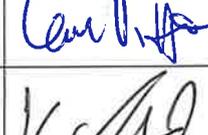
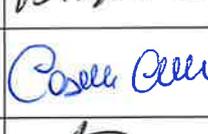
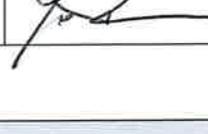
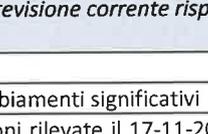
di approvare la proposta così formulata concernente *“Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) per il linfoma Non Hodgkin a grandi cellule B (DLBL) linfonodale”* e di renderla disposta.

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 Francesca Palombi		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>
09/05/2016	00	Prima Emissione
21/06/2019	01	Revisione del testo senza cambiamenti significativi
14/12/2020	02	Accoglimento delle osservazioni rilevate il 17-11-2020 a seguito della visita di certificazione ISO 9001:2015 da parte dell'Ente di Certificazione Bureau Veritas
28/03/2022	03	<ul style="list-style-type: none"> Inserimento di Polatuzumab-Bendamustina-Rituximab nell'algoritmo terapeutico Revisione del testo relativo al modello di CNS risk score Aggiornamento dei nominativi del DS Aziendale e dell'Anatomo-Patologo Inserimento del nominativo del Data Manager
10/10/2022	04	Inserimento del documento nel format indicato nella Delibera n. 592 del 28/07/2022
03/04/2023	05	<ul style="list-style-type: none"> Inserimento di Tafasitamab-Lenalidomide, R-ICE ed anticorpi bispecifici (questi ultimi in uso compassionevole o named patient program) nell'algoritmo terapeutico 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 Aggiornamento relativo all'emissione della 5° versione della Classificazione WHO dei Tumori Emolinfopoietici e della ICC Implementazione dell'analisi dei rischi mediante FMECA (in collaborazione con la Dott.ssa Ornella Di Bella della Direzione Sanitaria) Aggiornamento del capoverso 4.4 "Impatto sociale" Revisione dei riferimenti bibliografici
21/03/2024	06	<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", ed inclusione della linea-guida sulla Terapia con cellule CAR-T anti-CD19 nei linfomi aggressivi, raccomandazioni SIE, SIDEM, GITMO Versione 3.2 del 10.10.2023 (SNLG ISS)

- 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 7.4.3 “Stadiazione e definizione della prognosi”
- Aggiornamento dei capitoli 7.4.4.1, 7.4.4.2, 7.4.4.3 “Terapia di I linea e successive”, nel dettaglio:
 - ✓ Aggiornamento terapia di prima linea in pazienti stadio limitato ed IPI low
 - ✓ Inserimento di Pola-R-CHP per LBCL IPI 3-5 in prima linea
 - ✓ Inserimento di CAR-T YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) nel trattamento di pazienti adulti con DLBCL ad alto grado refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea
 - ✓ Inserimento di COLUMVI® (Glofitamab), TEPKINLY® (Epcoritamab) e ZYNLONTA® (Loncastuximab) nel DLBCL ricaduto dopo almeno due linee di trattamento
 - ✓ Inserimento di CAR-T BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel) per il trattamento di pazienti adulti con LBCL ricaduto dopo due o più linee di terapia sistemica
- Aggiornamento della FMECA DLBCL 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 8 Algoritmo Terapeutico
- Aggiornamento 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	10
2.4 Risorse Organizzative	11
2.5 Risorse Umane	13
2.5.1 Team multidisciplinare	13
2.5.2 Gruppo operativo ristretto per la stesura ed il monitoraggio del PDTA.....	16
3. OBIETTIVO E SCOPO.....	16
4. AMBITO DI APPLICAZIONE	16
4.1 Inquadramento nosologico (Storia naturale della patologia)	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.....	20
7.1 Criteri di eleggibilità.....	20
7.2 Criteri di ingresso.....	20
7.3 Criteri di uscita.....	21
7.4 Fasi del percorso.....	22
7.4.1 Fase 1 – Presa in carico del paziente.....	23
7.4.2 Fase 2 – Definizione del piano diagnostico	25
7.4.3 Fase 3 – Stadiazione e definizione della prognosi.....	29
7.4.4 Fase 4 – Trattamento	34
7.4.4.1 Terapia di I linea.....	34
7.4.4.2 Terapia di II linea.....	36
7.4.4.3 Terapia di III-IV linea	36
7.4.4.4 Terapia di supporto	38

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	43
9.	CRITERI PER L'ANALISI DEI RISCHI.....	46
10.	AUDIT	49
11.	PIANIFICAZIONE DELLE REVISIONI	50
12.	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	51
13.	TABELLE.....	55
14.	APPENDICE.....	64

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.

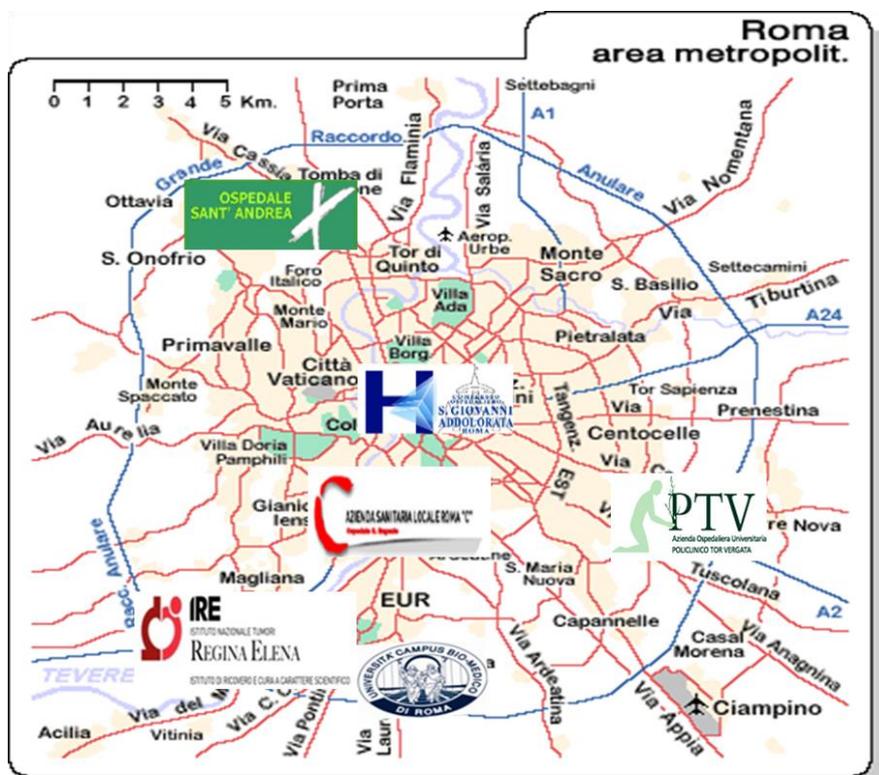
2. ANALISI DEL CONTESTO

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 afferrare 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 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.

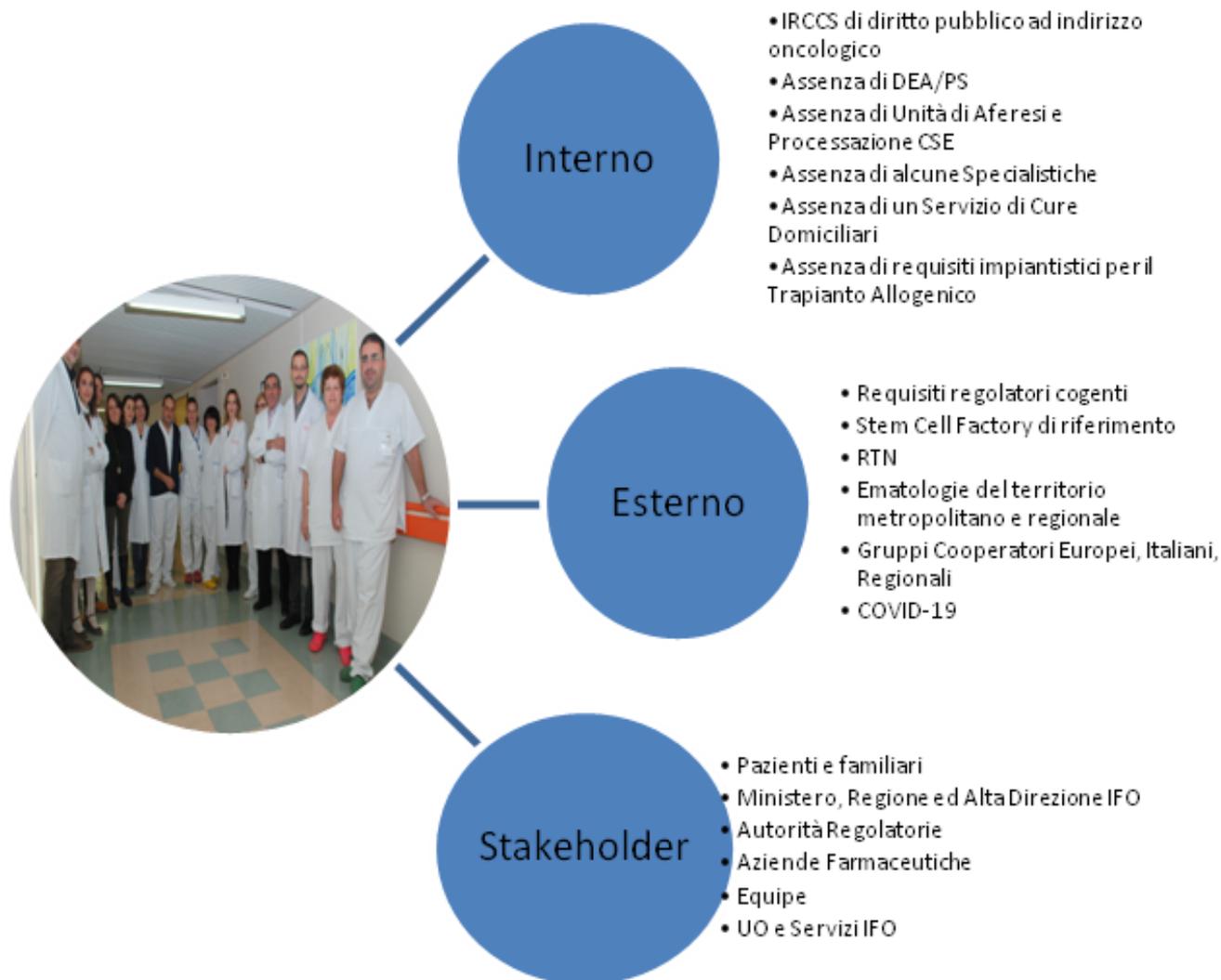
Tra i fattori esterni in grado di influenzare l'UO sia da un punto di vista assistenziale che di ricerca individuamo, oltre ovviamente la necessità di corrispondere ai requisiti regolatori e normativi cogenti, l'appartenenza a Reti, Società, Gruppi Cooperatori metropolitani, regionali, nazionali ed internazionali, 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.

2.1 Stakeholders

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.

La lista degli stakeholders è riassunta, così come i fattori di contesto interni ed esterni, nell'elemento grafico seguente.



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. L'Area di degenza è situata al settimo piano dell'Edificio siglato Corpo B ed è composta da una Unità di Trapianto con 5 stanze singole, di cui 2 dotate di apparecchiature per la

decontaminazione dell'aria, dedicata all'isolamento reversibile dei pazienti particolarmente immunocompromessi, e da un'area per le degenze ordinarie con 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 Archivista – 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)

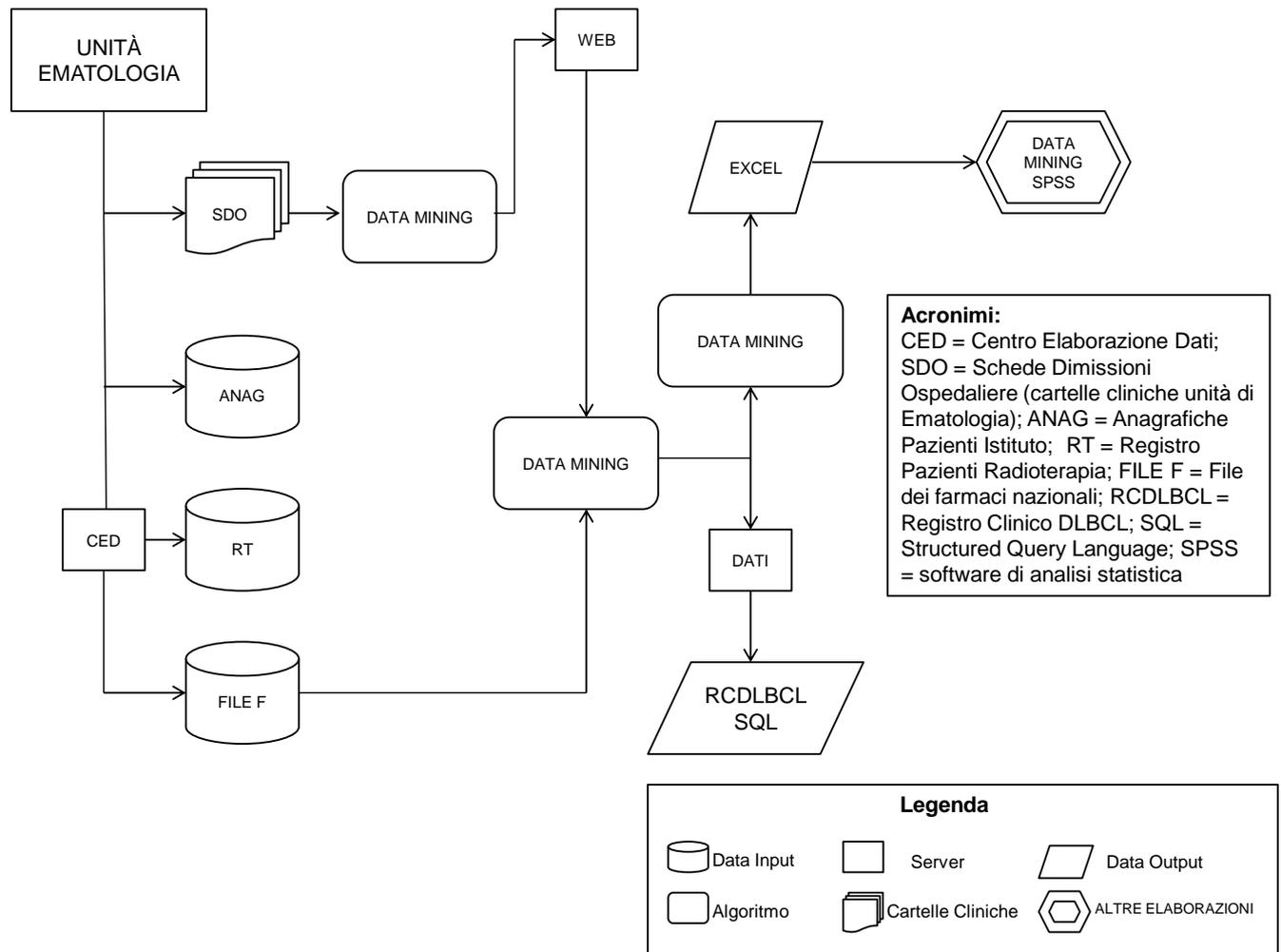
-Sala d'attesa: locale 8 (stanza 721)

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 OECl (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 DLBCL redatta dalla SIE, ad eccezione della linea-guida sulla *TERAPIA CON CELLULE CAR-T ANTI-CD19 NEI LINFOMI B AGGRESSIVI: RACCOMANDAZIONI SIE, SIDEM, GITMO Versione 3.2 del 10.10.2023* [\(3\)](#). 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 dal 2015 una nuova modalità di sviluppo delle linee-guida denominata CUBE GUIDELINES, illustrata nel 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 tre linee-guida fondamentali candidabili a fungere da backbone per l'elaborazione del PDTA nel DLBCL, nessuna delle quali però pienamente rispondente ai requisiti richiesti: 1) la linea-guida prodotta dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) [\(4\)](#) nel 2018, che integra la metodologia del GRADE, 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); 2) quella 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; 3) e quella prodotta dalla European Society of Medical Oncology (ESMO) [\(6\)](#) nel 2015. In base a tutte le precedenti considerazioni, il gruppo di lavoro ha deciso, dando priorità al contesto geografico continentale di appartenenza rispetto alla data di pubblicazione, che il riferimento principale fosse costituito dalla linea-guida ESMO del 2015 [\(6\)](#). 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: 1) la terapia di pazienti adulti con DLBCL non pretrattato con punteggio IPI 3-5 con polatuzumab vedotin in associazione a rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (Pola-R-CHP) sulla base delle evidenze dello studio registrativo di fase 3 POLARIX; 2) la terapia di pazienti adulti con DLBCL e linfoma a cellule B ad alto grado refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea con Cellule T con Recettore

Antigenico Chimerico (CAR-T) axicabtagene ciloleucel e lisocabtagene maraleucel sulla base delle evidenze degli studi registrativi di fase 3 ZUMA-7 e TRANSFORM rispettivamente (liso-cel ancora non rimborsato dal SSN); 3) la terapia a partire dalla terza linea con CAR-T tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel e lisocabtagene maraleucel sulla base di studi registrativi di fase 2 (rispettivamente JULIET, ZUMA-1 e TRANSCEND NHL 001; 4) la terapia a partire dalla seconda linea con Polatuzumab vedotin-Bendamustina-Rituximab e Tafasitamab-Lenalidomide in pazienti non candidabili a trapianto, 5) ed infine la terapia a partire dalla terza linea con anticorpi bispecifici T-cell engagers (BiTE) epcoritamab e glofitamab (CD20xCD3) o anticorpo farmaco-coniugato (ADC) loncastuximab (CD19-tesirine), sulla base degli studi registrativi di fase 2. 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 DLBCL 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 trasfusioneista, infettivologo, cardiologo, altri medici specialisti in base alle caratteristiche del singolo paziente (neurologo, otorinolaringoiatra, gastroenterologo/endoscopista, ortopedico, neurochirurgo, chirurgo toracico e 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 DLBCL 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 DLBCL nodale 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 • È 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 È responsabile dell'effettuazione e della refertazione delle indagini PET 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	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

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL LINFOMA NON HODGKIN DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) LINFONODALE	IRE - PDTA – 04 Rev.06 21/03/2024 Pag. 16 a 64
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

Data Manager	<ul style="list-style-type: none"> • È 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 ed il monitoraggio del PDTA

Coordinatore Clinico Ematologo: Dott. Andrea Mengarelli

Referente Ematologo: Dott.ssa Francesca Palombi

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) diffuso a grandi cellule B (DLBCL) nodale, 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 DLBCL; 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 DLBCL 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 DLBCL. Il seguente documento non si applica in caso di DLBCL primitivo del mediastino, del testicolo e del sistema nervoso centrale (SNC). 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 (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 oltre la versione 5th della classificazione WHO dei tumori emolinfopoietici [\(7\)](#), anche una classificazione da parte dell’International Consensus (ICC) [\(8\)](#). 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 aggressivo quindi non è prevista nelle classificazioni istopatologiche, ma riflette un concetto clinico associato con diversi tipi istologici, accomunati da un rapido decorso clinico e da una breve sopravvivenza nei casi non adeguatamente trattati o non responsivi al trattamento. La forma più frequente di LNH aggressivo è il DLBCL che rappresenta circa il 30% di tutti i linfomi.

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

Il DLBCL rappresenta circa il 30% di tutti i linfomi ed il 40% di quelli a cellule B. L’età media all’esordio del DLBCL è nella sesta decade, con una lieve prevalenza nel sesso maschile. Gli ultimi dati epidemiologici disponibili per l’Italia del DLBCL sono ricavabili dal Rapporto AIRTUM 2015 sui tumori rari, pubblicato nel 2016 [\(9\)](#). L’incidenza in Italia del DLBCL è più alta di quella europea ed è pari a 6,94 nuovi casi/100.000 abitanti/anno. Nel Rapporto AIRTUM erano stimate 4.568 nuove diagnosi di DLBCL nel 2015. Il tasso di sopravvivenza dal Rapporto AIRTUM risulta pari al 70% ad 1 anno ed al 50% a 5 anni dalla diagnosi per pazienti diagnosticati tra il 2000 ed il 2008. I dati di letteratura concordano attualmente nel dare una probabilità di sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi di DLBCL del 60% circa grazie agli importanti miglioramenti nel trattamento degli ultimi anni. Dal 2015 al 2023 presso la nostra UO sono stati diagnosticati annualmente circa 80-90 nuovi casi di LNH, con circa una venticinquina di nuove diagnosi l’anno di DLBCL, di cui la maggior parte nodali. Nel data-base informatico della UO sono registrati alla data dell’8 marzo 2024 esattamente 426 pazienti con DLBCL. L’età mediana è di 66 anni (range 15-95 anni, con il 25° percentile di 55 anni ed il 75° percentile di 75 anni), con il 50% di soggetti di sesso maschile. Il tasso di sopravvivenza dal registro informatico web-based DLBCL “*progetto.ema*” per tutti i pazienti diagnosticati e trattati dal 2002 presso la nostra UO è del 68% a 5 anni. 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, che è il derivato di scelte sia di politica farmaceutica (uso di biosimilari e generici vs brand) che terapeutiche (impiego più o meno estensivo di farmaci ad alto costo di recente approvazione in accordo agli algoritmi di trattamento *up to date*). Uno studio HTA ha focalizzato l’attenzione sulla nuova formulazione sottocutanea di Rituximab rispetto

all'endovena [\(10\)](#). Tale studio, finanziato da Roche, non aveva come comparatore le formulazioni endovena del Rituximab biosimilare ma il brand. La UOSD di Ematologia IFO ha fatto proprio il principio di politica farmaceutica dell'impiego sistematico dei biosimilari e generici vs brand. Non essendo IFO centro accreditato per la terapia cellulare con CAR-T, non sono riportati in bibliografia gli studi HTA riguardanti le CAR-T. Comunque, uno studio italiano di analisi di impatto di budget evidenzia come l'introduzione delle terapie con CAR-T abbia determinato un aumento dei costi tra il 15 ed il 23% al netto della spesa del farmaco, soprattutto dovuto all'aumentato consumo di risorse per la gestione delle complicanze, e sottolinea come sia auspicabile l'introduzione di una tariffa specifica di rimborso per i Centri di Cure Terziarie identificati come Hub per tali terapie cellulari [\(11\)](#). Non sono riportati studi HTA riguardanti BiTE e ADC poiché, alla data di revisione del presente PDTA, per tali farmaci, la classificazione in fascia H da parte di AIFA e la rimborsabilità da parte del SSN è stata riconosciuta in GU da pochissimi giorni, con assenza di studi in letteratura in tal senso.

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
BL Burkitt Lymphoma
BOM Biopsia osteomidollare
CIRS-G Cumulative illness of rating scale for geriatrics
CSE Cellule staminali ematopoietiche
CT Chemioterapia
CUP Centro unico prenotazione
CVC Catetere venoso centrale
DLBCL Linfoma diffuso a grandi cellule B
DMT Disease multidisciplinary team
ECOG Eastern cooperative oncology group
EGDS esofagogastroduodenoscopia
FDG Fluoro desossi glucosio
FEVs Frazione di eiezione ventricolare sinistra
FME(C)A Failure Mode Effect (and criticality) Analysis
HTA Health Technology Assessment
IADL Instrumental activities of daily living
ICER Rapporto di costo-efficacia incrementale

IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

ISRT Radioterapia involved site

LNH Linfoma non Hodgkin

MRD Malattia minima residua

PAC Pacchetto ambulatoriale complesso

PDTA Percorso diagnostico terapeutico assistenziale

PET Tomografia ad emissione di positroni

QALY Anno di vita aggiustato per la qualità

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

ADC (Antibody drug-conjugate)

BITE (Bispecific T-cell Engager – Anticorpi Bispecifici CD20xCD3)

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cells)

CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone)

CODOX-M/IVAC (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, metotrexate, ifosfamide, etoposide, citarabina)

COMP (ciclofosfamide, doxorubicina liposomiale, vincristina, prednisone)

DA EPOCH (dose adjusted etoposide, prednisone, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina)

DHAOX (desametasone, oxaliplatino, citarabina)

DHAP (desametasone, cisplatino, citarabina)

GEMOX (gencitabina, oxaliplatino)

HYPERCVAD/MTX-ARAC (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, desametasone, metotrexate, citarabina)

ICE (ifosfamide, carboplatino, etoposide)

IEV (ifosfamide, epirubicina, etoposide)

POLA-B-R (polatuzumab vedotin-bendamustina-rituximab)

POLA-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, adriblastina, ciclofosfamide, prednisone)

PROVECIP (vinblastina, procarbazine, ciclofosfamide, prednisone)

R Rituximab

TAFALENA (tafasitamab, lenalidomide)

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.



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 DLBCL.

7. PERCORSO DI RIFERIMENTO

Il percorso di riferimento descritto nel presente documento rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia del linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL) linfonodale.

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 DLBCL 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 DLBCL 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 emopatia neoplastica.

7.2 Criteri di ingresso

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

7.3 Criteri di uscita

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

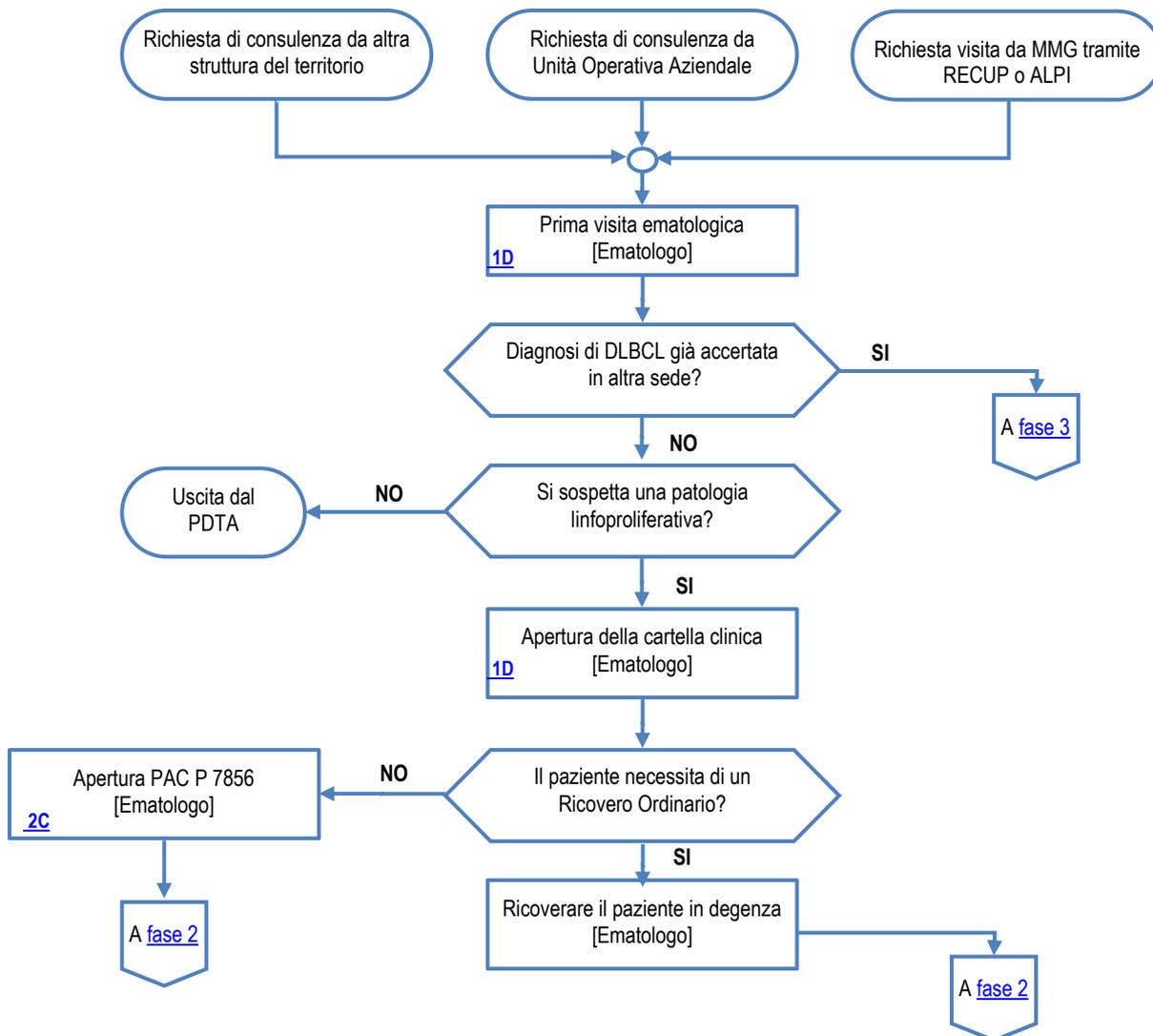
7.4 Fasi del percorso

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> <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 ([FMECA LBCL 26_01_24 docx](#) e [FMECA PDTA EMATOLOGIA.xlsx](#)).

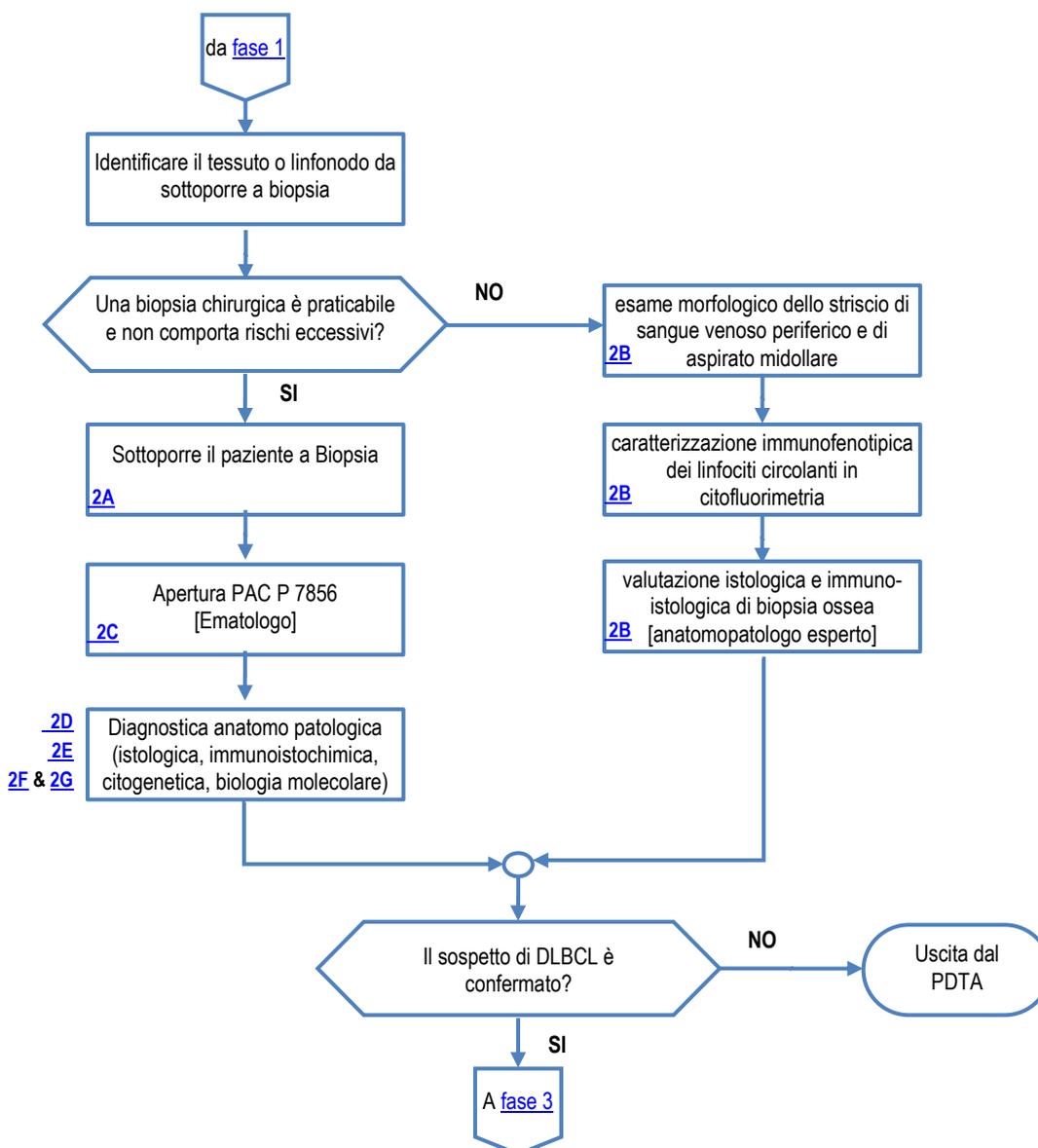
7.4.1 Fase 1 – Presa in carico del paziente



	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
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

Attività	
	<p>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.</p>
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 12-14. 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) 15. • 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 LNH DLBCL 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 immunoistochimica, citogenetica e/o biologia molecolare necessari a formulare una corretta diagnosi secondo i criteri della classificazione WHO 2022 (16-18).
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

	<p>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.</p>
2C	<p>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) (19). 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.</p>
2D	<p><u>Diagnostica anatomo patologica (istologica, immunoistochimica, citogenetica, molecolare)</u> 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 (20-22). Lo staging definitivo della malattia è definito dal clinico ematologo (v. sez. 10). La diagnosi è effettuata sec. la classificazione WHO 2022, che si basa su criteri morfologici, immunofenotipici, citogenetici e clinici (7-8). Il referto istologico è disponibile in rete tramite l'applicativo WINSAP 3.0.</p>
2E	<p><u>Immunoistochimica</u> La diagnostica dei DLBCL richiede sempre l'effettuazione di esami immunoistochimici per l'assegnazione del linfoma alla linea cellulare B, e per la distinzione da linfomi dei precursori B. Nella definizione del linfoma (premessi che con opportuni pannelli anticorpali per immunoistochimica siano state escluse altre neoplasie a grandi cellule con morfologia simile) viene adoperato insieme ai criteri morfologici un pannello anticorpale esteso non solo per l'assegnazione al "lineage" B ma anche per definire i fattori prognostici secondo i criteri dell'algoritmo di Hans (tabella 5) e successivi sviluppi. Infatti alcuni degli anticorpi indicati sono utili sia per la definizione del sottotipo sulla base dell'espressione di immunofenotipo "Centro Germinativo" (Germinal Centre, GC) o Activated B-cell type (ABC), sia come marcatori "predittivi" di risposta terapeutica. Il pannello di base per la diagnostica dei DLBCL comprende quindi il CD20 (che è inoltre predittivo di risposta al Rituximab), il CD79a, il bcl2 (la cui espressione ha valore prognostico e che in alcuni casi può essere associata a traslocazione t(8;14)), ed</p>

inoltre i marcatori riferibili ai sottotipi già citati “GC” o “ABC” e che sono: 1) CD10, BCL6 per il GC 2a) il MUM1/IRF4 come marcatore di sottotipo “early post-germinal centre/activated” 2b) il CD138/syndecan come marcatore di sottotipo “late post-germinal centre/plasmablastico”. Altri anticorpi da applicare sostanzialmente in tutti i casi sono: il CD30 (anche come marker “surrogato” per accertare una predittività di risposta al Brentuximab Vedotin), il c-myc (come “surrogato” per una prima valutazione di riarrangiamento myc, v. successivamente), il Ki67 (per la determinazione della frazione di cellule ciclanti). L’espressione di CD5 è limitata ad un subset di DLBCL (5-10% dei casi) che presenta un decorso più aggressivo, e il riscontro di positività porta di necessità a valutare l’espressione anche di Ciclina D1, un marcatore caratteristico dei linfomi mantellari che solitamente si associa a traslocazione t(11;14)(q13;q32).

Myc: il 30-40% dei casi overesprime Myc (da valutare positività; se > 40% o > 50%). Alcuni linfomi DLBCL overesprimono myc con meccanismi diversi dalla traslocazione, che viene repertata solo nel 10% dei casi (v. successivamente).

Valutazione virale: l’Epstein-Barr Virus (EBV) viene valutato in tutti i casi di DLBCL con immunoistochimica per la Late Membrane protein 1 (LMP-1) (positività citoplasmatica e di membrana). Lo studio in Ibridazione in situ (ISH) valuta l’espressione nucleare di RNA virale (EBV-encoded RNA: EBER) ed è sicuramente più sensibile. L’Herpes Virus 8 (HHV8/KSV) è da valutare in casi selezionati (ad esempio casi in pazienti HIV +) con l’espressione della proteina LANA-1.

2F Citogenetica

Viene eseguita, sulla base della rilevanza prognostica documentata negli ultimi anni in letteratura, la valutazione in ibridazione in situ fluorescente (FISH) di riarrangiamenti cromosomici/traslocazioni. In particolare viene eseguita per i DLBCL la FISH per: a) traslocazione bcl2 t(14;18) (riscontrabile nel 20-30% dei DLBCL) b) traslocazione bcl6 (anormalità nella regione 3q27 coinvolgenti BCL6 sono presenti nel 30% dei cas) c) traslocazione di myc (per definire riarrangiamenti nel locus 8q24/MYC). Infatti anche se la valutazione di myc in immunoistochimica riveste un valore prognostico, lo studio viene associato ad analisi in FISH (effettuabile su materiale paraffinato) per definire riarrangiamenti nel locus 8q24/MYC. Il riscontro di traslocazione myc insieme a traslocazione bcl2 e/o bcl6 porta a definizione di linfoma “double-hit” o “triplo hit”, associata a prognosi sfavorevole, e pertanto necessitante programmi immunochemioterapici più intensivi. Circa il 10% dei DLBCL è portatore di traslocazione myc.

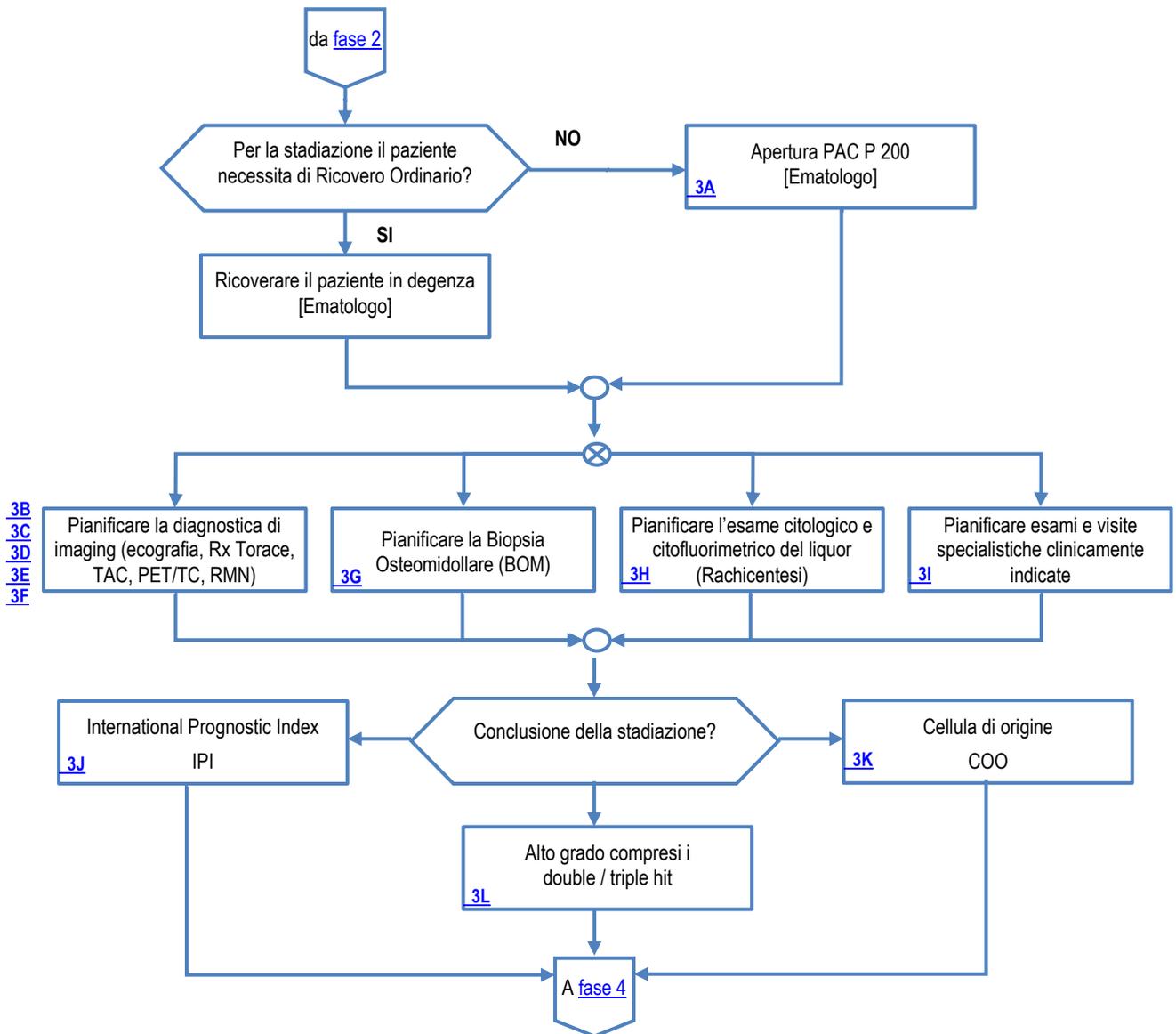
2G Studio molecolare del riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline e del T-cell receptor per clonalità

Lo studio del riarrangiamento è effettuato in casi selezionati a supporto alla diagnostica dei DLBCL e tale esame molecolare permette l’identificazione di popolazioni linfocitarie derivanti da un unico clone cellulare. 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 o caratterizzati da elevato polimorfismo cellulare e/o da elevata percentuale di cellule T di background. L’identificazione di popolazioni clonali di tipo T viene svolta attraverso lo studio del riarrangiamento clonale dei geni del recettore antigenico T, in particolare i target dell’analisi sono le regioni conservate nella regione variabile (Vy2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11) e nella regione di giunzione (Jy1/ Jy2, JyP e JyP1/JyP2) dei geni della catena gamma del recettore T (Leukemia: 2003; 17, 2257-2317) (Leukemia: 2012; 26, 2159–2171).

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

- La diagnosi dovrebbe essere fatta da un laboratorio di emopatologia di riferimento con esperienza nella interpretazione morfologica e dotato delle strutture per condurre l'ambito completo degli studi fenotipici e molecolari [V, A].
- La biopsia chirurgica è il metodo ottimale di diagnosi [V, A].
- Biopsie endoscopiche e con ago sottile dovrebbero essere riservate ai pazienti per i quali l'approccio chirurgico risulti impraticabile o foriero di rischi eccessivi [IV, B].
- Un aspirato con ago sottile non dovrebbe essere usato come la sola base per una diagnosi di DLBCL [V, E].
- Una diagnosi morfologica di DLBCL dovrebbe essere sempre confermata da indagini immunofenotipiche [V, A].
- In caso di dubbio diagnostico, la dimostrazione della monoclonalità delle cellule B mediante metodologie basate sulla PCR dovrebbe essere considerata [IV, C].
- La ricerca dei riarrangiamenti di MYC e BCL2 mediante FISH in interfase è raccomandata alla diagnosi ed alla recidiva di pazienti trattati con intento curativo [IV, B].

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 6) 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, sopra e sotto clavari e laterocervicali). Vengono segnalati i reperti patologici a carico degli organi parenchimatosi e

	<p>descritti i linfonodi patologici, con indicazione del diametro massimo delle adenopatie e delle dimensioni di milza, fegato e di eventuali masse, e/o lesioni focali.</p>
3C	<ul style="list-style-type: none"> • Rx torace. 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).
3D	<ul style="list-style-type: none"> • TAC total body con mezzo di contrasto (m.d.c.). 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'apparato 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.
3E	<ul style="list-style-type: none"> • PET/TC 18F-FDG. 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).
3F	<ul style="list-style-type: none"> • RMN. La RMN con m.d.c. paramagnetico trova la sua specifica indicazione d'uso nella stadiazione (e ristadiazione) del DLBCL 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.

	<p>L'esame è mirato 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"> • Biopsia osteomidollare (BOM) singola o bilaterale [22]. La BOM evidenzia un coinvolgimento midollare da DLBCL in una limitata percentuale di casi, che presentano prognosi più sfavorevole. 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 DLBCL. 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"> • Rachicentesi (in casi selezionati ad elevato rischio di localizzazione/recidiva al SNC ovvero: >1 sito extranodale + LDH>v.n. o midollo osseo positivo o localizzazione testa-collo) con esame citologico e citofluorimetrico del liquor. 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 (WHO 2008). 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"> • Altri esami (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"> • Visite specialistiche (ginecologica, urologica, ortopedica, neurologica, otorinolaringoiatrica, anestesiologicala per terapia del dolore e posizionamento CVC). • Criopreservazione del tessuto ovarico e/o raccolta ovociti per donne in età fertile. • Criopreservazione del seme maschile. • Spirometria ed emogasanalisi. • Consulenza psicologica.
3J	<ul style="list-style-type: none"> • IPI <p>Il principale score prognostico storicamente impiegato nei LNH DLBCL è l'International Prognostic Index (IPI), che considera come variabili indipendenti di rischio 5 fattori: età > 60 anni, PS > 2 (ECOG-WHO), stadio III o IV sec. Ann Arbor, coinvolgimento di ≥ 2 sedi extranodali, aumento dell'LDH sierica. Dal momento che l'età costituisce una variabile prognostica rilevante che condiziona la possibilità di trattare i pazienti con i regimi più intensivi, è stata sviluppata una variante "IPI age adjusted" per i pazienti di età pari o inferiore a 60 anni (tabella 7).</p>
3K	<ul style="list-style-type: none"> • Cellula di origine (COO) <p>Ai fini della prognosi risulta rilevante l'identificazione almeno immunoistochimica alla diagnosi della cellula di origine (COO), che può essere individuata mediante un algoritmo diagnostico a 3 marcatori (il più usato) noto come algoritmo di Hans (tabella 5), che permette di distinguere i DLBCL in forme derivanti dal centro germinativo (GC), a prognosi migliore, e da una cellula B attivata</p>

	(ABC), a prognosi peggiore se trattati con chemioimmunoterapia standard (R-CHOP). La prognosi peggiore del sottotipo ABC è largamente sostenuta dallo stato di double expressor.
3L	<ul style="list-style-type: none"> • Alto grado compresi i double-/triple-hit <p>La caratterizzazione prognostica del DLBCL alla diagnosi prevede anche l'individuazione in FISH dei linfomi double/triple hit (MYC + BCL2 e/o BCL6), a prognosi nettamente peggiore dopo trattamento con chemioimmunoterapia convenzionale (R-CHOP). I linfomi double hit hanno un profilo biologico generalmente da COO del centro germinativo (GC).</p>

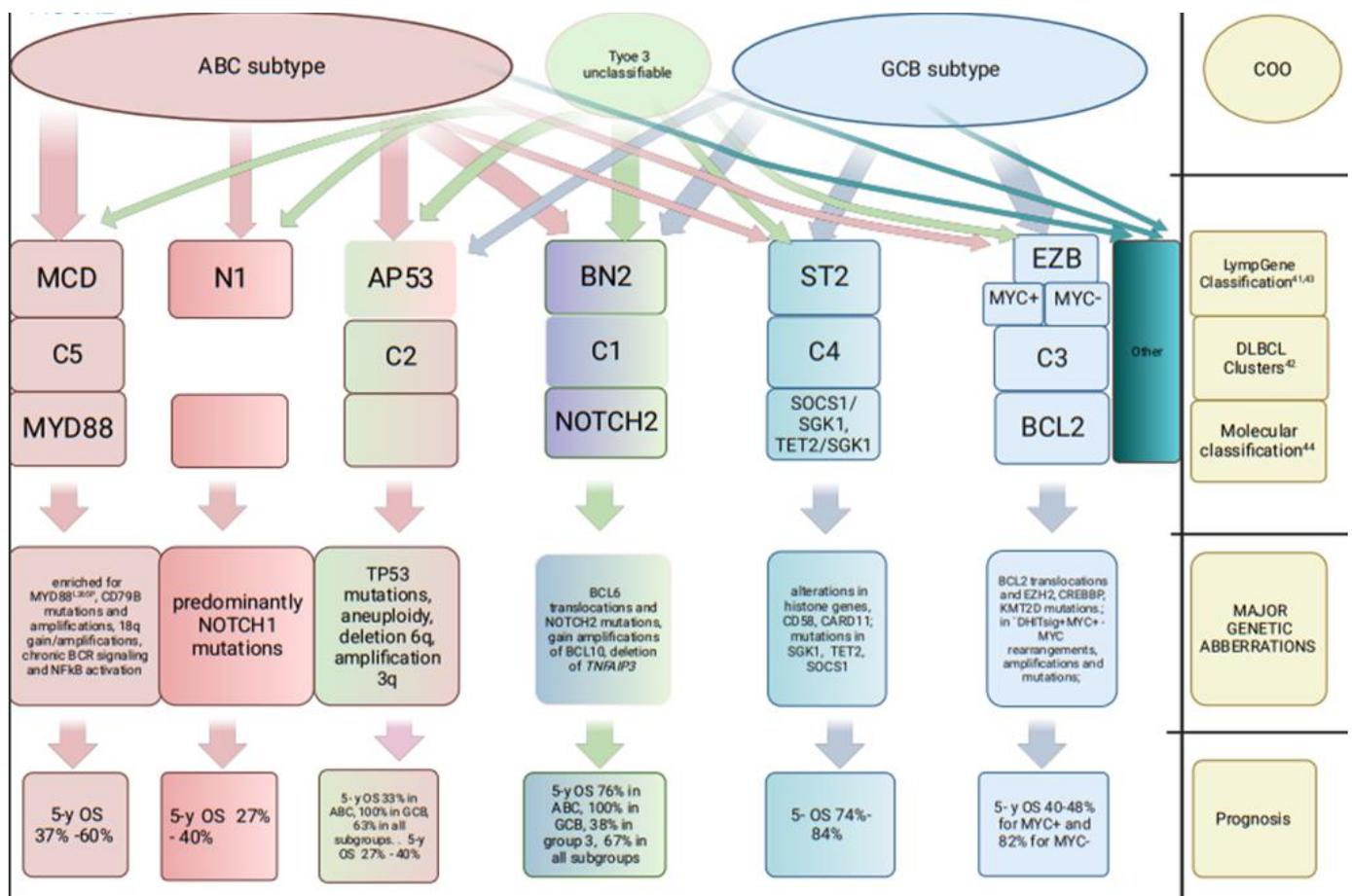
➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NELLA STADIAZIONE E DEFINIZIONE PROGNOSTICA (LINEA-GUIDA ESMO)**

- L'esame obiettivo, il performance status e la valutazione dei sintomi B sono necessari [V, A].
- L'esame emocromocitometrico, una chimica ematica di routine includente LDH ed uricemia così come test di screening per HIV, HBV e HCV sono richiesti [V, A].
- L'elettroforesi sieroproteica è raccomandata [IV, B].
- La FDG-PET/CT è raccomandata come gold standard per la stadiazione dei pazienti con DLBCL [V, A].
- Una TC total body dovrebbe essere eseguita [V, B].
La biopsia osteomidollare può essere omessa quando la PET/TC dimostri il coinvolgimento osseo o midollare indicante uno stadio avanzato di malattia, ma è appropriata in caso di PET negatività quando il risultato dovesse cambiare la prognosi ed il trattamento, specialmente quando un numero accorciato di cicli di chemio-immunoterapia venga proposto [V, C].
- In caso di sospetto coinvolgimento del SNC la RMN è la modalità di scelta [III, A].
- La rachicentesi diagnostica dovrebbe essere eseguita nei casi ad alto rischio [V, A].
- La funzionalità cardiaca (LVEF) dovrebbe essere valutata prima del trattamento [V, A].
- Lo stadio viene stabilito in accordo al sistema di classificazione di Ann Arbor [I, A].
- A fini prognostici IPI e aa-IPI dovrebbero essere calcolati [I, A].

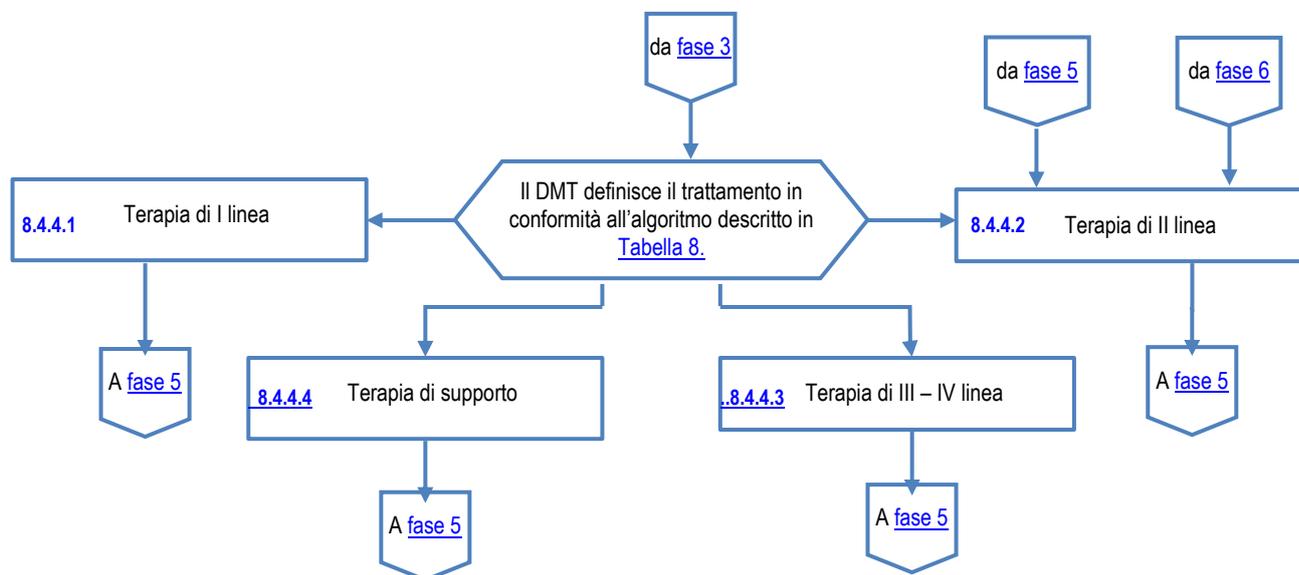
6

Prospettive. Gli ultimi anni hanno portato maggiori informazioni sulle alterazioni molecolari del DLBCL e hanno aperto la strada verso una futura nuova tassonomia del DLBCL. Sebbene ancora non implementata nella pratica clinica quotidiana, la distinzione di nuovi sottotipi genetici ha contribuito a comprendere l'eterogeneità biologica e clinica all'interno e oltre i gruppi COO identificando pazienti con alterazioni genetiche specifiche ed esiti diversi. Due lavori cruciali di Schmitz et al. (*Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al Genetics and pathogenesis of diffuse large Bcell lymphoma. N Engl J Med. 2018; 378:1396–407* ^{41 nel cartoon}) e Chapuy et al. (*Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018; 24:679–90* ^{42 nel cartoon}) hanno gettato le basi per questa nuova classificazione molecolare utilizzando il sequenziamento dell'intero esoma (WES), l'analisi del numero di copie del DNA e il risequenziamento mirato dell'amplicone. Quest'analisi genomica completa del DLBCL ha permesso di catturare mutazioni, alterazioni del numero di copie somatiche e varianti strutturali. Nell'analisi eseguita da Chapuy et al. ad Harvard sono state trovate 98 mutazioni e una mediana di 17 alterazioni drivers per singolo campione di DLBCL. Utilizzando metodologie di clustering, sono stati identificati 5 sottotipi, i cluster C1-C5, con firma genetica distinta ma

anche con diversa probabilità di sopravvivenza e correlazione con la COO. Il gruppo del National Cancer Institute, che ha applicato il WES, ha identificato 4 sottogruppi genetici distinti. Questo lavoro è stato più tardi perfezionato con ulteriori ricerche e di conseguenza sono stati distinti in tutto 7 sottotipi genetici (Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. *A Probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell. 2020; 37:551–68*^{43 nel cartoon}); dall’NCI è poi stato sviluppato un algoritmo speciale, disponibile su lmpp.nih.gov/lymphgen/index.php. Una classificazione genetica simile è stata proposta nello studio U.K. di Lacy et al. (Lacy SE, Barrans SL, Beer P, et al *Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. Blood. 2020; 135 (20): 1759–71*^{44 nel cartoon}). Di seguito un cartoon riassuntivo dei sottotipi genetici di DLBCL tratto da <https://doi.org/10.1182/blood.2023020779>.



7.4.4 Fase 4 – Trattamento



Attività	
4A	Una volta completato l'iter diagnostico e la stratificazione prognostica, tutti i pazienti (di nuova diagnosi, ricaduti/progrediti e 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. 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. L'algoritmo di trattamento per i DLBCL linfonodali è riassunto nella tabella 8 .

7.4.4.1 Terapia di I linea

In prima linea nei DLBCL si procede ad un trattamento immuno-polichemioterapico che avrà un intento curativo nella maggioranza dei casi.

La radioterapia involved site (ISRT) da sola viene eseguita per pazienti che non siano candidati a nessun trattamento immunochemioterapico a dosi di 40-55 Gy, in frazionamento convenzionale [IV, C]. La radioterapia viene eseguita anche sulle sedi di coinvolgimento scheletrico [III, B] (23).

Pazienti stadio I-II, IPI Low (0-1 con l'unico fattore di rischio costituito da età >60 anni) o age-adjusted (aa) IPI Low (0), <60 anni e >60 anni fit.

R-CHOP 21x 4 cicli + Rx2 [I, A] (24-26). In pazienti con DLBCL con stadio limitato (I-II) a basso rischio definiti da un age-adjusted IPI di 0 numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato l'equivalenza di 4 cicli vs 6 cicli di R-CHOP. Pertanto è raccomandabile in tutti i pazienti con stadio limitato ed un age-adjusted IPI di 0 sospendere la terapia dopo 4 cicli di R-CHOP in caso di PET negatività (Deauville score <4) (<80% dei casi).

Ai pazienti che presentano una massa bulky (>7cm) verrà effettuata, dopo il trattamento immunochemioterapico, una radioterapia di consolidamento sulla massa. La radioterapia “involved site” (ISRT) comprende il volume iniziale sospetto prima della chemioterapia. La dose di radioterapia varia tra 30 e 40 Gy in frazionamento convenzionale [II, B] [27-28]. In pazienti anziani con malattia localizzata, è indicata radioterapia di consolidamento sulla malattia bulky, 36 Gy, ISRT, come evidenziato dallo studio RICOVER-noRTh [II, B] [29].

I pazienti con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli quali i linfomi “double hit” e quelli ad alto grado NOS e stadio limitato verranno trattati con schemi terapeutici intensificati in front-line (R-CODOX-Mx3) associati a quattro rachicentesi profilattiche con metotrexate prednisone e/o citarabina [III, B].

Pazienti stadio I-II, IPI Low, cardiopatici o > 60 aa unfit.

R-COMP 21x 4 cicli + Rx2 [III, B] [30]. Nei pazienti anziani/cardiopatici si sostituisce la doxorubicina con la sua forma liposomiale.

Pazienti stadio I-II, IPI Low, frail o > 80 aa.

R-mini COMP 21x4 cicli + Rx2 [III, C] [31].

Pazienti < 60 aa, stadio III-IV o con aa IPI Low-Intermediate, High-intermediate e High.

R-CHOP 21 x 6 cicli+ Rx2 [I, A] o Pola-R-CHPx6 cicli + Rx2 nei pazienti con IPI 3-5 [I, A] [32]. L’analisi dei sottogruppi dello studio POLARIX ha suggerito che i pazienti >60 anni, quelli con sottotipo ABC, e quelli con IPI di 3 o maggiore abbiano un più grande beneficio dalla combinazione POLA-R-CHP. Sebbene quest’analisi debba essere presa con cautela non essendo lo studio stato dimensionato per valutare il vantaggio di PFS nei sottogruppi, appare ragionevole preferire POLA-R-CHP per pazienti con IPI maggiore o uguale a 3, ed esiste un forte razionale biologico per preferire la combinazione nei pazienti con COO di tipo ABC (POLA ha per target il CD79b del BCR che è specificatamente coinvolto negli ABC).

Pazienti con alto rischio di coinvolgimento al SNC (tabella 9) verranno trattati con R-CHOP 21x6 cicli seguiti da dosi intermedie (3-3,5 g/m²) di metotrexate (1-2 cicli). Riceveranno inoltre quattro rachicentesi profilattiche con metotrexate, prednisone e citarabina [IV, C]. Sia le linee-guida NCCN che ESMO continuano a raccomandare tale profilassi, sebbene una meta-analisi di 36 studi inclusi 5 trials randomizzati non abbia dimostrato evidenza di un beneficio dalla terapia intratecale o sistemica nel contrastare tali fattori di rischio [33].

Ai pazienti con localizzazione testicolare al termine del trattamento immunochemioterapico associato a 4 rachicentesi profilattiche verrà effettuato trattamento radioterapico scrotale (sia sul testicolo con infiltrazione di malattia che sul controlaterale) [II, A].

I pazienti con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli quali i linfomi “double hit” o “triple hit” definiti da un riarrangiamento di MYC e BCL2 e/o BCL6 individuato alla FISH e quelli ad alto grado NOS verranno trattati con schemi terapeutici intensificati in front-line (R-DA-EPOCH preferibilmente, o R-

HYPERCVAD o R-Magrath) associati a rachicentesi profilattiche con metotrexate, prednisone e/o citarabina [III, B] (34-36).

Pazienti con >60 aa, stadio III-IV, IPI Low-Intermediate, High-Intermediate e High Fit.

R-CHOP 21x6 cicli + Rx2 [I, A] o POLA-R-CHPx6 cicli + Rx2 nei pazienti con IPI 3-5 [I, A] (32).

I pazienti con caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli quali i linfomi “double hit” e quelli ad alto grado NOS verranno trattati con schemi terapeutici intensificati in front-line (R-DA-EPOCH preferibilmente, o R-HYPERCVAD con dosi aggiustate all’età) associati a rachicentesi profilattiche con metotrexate, prednisone e/o citarabina [III, B] (34-36).

Pazienti con >60 aa, stadio III-IV, IPI Low-Intermediate, High-Intermediate e High unfit/cardiopatici

R-COMP 21x6 cicli + Rx2 [III, B] (30).

Pazienti con >80 aa, stadio III-IV, frail.

R-mini COMP 21x6 + Rx2 [III, C] (31).

7.4.4.2 Terapia di II linea

Pazienti < 65-75 aa (candidabili a trapianto e CART)

Il trattamento di pazienti adulti con DLBCL e linfoma a cellule B ad alto grado refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea prevede l’impiego di CART YESCARTA® (axi-cel) [I, A] (37). Non ancora rimborsata invece per la medesima indicazione la terapia con CART BREYANZI® (liso-cel) (38).

Il trattamento standard del paziente giovane ricaduto >12 mesi dalla terapia di prima linea prevede schemi di immunochemioterapia di seconda linea con raccolta delle CSE e successivo autotrapianto. Sono stati proposti numerosi schemi di chemioterapia di seconda linea, nessuno dei quali è risultato significativamente superiore ad altri [I, A] (39). Nello studio di fase 3 CORAL ad esempio R-ICE e R-DHAP sono risultati sovrapponibili. Verranno trattati con R-DHAP(DHAOX) x 3 cicli o R-IEV x 3 cicli o R-ICE x 3 cicli, raccolta di CSE seguita da autotrapianto (condizionamento BEAM o FEAM) (vedi impianto documentale RTN-JACIE).

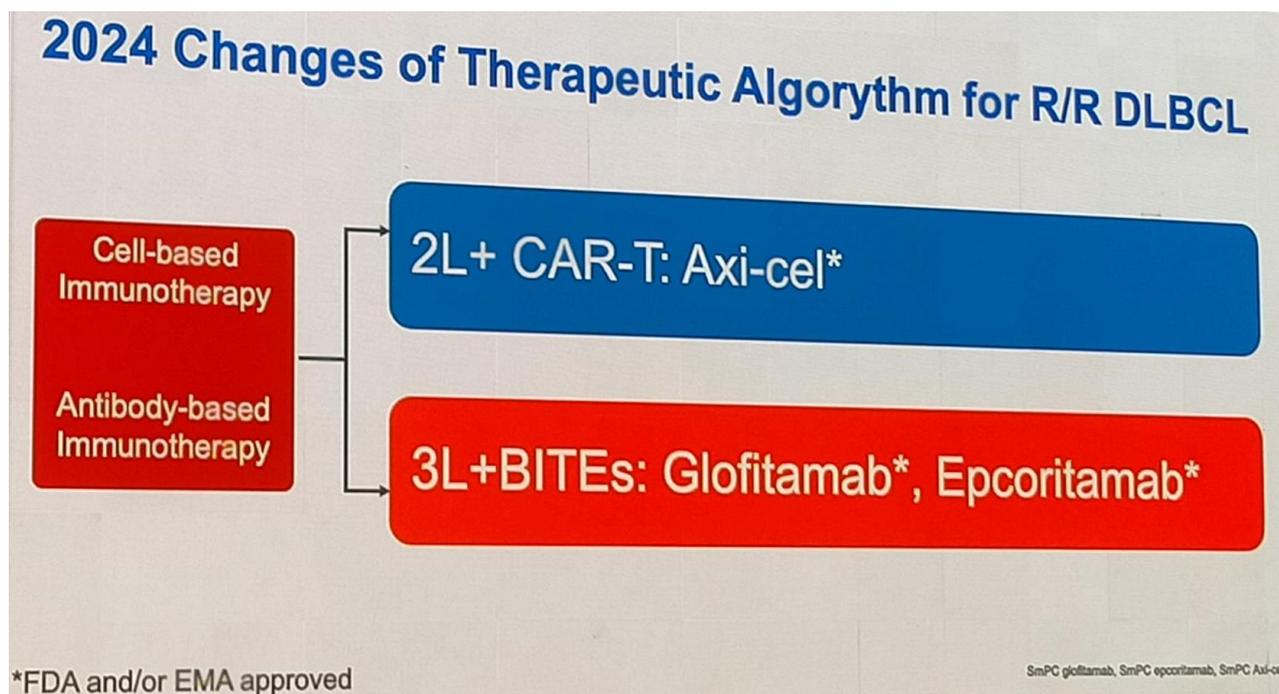
Pazienti > 65-75 aa (non candidabili a trapianto e CART)

Verranno trattati con Polatuzumab vedotin-Bendamustina-Rituximab x 6 cicli [III, A] (40) o R-GEMOX x 4-6 cicli [III, B] o Tafasitamab-Lenalidomide [III, A] (41).

7.4.4.3 Terapia di III-IV linea

La prima scelta per pazienti candidabili in base ai requisiti richiesti da AIFA sono le Cellule CAR-T [III, A] (3), sulla base dei trial registrativi di fase 2 JULIET (tisa-cel), ZUMA-1 (axi-cel) e TRANSCEND (lisa-cel) (42-44), quindi trattasi di riferire tali pazienti ad un centro autorizzato all’infusione della terapia cellulare (nella

Regione Lazio per pazienti adulti Policlinici Universitari Umberto I, Agostino Gemelli e prossimamente Tor Vergata). In caso di pazienti che abbiano eseguito CAR-T in seconda linea, deve essere valutato l'impiego di anticorpi monoclonali bispecifici BiTE Epcoritamab [45] e Glofitamab [III A] [46], o dell'anticorpo anti-CD19 tesirine-coniugato Loncastuximab (previo controllo della permanente espressione del CD19) [III A] [47]. Rimane per i pazienti giovani l'alternativa valida dell'allogtrapianto di CSE da donatore consanguineo o da registro o da sangue di cordone ombelicale. Tali casi saranno oggetto di discussione a livello RTN con i medici trapiantologi allogenici di riferimento. Nel complesso si assiste nel 2024 ad un cambio di algoritmo terapeutico nel DLBCL ricaduto/refrattario come illustrato nel cartoon che segue.



Situazioni speciali ([How I treat diffuse large B-cell lymphoma - ESMO Open](#))

Considerare una terapia diretta al CNS seguita da ASCT di consolidamento in pazienti con coinvolgimento cerebrale all'esordio [III, A] [48]. Il regime comprendente immunochemioterapia con farmaci che passano la barriera emato-encefalica, seguito dal condizionamento basato sul tiotepa ed autotrapianto di cellule staminali, descritto nel trial di fase 2 MARIETTA, ha dimostrato un miglioramento degli outcomes, rappresentando un avanzamento significativo nella terapia dei pazienti con DLBCL e coinvolgimento secondario del SNC.

In caso di leg-type lymphoma una radioterapia di consolidamento dopo la terapia sistemica è raccomandata [III, A].

Nei pazienti con DLBCL associato ad HIV è importante iniziare (o continuare) una terapia antiretrovirale, con attenzione alle interazioni farmacologiche. In pazienti con CD4 <50/μl, l'uso del rituximab è individualizzato al bilanciamento del rischio del linfoma ed infettivo. In pazienti con CD4 count >50/μl, il precedente SOC R-CHOP or R-EPOCH è ora sfidato dalla migliore efficacia del polatuzumab vedotin [II, A].

In pazienti con fattori di rischio cardiovascolari ed età >60 anni è preferibile utilizzare l'antraciclina liposomiale sulla base di un documentato miglior profilo di sicurezza seppure nel setting del cancro alla mammella e non del linfoma [II, B] (49).

7.4.4.4 Terapia di supporto

Profilassi stringente della sindrome da lisi tumorale e monitoraggio stretto dei parametri sierici sono mandatori nei pazienti con elevato carico tumorale [I, A].

Fattori di crescita per la profilassi della neutropenia febbrile quando indicati [I, A].

Profilassi antivirale con aciclovir/valaciclovir per tutta la durata del trattamento e nei 6 mesi successivi [III, A].

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

Supporto trasfusionale, all'occorrenza, con concentrati eritrocitari e/o piastrinici irradiati e con plasma fresco congelato in caso di coagulopatia [III, A].

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].

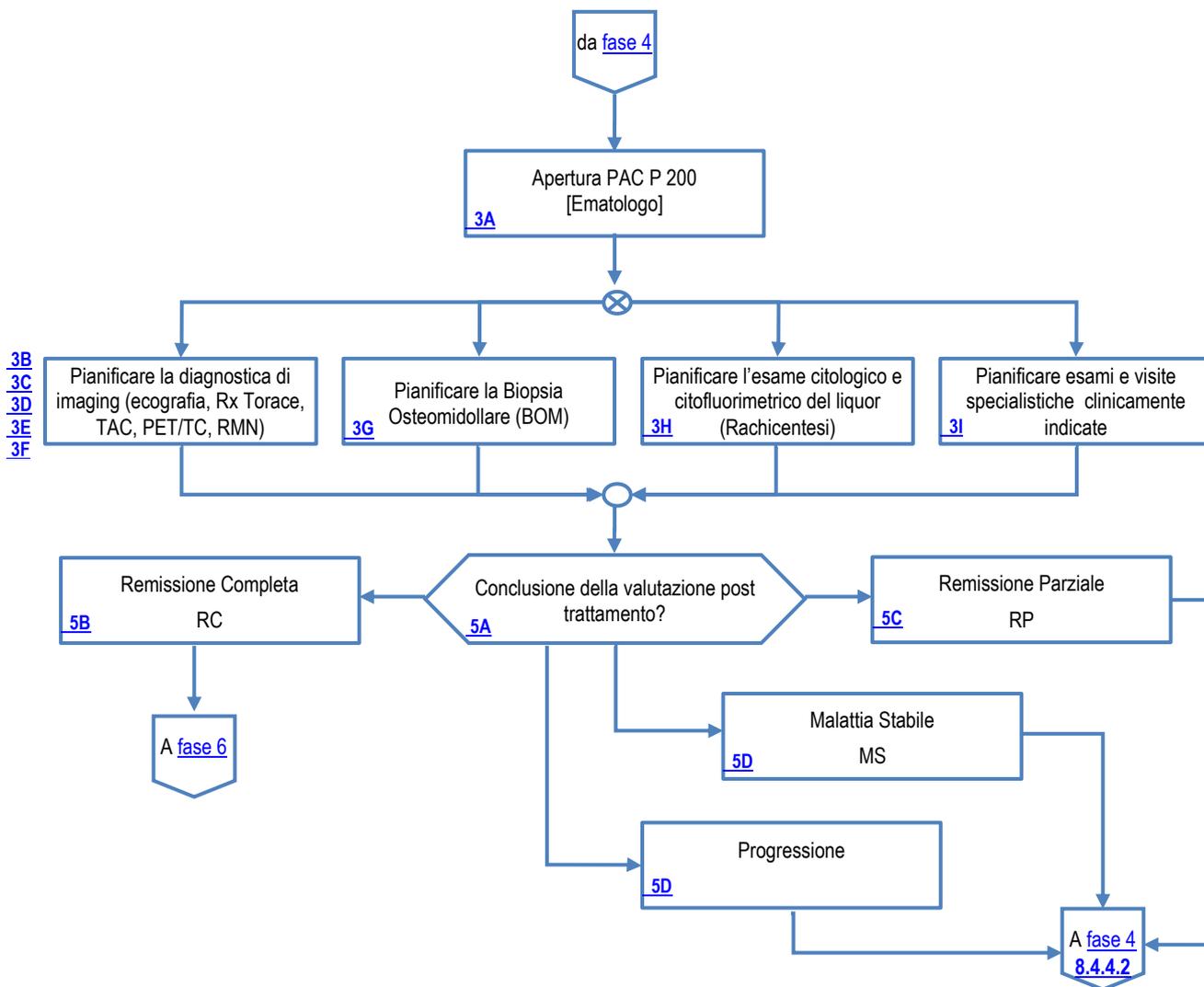
Nei pazienti sottoposti ad immunoterapia con anticorpi bispecifici è consigliato fortemente seguire le indicazioni riportate nel sito [Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs](#) per ridurre il rischio di eventi avversi (CIRS, ICANS, infezioni).

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NEL TRATTAMENTO (LINEA-GUIDA ESMO)**

- Le strategie di trattamento dovrebbero essere stratificate in accordo all'età, performance status, IPI e fattibilità di approcci intensificati.
- Se disponibili, si raccomanda di arruolare in trial clinici.
- In caso di alto carico tumorale, prendere precauzioni per evitare la sindrome da lisi tumorale [I, A].
- Riduzioni di dose dovute a tossicità ematologica sono da evitare [I, A].
- Il rischio di neutropenia febbrile giustifica l'uso profilattico dei fattori di crescita granulocitari in pazienti in trattamento con intento curativo o >60 anni [I, A].
- In pazienti giovani low-risk (aa-IPI = 0) senza malattia bulky:
 - R-CHOP21 x 4 cicli + 2 dosi aggiuntive di rituximab è lo standard [I, A];
- In pazienti giovani low-intermediate-risk (aa-IPI = 1) o IPI low risk (aa-IPI = 0) con malattia bulky:
 - R-CHOP21 x 6 cicli + 2 dosi aggiuntive di rituximab con radioterapia sui siti di malattia bulky all'esordio è raccomandato [II, B].

- In pazienti giovani high- e high-intermediate-risk (aa-IPI \geq 2):
 - L'arruolamento in trials clinici dovrebbe essere prioritario;
 - R-CHOP21 \times 6 cicli + 2 dosi aggiuntive di rituximab è lo schema più frequentemente applicato [III, B];
 - HDC con ASCT in prima linea rimane sperimentale o può essere proposto a pazienti selezionati high-risk [II, C];
 - Il ruolo della interim PET per selezionare pazienti che potrebbero beneficiare di un consolidamento con ASCT o di radioterapia è in valutazione [I, C].
- In pazienti di 60-80 anni:
 - R-CHOP21 \times 6 cicli + 2 dosi aggiuntive di rituximab è lo standard corrente [I, A];
 - Una valutazione geriatrica completa al fine di accertare comorbidità e declino funzionale è raccomandata per guidare la scelta del trattamento nei pazienti anziani a scarsa [III, A];
 - R-CHOP può essere usato fino agli 80 anni di età in pazienti fit [I, A], ma si raccomanda di modulare il trattamento sulla base della valutazione geriatrica [III, C].
- In pazienti >80 anni:
 - R-miniCHOP può indurre remissioni complete e lunga sopravvivenza in pazienti fit [III, B];
 - La sostituzione della doxorubicina con la formulazione liposomiale o la sua omissione può essere considerate dall'inizio o dopo alcuni cicli in pazienti con disfunzione cardiaca o frail [III, C].
- CNS profilassi:
 - Dovrebbe essere raccomandata nei pazienti con high-intermediate-risk e high-risk IPI, specialmente in quelli con più di un sito extranodale o LDH elevato o coinvolgimento testicolare, renale o surrenalico [II, A];
 - Alte dosi di metotrexate endovena sembrano essere associate ad un controllo della malattia al CNS [IV, C].
- I pazienti con HIV dovrebbero ricevere il medesimo trattamento dei pazienti HIV negativi in associazione con la terapia antiretrovirale [II, A].
- La profilassi antivirale ed il periodico monitoraggio dell'HBV DNA ed il trattamento antivirale (entecavir o tenofovir) sono raccomandati in pazienti precedentemente esposti all'HBV che sperimentano una riattivazione del virus durante il trattamento [III, A].

7.4.5 Fase 5 – Valutazione della risposta al Trattamento



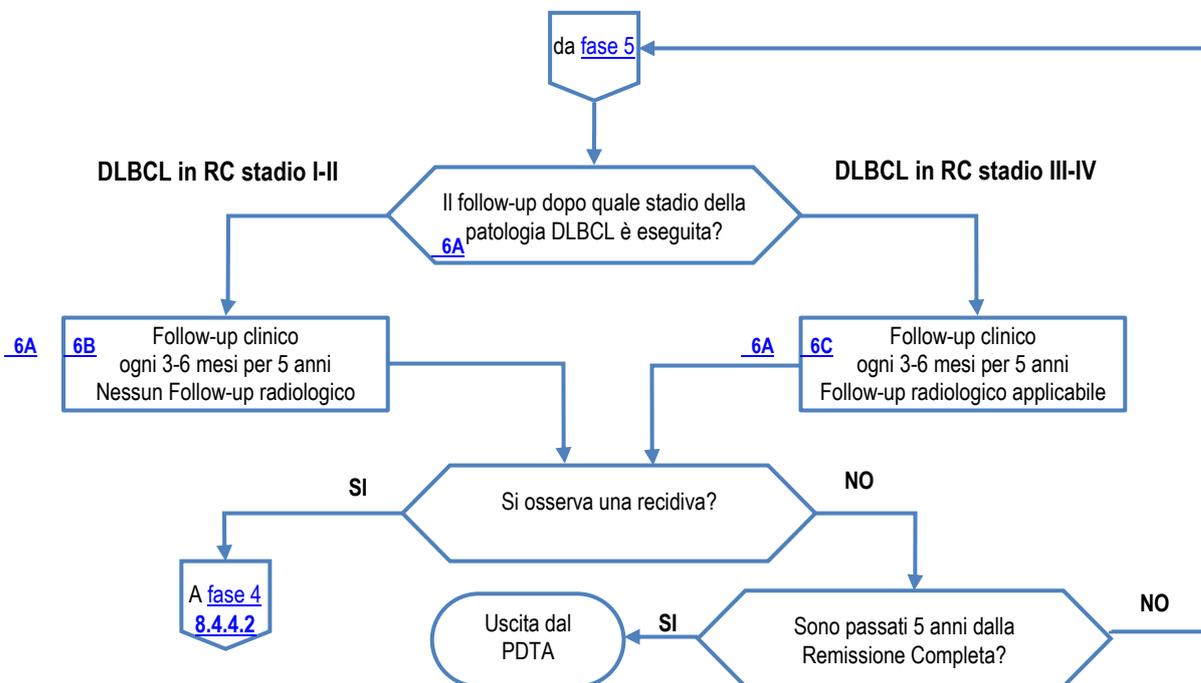
	Attività
5A	La rivalutazione della malattia alla fine del trattamento prevede l'esecuzione di tutti gli esami risultati positivi all'esordio (TAC Total Body, PET Total Body, BOM). La risposta al trattamento viene valutata secondo i criteri descritti da Cheson BD et al (16). La PET con FDG rappresenta lo standard per la rivalutazione della risposta alla fine del trattamento, ed utilizza i criteri di Deauville (Tabella 10), con scores di 4-5 indicanti persistenza di malattia; la valutazione precoce in corso di trattamento (interim PET) non può ad oggi essere considerato uno standard nel DLBCL linfonodale.
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.

➤ **RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA (LINEA-GUIDA ESMO)**

- La FDG-PET/CT è lo standard raccomandato per la valutazione post-trattamento [I, A].
- In presenza di residua attività metabolica, dove un trattamento di salvataggio debba essere considerato, si raccomanda l'esecuzione di una biopsia [III, A].
- Valutazione ad interim:
 - Una valutazione di imaging di medio-termine dopo 3-4 cicli può essere usata per escludere la progressione in pratica clinica [V, B];
 - Un cambio di trattamento esclusivamente sulla base di una interim PET/CT è scoraggiato [II, E], a meno di chiara evidenza di progressione;

7.4.6 Fase 6 – Follow-up



Attività	
6A	<p>Dopo il raggiungimento della remissione, si esegue un follow-up clinico (esame obiettivo ed esami di laboratorio) e un follow-up radiologico (TAC, RMN, Ecografia etc.) la cui frequenza dipenderà dallo stadio del DLBCL. La PET non è indicata nel follow-up dei pazienti in remissione, e deve essere considerata solo in presenza di segni/sintomi sospetti per ripresa di malattia. I follow-up clinico e radiologico prevedono:</p> <p><u>Anamnesi recente:</u> con particolare riferimento alla eventuale presenza di sintomi sistemici (febbricola, calo ponderale, sudorazioni notturne, prurito), episodi infettivi ricorrenti o a lenta risoluzione.</p> <p><u>Visita ed esame obiettivo,</u> valutando in particolare le stazioni linfonodali superficiali (riportando il diametro linfonodale espresso in cm); eventuale presenza di epatosplenomegalia (riportando i cm dall'arcata costale).</p> <p><u>Visita cardiologica</u> con ECG ed ecocardiogramma per valutazione dell'eventuale tossicità cardiaca da chemioterapia 50-51.</p> <p><u>Esami ematochimici:</u> emocromo, glicemia, funzionalità epato-renale, VES, PCR, LDH, elettroforesi sierica, β2 microglobulina.</p> <p><u>Ecografia addome e stazioni linfonodali superficiali.</u></p> <p><u>TAC torace, addome, pelvi con mdc</u> con misurazione dei diametri linfonodali a confronto con esami TAC precedenti.</p> <p><u>Biopsia ossea/aspirato midollare:</u> solo in caso di sospetta infiltrazione del midollo osseo.</p> <p><u>Altri esami strumentali</u> mirati al monitoraggio di sedi particolari di localizzazione del linfoma (RMN encefalo, rachide, EGDS, eco-endoscopia, colonscopia etc.).</p>
6B	<p><u>DLBCL in RC stadio I-II</u> Follow-up clinico ogni 3-6 mesi per 5 anni e poi solo se clinicamente indicato. Follow-up radiologico non necessario.</p>
6C	<p><u>DLBCL in RC stadio III-IV</u> Follow-up clinico ogni 3-6 mesi per 5 anni e poi solo se clinicamente indicato</p>

Follow-up radiologico: TAC TB ogni sei mesi per non più di due anni e poi solo se clinicamente indicato, sebbene la maggior parte delle evidenze di letteratura non indichino alcun vantaggio clinico dall'impiego della TC come strumento di monitoraggio volto all'individuazione di una recidiva pre-clinica [\[52\]](#), ed un recente studio di costo-utilità concluda per una indicazione (ICER < 50.000\$/QALY) esclusivamente in quei subset di DLBCL che presentino un rischio di recidiva entro i 2 anni ≥ 35%, come ad es. i “double hit” DLBCL [\[53\]](#).

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

- Sono raccomandati anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi per 1 anno, ogni 6 mesi per i successivi 2 anni, e poi una volta l'anno con attenzione allo sviluppo di seconde neoplasia o altri effetti a lungo-termine della chemioterapia [V, D].
- L'esame emocromocitometrico dovrebbe essere eseguito a 3, 6, 12 e 24 mesi, poi solo se necessario per valutare sintomi sospetti o novità cliniche [V, C].
- Esami radiologici minimi a 6, 12 e 24 mesi dalla fine del trattamento mediante TC sono pratica comune, ma non esiste alcuna evidenza che un imaging di routine in pazienti in remissione complete fornisca qualsiasi vantaggio [V, D]. Una sorveglianza di routine con la PET non è raccomandata [V, E].

[\[6\]](#)

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 definiti indicatori relativi alla variabile equilibrio economico in quanto il costo della risorsa farmaco, che è il costo più rilevante da monitorare in condizioni storicizzate di isorisorse strutturali e di personale, perde di significato all'interno del nostro PDTA sui DLBCL poiché tutti i pazienti sono trattati con il biosimilare del Rituximab e non il brand sottocute 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)
- Tempo intercorso tra la fine della terapia e la valutazione della risposta / re-staging (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 5 anni

 	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL LINFOMA NON HODGKIN DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) LINFONODALE	IRE - PDTA – 04 Rev.06 21/03/2024 Pag. 45 a 64
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

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 viene rimodulato il valore target dell'indicatore 2 (provenienza geografica di nuove diagnosi extra Roma e Provincia) dal 40 al 30%.

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	≥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 5 anni	≥80% ≥60%	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).

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

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

Probabilità di accadimento/ripetizione (P) Gravità (G)	Pressoché certa	Molto probabile	Possibile	Rara	Improbabile
	Score 5	Score 4	Score 3	Score 2	Score 1
Catastrofica	25	20	15	10	5
Score 5					
Severa	20	16	12	8	4
Score 4					
Moderata	15	12	9	6	3
Score 3					
Minore	10	8	6	4	2
Score 2					
Insignificante	5	4	3	2	1
Score 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 DLBCL 2024 (documento in word [FMECA LBCL 26_01_24.docx](#) e in xls [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 DLBCL 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 che 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. [Linee guida SNLG - ISS](#)
2. [Siematologia](#)
3. [40d11fca-aa72-8e6e-41b3-dd19cf356633 \(iss.it\)](#)
4. [Linee Guida AIOM 2018 LINFOMI](#)
5. [b-cell.pdf \(nccn.org\)](#)
6. H. Tilly, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015.
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. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229–53.
9. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_full.pdf.
10. Cicchetti A, Coretti S, Di Brino E, Mascia D, Refolo P, Rolli FR, Rumi F, Sacchini D, Sacco F, Spagnolo AG. Mini HTA di rituximab e trastuzumab in formulazione sottocutanea, Working Paper Altems n. 1, 2017.
11. Foglia E, Garagiola E, Ladisa V, Rambaldi A, Cairoli R, Sammassimo S, Salè EO, Zinzani PL, Esposti M, Alberti L, Mulas MF, Melis E, Onnis S, Marcias M, Satta V, Croce D. Multidimensional Results and Reflections on CAR-T: The Italian Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 21;20(5):3830. doi: 10.3390/ijerph20053830.
12. PAC. DGR 114/2008 Tabella 1 – Allegato 2.
13. DH. Prestazioni indicative di appropriatezza dell'accesso di DH medico. DGR 143/2006 Tabella C.
14. http://www.sanita.fvg.it/ars/specializza/programmi/covegno/Manuali/DAY_HOSPITAL.PDF. DH. Manuale operativo per la rilevazione con P.R.U.O.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. His ED. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. *Hematology* 2015; 2015: 605-617.
19. Skelton E, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *EJSO* 2015: 41: 852-858.

20. 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.
21. 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/>.
22. 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/>.
23. Held G, et al. Impact of Rituximab and Radiotherapy on Outcome of Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma and Skeletal Involvement. *J Clin Oncol*. 2013; 31:4115-412.
24. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 394: 2271-2281.
25. Persky D.O, Li H, Stephens D.M, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 3003-3011.
26. Bologna S, Vander Borght T, Briere J, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in localized diffuse large B-cell lymphoma (aapI=0): results of the phase 3 LYSA LNH 09-1B trial. *Hematol Oncol*. 2021; 39.
27. Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–91.
28. Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–1022.
29. Held G, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1112–1118.
30. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180.
31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468.

32. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904799 Clinical Trial.
33. Lin Z, et al. The role of CNS prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: a network meta-analysis. *Clin Rev Oncol Hematol* 2022; 176: 103756.
34. Petrich AM, et al. *Blood* 2014; 124: 2354-2361.
35. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):504-514.
36. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617.
37. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654 (ZUMA-7).
38. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141:1675-1684.
39. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
40. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6
41. Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.
42. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1403-1415.
43. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023;141:2307-2315.
44. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.

45. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41:2238-2247.
46. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387:2220-2231.
47. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.
48. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e110-e121.
49. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015 Jul 23;10(7):e0133569. doi: 10.1371/journal.pone.0133569. eCollection 2015.
50. Lenihan DJ, Cardinale O, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardiOncology Society. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 88-93.
51. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 2912-2919.
52. Cohen JB & Flowers CR. Optimal disease surveillance strategies in non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014. (1): 481-487.
53. 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.

13. TABELLE

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.

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 cassetti, 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

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) È in grado di rispondere al telefono ma non compone i numeri	1
	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) È 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

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

HEART..... _____

VASCULAR..... _____

HEMATOPOIETIC..... _____

RESPIRATORY..... _____

EYES, EARS, NOSE AND THROAT AND LARYNX..... _____

UPPER GI..... _____

LOWER GI..... _____

LIVER..... _____

RENAL..... _____

GENTOURINARY..... _____

MUSCULOSKELETAL/INTEGUMENT..... _____

NEUROLOGICAL..... _____

ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST..... _____

PSYCHIATRIC ILLNESS..... _____

TOTAL NUMBER CATEGORIES ENDORSED..... _____

TOTAL SCORE..... _____

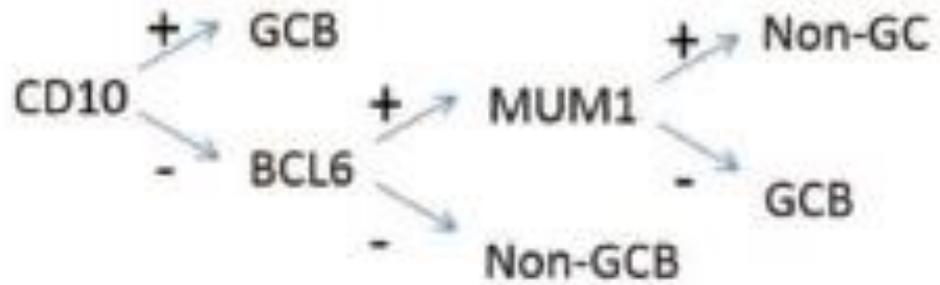
Severity Index: (total score/total number of categories endorsed)..... _____

Number of categories at level 3 severity..... _____

Number of categories at level 4 severity..... _____

Tabella 5. Algoritmo di Hans

3 Markers



Cutoff for positive $\geq 30\%$

Hans Algorithm

Hans CP, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103: 275-82.

Tabella 6. 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

Tabella 7. International Prognostic Index (IPI) ed age-adjusted (aa)-IPI per DLBCL

IPI		aa-IPI	
Risk group	IPI factors	Risk group	IPI factors
Low	0 or 1	Low	0
Low intermediate	2	Low intermediate	1
High intermediate	3	High intermediate	2
High	4 or 5	High	3
IPI Factors			
Older than 60 years of age (not used for aa-IPI)			
Disease stage III/IV			
Lactate dehydrogenase level elevated			
ECOG performance score ≥ 2			
Extranodal disease > 1 site (not used for aa-IPI)			

Tabella 8. Algoritmo terapeutico dei DLBCL linfonodali

Newly diagnosed DLBCL	Stage I-II con aalPI Low (0) no bulky (≤ 7 cm) *Low (0) with bulky §DH/TH o High grade NOS				Stage III-IV o I-II con aalPI Low-intermediate (1) High-intermediate (2) High (3) ^HR CNS relapse §DH/TH o High grade NOS			
	≤ 60 aa		> 60 aa		< 60 aa		> 60 aa	
	Fit	Unfit/cardiac dysfunction	> 80 aa/frail		Fit	Unfit/cardiac dysfunction	> 80 aa/frail	
1st line	R-CHOP21x4 + Rx2 [I, A] *IFRT (RC: 30-36Gy; RP: 40-50 Gy) [II, B] §R-Magrath (RCODOXMx3) [III, B]	R-CHOP21x4 + Rx2 [I, A] *IFRT (RC: 30-36Gy; RP: 40-50 Gy) [II, B]	R-COMP21x4 + Rx2 [II, B]	R-miniCOMP21x4 + Rx2 [III, C]	R-CHOP21x6 + Rx2 [I, A] POLA-R-CHP + Rx2 (IPI 3-5) [I, A] ^R-CHOP21x6 + Rx2 + MTXx2 + 4 TIT [IV, C] §R-DA-EPOCH o R-HYPERCVAD o R-Magrath (RCODOXM/RIVACx2) [III, B]	R-CHOP21x6 + Rx2 [I, A] POLA-R-CHP + Rx2 (IPI 3-5) [I, A] §R-HYPERCVAD con dosi aggiustate all'età [III, B]	R-COMP21x6 + Rx2 [II, B] POLA-R-CHP + Rx2 (IPI 3-5) [I, A]	R-miniCOMP21x6 + Rx2 [III, C]
Relapsed/ Refractory DLBCL	$< 65-75$ aa (candidabile a trapianto o CAR-T)				$> 65-75$ aa (non candidabile a trapianto o CAR-T)			
2nd line	CAR-T AXI-CEL (refrattarietà o ricaduta < 12 mesi in ≤ 75 anni) [I, A] R-DHAP(DHAOX)21x3 o R-IEV21x3 o R-ICEx3 + ASCT (ricaduta > 12 mesi in $\leq 65-70$ anni) [I, A] R-GEMOX (ricaduta > 12 mesi in ≤ 75 anni $> 65-70$ anni non candidabile ad ASCT ma candidabile a CAR-T) [III, A]				Polatuzumab vedotin-Bendamustina-R [III, A] Tafasitamab-Lenalidomide [III, A] R-GEMOX [III, A]			
3rd line	CAR-T TISA-CEL o AXI-CEL o LISO-CEL (≤ 75 anni) [III, A] BiTE EPCORITAMAB o GLOFITAMAB (se CAR-T in 2nd line) [III, A] ADC LONCASTUXIMAB (valutata la persistenza di espressione del CD19 se CAR-T in 2nd line) [III, A]				BiTE EPCORITAMAB o GLOFITAMAB [III, A] ADC LONCASTUXIMAB (valutata la persistenza di espressione del CD19 se TAFALENA in 2nd line) [III, A] Tafasitamab-Lenalidomide [III, A]			

4th line	BiTE EPCORITAMAB o GLOFITAMAB (se CAR-T in 3rd line) [III, A] ADC LONCASTUXIMAB (valutata la persistenza di espressione del CD19 se CAR-T in 3rd line) [III, A] (HLA) R-IEV21x3 o R-DHAP(DHAOX)21x3 + ALLO (in casi selezionati se CAR-T in 2nd line e BiTE in 3rd line) [IV, C]	BiTE EPCORITAMAB o GLOFITAMAB [III, A] ADC LONCASTUXIMAB (valutata la persistenza di espressione del CD19 se TFA- LENA in 3rd line) [III, A]
----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

aaIPI: Stage III-IV, LDH > v.n., ECOG PS 2-4. Low risk=0, Low-intermediate risk=1, High-intermediate risk=2, High risk=3

§DH/TH: double hit / triple hit (FISH): MYC + BCL2 e/o BCL6

§High grade NOS (B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL)

^HR CNS relapse: vedi tabella 9

Tabella 9. Modello prognostico per valutare il rischio di malattia al SNC

CNS risk score		
Età >60 anni	Basso rischio	0-1
LDH >v.n.	Rischio intermedio	2-3
PS >1	Alto rischio	4-6 o coinvolgimento renale o surrenalico
Stadio III o IV		
Coinvolgimento extranodale >1 sito		
Coinvolgimento renale o surrenalico		
Indicazioni aggiuntive per la profilassi del SNC indipendentemente dall'alto CNS risk score		
Linfoma testicolare High-grade B-cell lymphomas con traslocazione di MYC e BCL2 e/o BCL6 Primary cutaneous DLBCL, leg type Stadio IE della mammella		

Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016; 34: 3150-3156.

Tabella 10. PET 5-point scale (Deauville criteria)

1	No uptake
2	Uptake ≤ mediastinum
3	Uptake > mediastinum but ≤ 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.bcsghguidelines.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.ehaweb.org/eha-partners/collaborations/national-societies/listing-of-national-societies/	EHA list of European Societies

DIREZIONE MEDICA IFO

ANALISI FMECA PDTA LINFOMA NON HODGKIN (LNH) DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) NODALE

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	54
8. BIBLIOGRAFIA	55



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).

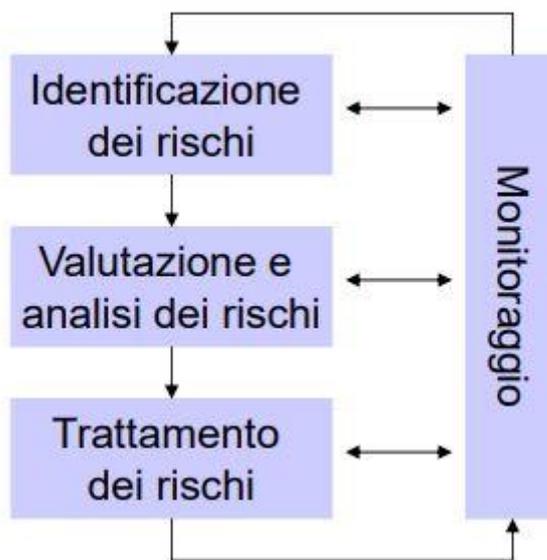


Figura 1. Processo di Gestione del Rischio Clinico, Prof. Alberto Fiore.



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 rilevabilità 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	Molto probabile	Possibile	Rara	Improbabile
	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 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 (LNH) diffuso a grandi cellule B (DLBCL) nodale, 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 DLBCL; 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 DLBCL.

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 LNH DLBCL.

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 ristadiamento [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 5 anni	≥80% ≥60%	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 Macrofasi individuate, si è proceduto all'elaborazione dell'analisi FMEA.

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



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



ANALISI	1	Attività del processo	1.C somministrazione del consenso informato	
	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



		1	Attività del processo	1.E richiesta di indagini diagnostiche
		NALISI	2	Failure Mode
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)	4.a (2)	4.a (3)	4.a (4)
ANALISI	2	Failure Mode	errata prescrizione	errato controllo e allestimento terapia	errore durante infusione chemioimmunoterapia	problematiche nell'esecuzione dei controlli intermedi.
	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
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 proseguito programma.



1		5.A Esami diagnostici						
Attività del processo								
ANALISI	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 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 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	Azione	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, formazioni e degli operatori, audit, ecc...)	Instaurare un sistema di verifica che consenta di mantenere nel tempo le condizioni di sicurezza preventiva	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, formazioni e degli operatori, audit, ecc...)	Predisporre strumenti di controllo su base campionaria per accertare assenza di derive (controlli casuali, formazioni e 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 Responsabile Qualità Ematologia	Responsabile PDTA e responsabile 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 medicoematologo
	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



	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 DLBCL

ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'					
					G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR		
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	2	4	8
		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	2	1	4	8
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	2	3	1	6
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	4	2	1	8
		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	4	2	1	8
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)	4	2	5	40
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)	2	1	1	2



ATTIVITÀ	FAILURE MODE		EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'				
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR	
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 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	2	3	1	6
		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	1	2	1	2
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	3	3	1	9
		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	3	2	1	6
		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	3	2	1	6
		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	2	3	1	6
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)	4	2	5	40



ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICA'					
					G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR		
3A	Stadiazione	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	2	3	1	6
		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	3	2	18
		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	2	3	1	6
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	4	1	3	12
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	4	2	5	40



ATTIVITÀ	FAILURE MODE		EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'				
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR	
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	1	3	12
		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	1	1	4
		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	1	1	4
		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 preventivate - Verifica delle cartelle cliniche in sede di analisi PDTA	2	1	1	2
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)	5	1	1	5
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)	5	1	1	5



ATTIVITÀ	FAILURE MODE	EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'					
					G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR		
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 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	3	1	6
		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	2	1	1	2
		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	3	3	1	9
		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	3	2	1	6
		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	3	2	1	6
		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	2	3	1	6
5B	Risposta al trattamento	5.b(1)	Errore comunicazione prosiegua 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	4	2	5	40



ATTIVITÀ	FAILURE MODE		EFFETTI	CAUSE	MISURE DI CONTROLLO	STATO ATTUALE					AZIONI CORRETTIVE	REVISIONE CRITICITA'				
						G	P	R	LdR	IPR		G	P	R	IPR	
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	2	1	1	2
		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 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	2	3	1	6
		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	2	1	4	8
		6.a(4)	Il paziente non esegue correttamente la preparazione agli esami	Ritardo per rinvio esame/ Evento avverso durante la preparazione agli esami 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	3	3	1	9
		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	3	2	1	6
		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	3	2	1	6
		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	2	3	1	6

6. CONCLUSIONI

L'analisi dimostra che permane 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 e dalla revisione delle criticità rimane in atto un piano di miglioramento:

1) 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 e dalla successiva revisione delle criticità 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 *caregiver* durante gli stessi e prevedere una obbligatorietà di addestramento degli operatori sanitari alla comunicazione. Infine, si evidenzia come dall'analisi dei dati della UOSD QuARC per l'anno 2023 non sono stati registrati near misses e/o eventi avversi nella UOSD di Ematologia.



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 DLBCL - 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%	97%	Progetto.ema
Attrattività della UO	2. Provenienza geografica di nuove dx extra Roma e Provincia	≥40%	36%	Progetto.ema
	3. Numero di nuovi pazienti presi in carico l'anno	≥15	32 (2023)	Registro nuove dx xls
Efficienza del percorso diagnostico	4. Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento ≤35 giorni	≥80%	77% (≤38 giorni: 81%)	Progetto.ema
Efficienza del percorso di ri-stadiazione	5. Tempo dalla fine della tx alla valutazione della risposta ≤90 giorni	≥80%	84%	Progetto.ema
Attendibilità dei dati	6. Missing data	<5%	1,9%	Progetto.ema
Efficacia tx	7. ORR dopo 1° linea	≥80%	85%	Progetto.ema
	8. OS a 5 anni	≥60%	67%	Progetto.ema

	N (%)
N° di pazienti	426
Sesso	213 (50)
Maschi	213 (50)
Femmine	
Età alla diagnosi	
1 quartile	55 anni
Mediana	66 anni
3 quartile	75 anni
Min;max	15-95 anni

Sede	N	% cumulata
DH-Day Hospital	144	33,8%
Ambulatorio	271	97,4%
Reparto	8	99,3%
Assenza Dato	3	100%

Dx nel setting assistenziale di DH/Amb >95% **Target raggiunto**

Provenienza	N	% cumulata
Estero	7	1,6%
Fuori Regione	88	22,3%
Lazio	59	36,2%
Roma e Prov	269	99,3%
Assenza Dato	3	100%

Provenienza geografica di nuove dx extra Roma e Provincia >40% **Target non raggiunto**

Risposta sui valutabili	N (%)
CR	254 (67%)
RP	69 (18%)
SD	7 (2%)
PD	49 (13%)

ORR= $254+69/380$ (valutabili)= $323/379=85.2\%$

ORR dopo la 1° linea >80% **Target raggiunto**

Pazienti valutabili per risposta: 379/427 (88.8%)

Assenza dato: 47/427 (11.2%)

Di questi 47:

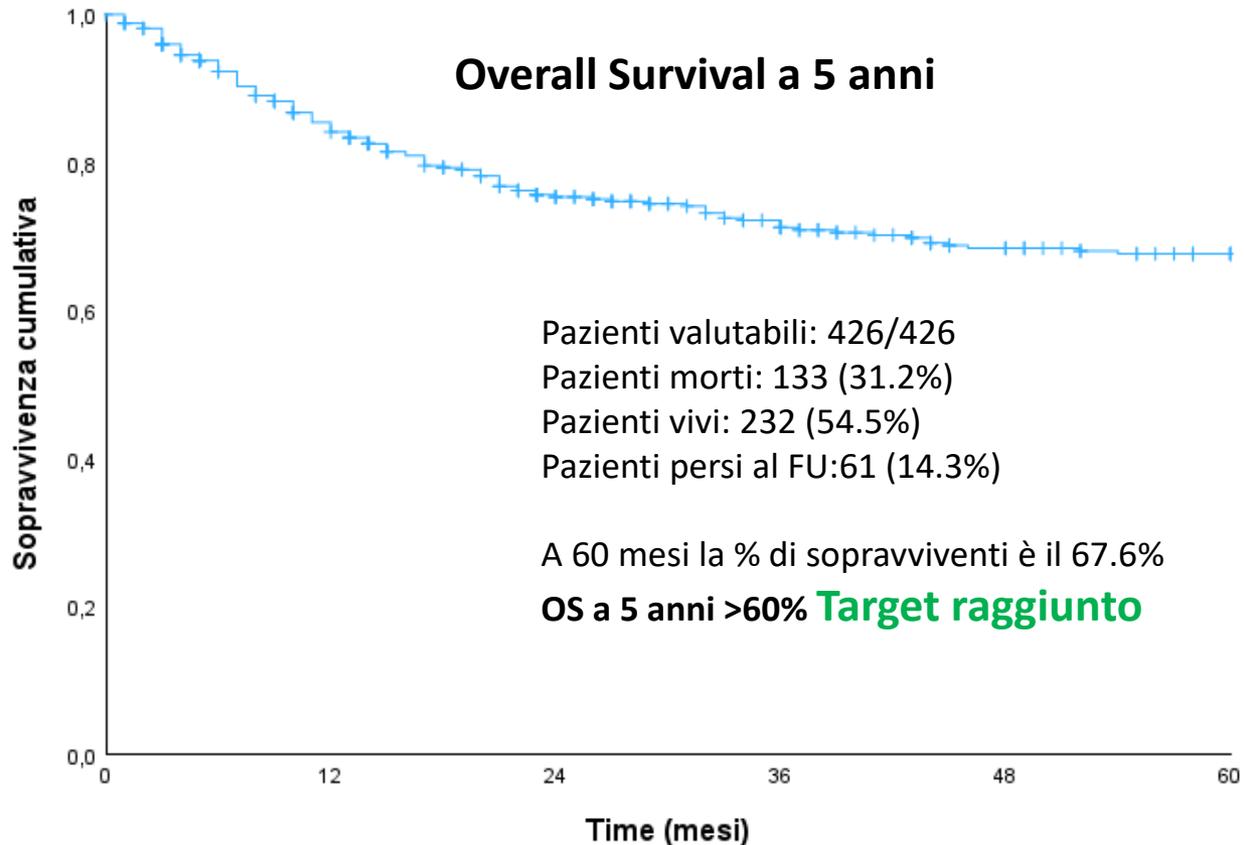
43 hanno dei missing coerenti:

15 sono ancora in corso di terapia ad oggi

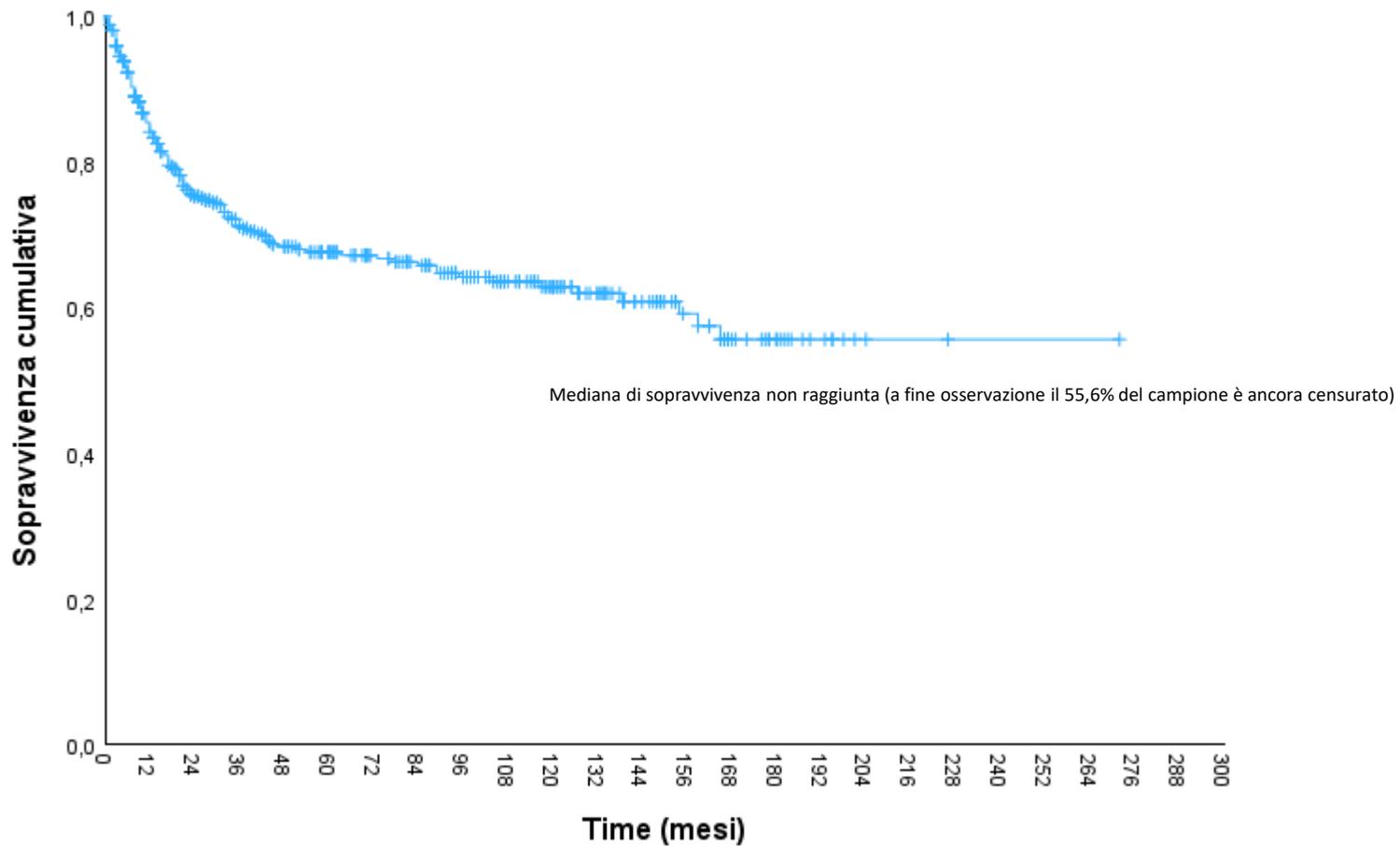
23 morti durante la terapia

5 nessuna terapia da protocollo

4 (0.9) missing reali (persi al FU)



Overall Survival (proiezione a 25 anni)



Indicatori di performance – 21/03/2024 PDTA DLBCL

Report elaborato da:
Dr.ssa Irene Terrenato
UOSD CTC –Biostatistica e Bioinformatica

	N (%)
N° di pazienti	426
Sesso	
Maschi	213 (50.0%)
Femmine	213 (50.0%)
Età alla diagnosi (1 missing (0,3%))	
1 quartile	55
Mediana	66
3 quartile	75
Min;max	15-95

Commento: nessun dato mancante per le variabili sesso ed età

1) Diagnosi nel setting assistenziale ambulatorio/DH >95%

Sede	N (%)	% cumulata
DH-Day Hospital	144	33.8
Ambulatorio	271	97.4
Reparto	8	99.3
Assenza Dato	3	100

Commento: target raggiunto

2) Provenienza geografica delle nuove diagnosi extra Roma e Provincia >40%

Provenienza	N (%)	% cumulata
Esteri	7	1.6
Fuori Regione	88	22.3
Lazio	59	36.2
Roma e Prov	269	99.3
Assenza Dato	3	100

Commento: target non raggiunto

3) Tempo dalla prima visita ematologica all'inizio del trattamento entro i 35 gg

Pazienti valutabili: 422/427 (98.9%)

Assenza dato reale: 1/427 (0.2%)

Assenza dato coerente (pazienti che non hanno fatto terapia da protocollo): 4/427 (0.9%)

Inizio trattamento entro i 35 giorni il 77.0% dei pazienti

Inizio trattamento entro i 38 giorni il 81.0% dei pazienti

Commento: target non raggiunto a 35 gg ma a 38 come lo scorso anno

4) Tempo dalla fine della terapia alla valutazione della risposta <90gg

Pazienti valutabili: 384/426

Assenza dato: 42/426 (9.9%)

L'84,1% dei pazienti ha una risposta entro i 90 giorni

Commento: dato sovrapponibile allo scorso anno

5) Missing data <5%

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%

- 418/426 (98.1%) pazienti hanno 0 missing reali nei campi di interesse

- 6/426 (1.4%) pazienti hanno 1 missing reale nei campi di interesse

- 2/426 (0.5%) hanno 2 missing reali nei campi di interesse

Totale pazienti con missing reali: 8/426=1.9%

Commento:target raggiunto

6) ORR dopo la I linea >80%

Pazienti valutabili per risposta: 379/427 (88.8%)

Assenza dato: 47/427 (11.2%)

Di questi 47:

43 hanno dei missing coerenti:

15 sono ancora in corso di terapia ad oggi

23 morti durante la terapia

5 nessuna terapia da protocollo

4 (0.9) missing reali (persi al FU)



IFO

ISTITUTO REGINA ELENA

UO EMATOLOGIA

Risposta sui valutabili	N (%)
CR	254 (66.9%)
RP	69 (18.4%)
SD	7 (1.8%)
PD	49 (12.9%)

ORR= 254+69/380 (valutabili)= 323/379=85.2%

Commento: target raggiunto: dato sovrapponibile (-0.1%) allo scorso anno

7) OS a 5 anni >60%

Pazienti valutabili: 426/426

Pazienti morti: 133 (31.2%)

Pazienti vivi: 232 (54.5%)

pazienti persi al FU:61 (14.3%)

A 60 mesi la % di sopravvivenenti è il 67.6% (-0.8%)

Tempo mediano alla morte non calcolabile poiché a fine osservazione oltre il 50% del campione (55.6%) risulta ancora censurato (vivo o perso al FU)

Commento: target raggiunto



IFO

ISTITUTO REGINA ELENA

UO EMATOLOGIA

