

Adriano Marcolongo, Glauco Cristofaro, Aldo Mariotto, Maurizio Mascarin, Fabio Puglisi

Obiettivi formativi

Questo capitolo, attraverso una trattazione basata sull'evidenza scientifica, mira a promuovere la conoscenza sui rischi associati all'oncologia clinica con un focus particolare sulle attività di chemioterapia e radioterapia. Di seguito l'elenco degli argomenti trattati:

- Analisi del contesto epidemiologico e culturale al fine di comprendere meglio le peculiarità dell'oncologia, disciplina medica nella quale il rischio è strettamente correlato alla pratica clinica quotidiana e al tipo di intervento effettuato.
- Epidemiologia degli eventi avversi descritti in base alla loro frequenza e in una prospettiva di salute pubblica.

A. Marcolongo
Direttore Generale Azienda ospedaliero-universitaria
Sant'Andrea
Sapienza Università di Roma
email: amarcolongo@ospedalesantandrea.it

A. Mariotto
Direttore sanitario Azienda ULSS 6 Euganea, Regione Veneto
email: aldo.mariotto@auls6.veneto.it

G. Cristofaro
UO Oftalmologia, AOU Careggi, Firenze

M. Mascarin
SSD Oncologia del Giovane e Radioterapia Pediatrica
IRCCS Centro di Riferimento Oncologico CRO,
Aviano, PN
e-mail: mascarin@cro.it

F. Puglisi
Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica
e Prevenzione Oncologica
Dipartimento di Oncologia Medica
Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS
33081 Aviano (PN)
Dipartimento Area Medica
Università degli Studi di Udine
e-mail: fabio.puglisi@uniud.it

- Considerazioni sul tema centrale della moderna organizzazione sanitaria in relazione ai volumi di attività, limitatamente all'ambito chirurgico, e alla qualità dei servizi.
- Approfondimenti riguardo alle pratiche di sicurezza di dimostrata efficacia e alle strategie per implementarle.

18.1 Introduzione

Gli sviluppi della scienza e della tecnologia, parallelamente alla migliore organizzazione dei sistemi sanitari, hanno prodotto notevoli progressi in oncologia, sia in ambito diagnostico che terapeutico-assistenziale e di riabilitazione. Tuttavia, quando si affronta il tema della valutazione e gestione del rischio clinico, i nuovi scenari sollevano nuovi quesiti, legati all'incidenza crescente della malattia, alla richiesta di una specializzazione nelle cure sempre più marcata, all'elevata attenzione mediatica, e alla crescente competenza in materia sanitaria di pazienti e relative associazioni. Di seguito sono riassunte le diverse modalità e strategie terapeutiche adottate con intento sia curativo che palliativo:

- Chirurgia oncologica
- Oncologia medica
- Chemioterapia
- Terapia endocrina
- Immunoterapia

- Terapia genica
- Terapia cellulare
- Radioterapia
- Radioterapia a fasci esterni
- Brachiterapia
- Radioterapia intraoperatoria (IORT)
- Terapia radiometabolica

Ciascuno dei diversi approcci impiegati per il trattamento di pazienti oncologici è gravato da rischi ed effetti collaterali potenziali da rapportare agli obiettivi attesi in termini di beneficio.

Il presente capitolo tratterà le cause degli effetti collaterali o degli errori associati ai trattamenti, focalizzandosi sulle diverse strategie e scelte organizzative volte a minimizzarne il rischio di insorgenza e a ridurne le conseguenze negative che, sebbene siano spesso percepite come trascurabili, in alcuni casi possono esitare in danni molto gravi.

18.2 Il contesto epidemiologico

Il danno tissutale è una conseguenza inevitabile sia della radioterapia che della chemioterapia, dal momento che entrambi gli approcci terapeutici agiscono interferendo con i meccanismi di duplicazione delle cellule tumorali ma, al contempo, non sono sufficientemente selettivi e finiscono per coinvolgere anche le cellule normali.

La radioterapia, in particolare, utilizza le radiazioni ionizzanti che devono attraversare i tessuti sani per raggiungere la sede del tumore e, sebbene nuove tecnologie siano state sviluppate per garantire una maggiore precisione sui bersagli da trattare, i tessuti circostanti non possono essere

ancora del tutto risparmiati perché le radiazioni devono arrivare anche nelle aree strettamente limitrofe alla neoplasia dove potrebbero esserci dei microfocolai di invasione tumorale.

La chemioterapia, a sua volta, essendo un trattamento farmacologico sistemico, esercita i suoi effetti su tutto l'organismo. Pertanto, è difficile esporre le cellule tumorali a dosi adeguate senza danneggiare i tessuti sani. La valutazione del bilancio beneficio/danno, nel concetto di puntare alla maggiore efficacia terapeutica possibile e di limitare al minimo i rischi di effetti collaterali, è imprescindibile nel processo decisionale in oncologia clinica. A tal proposito, si noti come il compromesso di accettare maggiore tossicità dalle cure oncologiche sia più diffuso rispetto a quanto avviene in altri contesti della medicina.

Gli eventi avversi associati alla radioterapia e alla chemioterapia sono definiti acuti o a breve termine se occorrono durante o subito dopo il trattamento e, usualmente, durano da pochi giorni a un paio di settimane. Gli eventi avversi a lungo termine o cronici, più comuni con la radioterapia che con la chemioterapia, di solito si verificano al termine del trattamento, anche a distanza di diversi anni. Tali effetti, per lo più irreversibili, possono determinare gravi conseguenze in termini di morbosità e, pertanto, sono motivo di denunce e azioni legali [1].

Circa un terzo delle persone può sviluppare una patologia tumorale nel corso della vita. Oggi, intorno al 40% dei tumori può essere curato con successo, avendo la guarigione come obiettivo principale. Inoltre, una per-

centuale significativa di pazienti, pur non ottenendo una remissione clinica completa, può mantenere la malattia sotto controllo per lunghi periodi di tempo.

A spiegare il drammatico aumento del numero di contenziosi legali a cui si è assistito negli ultimi anni vi sono, da un lato, l'elevata mortalità associata alla malattia tumorale e i tassi di tossicità indotta dai trattamenti e, dall'altro, le maggiori aspettative dei cittadini nei confronti dei servizi sanitari. Questa nuova prospettiva è stata favorita dalla maggiore disponibilità di risorse culturali e da una crescente consapevolezza dei propri diritti grazie al progresso democratico. Le principali aree di rischio in oncologia clinica includono diagnosi errate con conseguenze terapeutiche dannose per il paziente (trattamenti antitumorali somministrati in assenza di una specifica diagnosi di tumore o di una recidiva di malattia; scelte terapeutiche non ottimali rispetto al tipo di tumore), errori nella preparazione/somministrazione dei farmaci e nella gestione della tossicità, negligenza [1]. A queste si possono aggiungere altre due categorie: ritardo nell'avvio dei trattamenti e rischi di sovradiagnosi (ad es. l'uso inappropriato di test di laboratorio quali il PSA per la patologia prostatica).

L'oncologia si differenzia dalle altre branche della medicina soprattutto per il ruolo centrale di infermieri e tecnici appositamente addestrati nella somministrazione di terapie complesse. La radioterapia, si avvale poi dei fisici medici, figure professionali ad elevata specializzazione chiamate ad effettuare controlli di qualità sistema-

tici sulle prestazioni degli acceleratori lineari e a realizzare i piani di trattamento radiante. Inoltre, i modelli gestionali-organizzativi in oncologia, caratterizzati da una compagine multidisciplinare e multiprofessionale, seguono specifici protocolli decisionali di comportamento clinico.

18.3 Epidemiologia degli eventi avversi

Gli eventi avversi più frequenti delle terapie antitumorali sono quelli relativi alla tossicità. In generale, i trattamenti con intento radicale, anche se condotti correttamente ed in conformità con le indicazioni cliniche, possono essere causa di eventi avversi moderatamente gravi e, in piccola percentuale, molto gravi.

Gli studi che hanno analizzato l'epidemiologia degli eventi avversi riguardano principalmente la chemioterapia.

In una coorte di 449 pazienti trattati con chemioterapia per carcinoma mammario, polmonare o coloretale e monitorati per un tempo medio di 6 mesi, l'86% ha riportato almeno un evento avverso durante il periodo di studio e il 27% una tossicità di grado 4, per lo più fatigue o dispnea. Gli eventi avversi più frequenti sono stati la fatigue (85%), la diarrea (74%) e la stipsi (74%). In termini di prevalenza e incidenza degli effetti collaterali non sono emerse differenze significative tra i diversi tipi di tumore mentre l'età avanzata è risultato l'unico fattore demografico significativamente associato al rischio di tossicità [2].

In un altro studio di coorte, pazienti in trattamento con farmaci antitumorali sono stati seguiti per 2 anni.

Complessivamente, sono stati segnalati 591 casi di eventi avversi, per un tasso di incidenza del 58.6%. La quota prevalente di eventi avversi è stata registrata nel sesso femminile (il 73% della coorte). Dei pazienti che hanno sperimentato tossicità, il 50.2% ha richiesto un trattamento specifico, e il quadro clinico è stato giudicato grave, moderato o imprevedibile, rispettivamente nel 12.9%, nell'87% e nel 51% dei casi [3].

Un ulteriore studio è stato condotto su 458 pazienti oncologici seguiti per 8 mesi ha analizzato le necessità di ricovero. Nello specifico, il 13% dei ricoveri non programmati è stato causato da un evento farmacologico, il 13% da una reazione avversa al farmaco e il 2% da una interazione maggiore tra farmaci diversi. In conclusione, fra i pazienti oncologici, un ricovero ospedaliero non programmato su dieci è stato causato da un evento farmacologico [4].

Si stima che tra la metà e i due terzi dei pazienti con nuova diagnosi di tumore riceva un programma terapeutico che include la radioterapia, nel settantacinque per cento dei casi con intento curativo. Gli effetti collaterali associati alla radioterapia sono descritti di seguito.

La depressione coinvolge tra lo 0% e il 60% dei pazienti oncologici, con prevalenza variabile in base ai criteri, alla metodologia e alla popolazione dei diversi studi. La depressione è associata in particolare ai tumori dell'oro-faringe, del polmone, della mammella, dell'encefalo e del pancreas, ma raramente ai tumori ginecologici e del colon-retto. In considerazione della possibile sovrapposizione

di concause, quali le patologie concomitanti o la somministrazione di chemioterapia nell'ambito di regimi integrati, è spesso difficile valutare gli effetti diretti dell'una o dell'altra modalità terapeutica sui vari sintomi collaterali.

I pazienti spesso indicano la fatigue come l'effetto avverso più fastidioso della radioterapia, più di quanto considerino il dolore, la nausea e il vomito. La fatigue indotta dalla radioterapia si verifica in modo acuto o cronico, rispettivamente nell'80% e nel 30% dei pazienti. Per questo motivo, è opportuna una valutazione del sintomo a intervalli regolari.

La dermatite causata dalle radiazioni è un comune evento avverso della radioterapia, che spesso complica il trattamento dei tumori mammari, prostatici, perineali, e del distretto cervico-facciale. Definire la reale portata del fenomeno è difficile dal momento che l'evidenza scientifica disponibile è contraddittoria e legata a fattori quali la dose complessiva, il tipo di frazionamento ed i volumi di irradiazione. Le manifestazioni precoci includono eruzione cutanea ed esfoliazione secca e umida, mentre gli eventi tardivi annoverano alterazioni della pigmentazione, teleangectasie, perdita di capelli, atrofia e ulcerazioni.

Eventi cardiovascolari indotti dalla radioterapia sono riportati principalmente in pazienti con linfoma di Hodgkin e, sebbene in misura minore, in pazienti con carcinoma mammario e polmonare. Si stima che il rischio relativo dopo un trattamento radiante sul mediastino vari tra il 2.2% e il 7.2% in pazienti con linfoma di

Hodgkin e tra l'1% e il 2.2% in pazienti con carcinoma della mammella sinistra.

Effetti a livello polmonare, come la polmonite da raggi, sono riportati nel 5.15% dei pazienti sottoposti a radiazioni per tumori del mediastino, della mammella e del polmone. Il rischio è direttamente correlato al volume del polmone irradiato, all'intensità di radiazioni e alla somministrazione concomitante di chemioterapia.

La tossicità alle ghiandole salivari è comune in pazienti trattati con radioterapia per tumori del distretto cervico-facciale, soprattutto in caso di chemioterapia concomitante. Anche l'esofagite è un effetto collaterale precoce e comune, con una frequenza che aumenta in funzione della dose di radiazioni e in presenza di chemioterapia concomitante. L'enterite acuta dopo la radioterapia è di solito un processo autolimitante gestito mediante correzione della dieta e somministrazione di farmaci antidiarroici. Di solito, i sintomi iniziano 3 mesi dopo la fine della radioterapia e possono durare a lungo. Un altro sintomo frequente è il vomito indotto dalla radioterapia. I principali fattori di rischio includono il completamento della chemioterapia prima di un trattamento radiante della parte superiore dell'addome e una maggiore estensione delle zone irradiate. I pazienti che ricevono trattamenti total-body sono a rischio più elevato. Un'infezione acuta della vescica, inclusa la grave cistite emorragica, è un evento meno comunemente associato alla radioterapia, e il rischio aumenta in caso di chemioterapia concomitante.

Le disfunzioni sessuali, inclusa l'im-

potenza, sono comuni dopo radioterapia per i tumori della prostata e, in misura minore, del colon-retto. Interessano principalmente i pazienti più anziani, nei quali è più frequente la diagnosi di carcinoma prostatico. La disfunzione erettile è più comune con la brachiterapia e con radioterapia esterna. Tra le donne, le disfunzioni sessuali sono più comuni dopo la radioterapia per i carcinomi della cervice uterina e dell'endometrio. Gli eventi avversi includono riduzione del desiderio sessuale, secchezza vaginale e insoddisfazione sessuale.

18.4 Errori farmacologici nella pratica oncologica

La pubblicazione del rapporto "Errare è umano" dall'Istituto di Medicina di Washington (IOM) nel 1999 ha portato ad un radicale cambiamento nelle organizzazioni sanitarie per quanto riguarda la comprensione del fenomeno dell'errore medico. In oncologia, l'attuale definizione di errore terapeutico, ovvero qualsiasi "evento prevenibile che può causare o portare verso l'uso improprio di farmaci, o danni al paziente, mentre il farmaco è sotto il controllo del professionista sanitario, del paziente o del consumatore", è fornito dal National Coordinating Council for Medical Error Reporting and Prevention. Una recente revisione della letteratura dal 1980 al 2017 ha mostrato che gli errori medici nella chemioterapia si verificano con una frequenza compresa tra 1 e 4 casi per 1000 prescrizioni, riguardando almeno tra l'1% e il 3% dei pazienti e potendo verificarsi in tutte le fasi del processo di cura [5]. La definizione di errore terapeutico si

applica a tutte le aree della medicina, ma può avere implicazioni diverse a seconda della complessità della disciplina e dell'entità del potenziale danno che può essere causato.

L'oncologia medica sta attraversando una fase rivoluzionaria sia nel campo diagnostico che in quello terapeutico. Parallelamente, la mole dei dati scientifici in costante aumento rende il sistema sempre più complesso e costituisce una sfida per i professionisti sanitari [6]. Per esempio, in oncologia e in onco-ematologia, si assiste alla definizione di circa una nuova indicazione terapeutica a settimana, rendendo difficile per l'oncologo medico generale tenere il passo.

In oncologia, diversi fattori possono esporre i pazienti ad un aumentato rischio di eventi avversi gravi [5]. La maggiore vulnerabilità dei malati oncologici può essere dovuta alla fragilità indotta dalla malattia stessa, alla strettezza dell'indice terapeutico di molti agenti antitumorali o all'utilizzo di terapie innovative i cui potenziali effetti collaterali e la loro gestione non sono ancora del tutto noti. Inoltre, le cure oncologiche sono spesso fornite da gruppi interprofessionali che hanno bisogno di essere perfettamente in sintonia sul piano della comunicazione [7].

È abbastanza sorprendente, sebbene gli oncologi prestino un'attenzione elevata alle tossicità correlate al trattamento di agenti antitumorali, come l'oncologia sia in ritardo rispetto ad altre aree della medicina nella valutazione e nella comprensione della natura degli errori terapeutici e della portata dei loro effetti. Pochi studi, infatti, hanno analizzato l'incidenza e

le conseguenze degli errori terapeutici in oncologia [5, 8].

Nel dicembre del 1994 accadde una tragedia che ha acceso i riflettori sulla necessità di lavorare in un modo sistematico per garantire e rafforzare le misure di sicurezza nella somministrazione delle terapie antitumorali. L'incidente, avvenuto al Dana-Farber Cancer Institute di Boston, ospedale universitario di Harvard e prestigiosa istituzione statunitense, ha causato la morte di una giovane giornalista, Betsy A. Lehman, deceduta per una overdose di chemioterapia somministrata per un carcinoma mammario. Un evento simile si è verificato a due giorni di distanza causando un danno cardiaco permanente ad un paziente curato dallo stesso team di medici. Entrambi i pazienti erano stati trattati con un trapianto autologo di cellule staminali, nel contesto di un protocollo sperimentale che includeva alte dosi di ciclofosfamide. Tuttavia, a causa di un'errata interpretazione del protocollo di studio e del dosaggio di farmaco, hanno ricevuto circa quattro volte la dose prevista. L'errore non era stato rilevato da altri medici, infermieri e farmacisti, compresi alcuni membri esperti del team. Ulteriore attenzione all'importanza della somministrazione e gestione sicura della chemioterapia è stata portata dopo il verificarsi di un altro evento letale, occorso nel dicembre del 2015, due decenni dopo la morte di Betsy Leman. Un uomo di 49 anni moriva nuovamente a causa di una overdose non intenzionale di chemioterapia, sollecitando un'azione proattiva per implementare pratiche e principi di sicurezza finalizzati a prevenire i

danni ai pazienti. La maggiore consapevolezza e sensibilità nei confronti del rischio di errori associati ai trattamenti antitumorali e, in particolare, alla chemioterapia, ha portato l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e la Oncology Nursing Society (ONS) a definire misure standard per ridurre al minimo i rischi correlati al trattamento.

La versione più aggiornata degli standard è stata pubblicata nel 2016 e si è focalizzata su quattro punti principali [9]:

- L'ambiente e le procedure di routine.
- La pianificazione del trattamento e l'educazione del paziente prima dell'inizio del trattamento.
- La definizione di standard specifici per la prescrizione, la preparazione (compresa l'etichettatura) e la somministrazione del trattamento (chemioterapia).
- Il monitoraggio dell'aderenza alle indicazioni relative alla chemioterapia e della eventuale tossicità per promuovere la sicurezza sia durante il trattamento sia successivamente.

In particolare, grande attenzione è rivolta alla definizione del contesto sanitario attraverso politiche che assicurino una qualificazione professionale di rilievo per le diverse figure coinvolte nella prescrizione, preparazione e somministrazione dei trattamenti.

Particolare enfasi è posta sui programmi di formazione, sulla partecipazione dello staff clinico a corsi di pronto soccorso (basic life support), e sulle informazioni che devono essere riportate nella cartella clinica e verificate prima del trattamento (ad es. diagnosi, stadio di malattia, anamne-

si, esame obiettivo, storia di allergie, condivisione delle informazioni con il paziente e/o con il caregiver e verifica della loro comprensione, descrizione del piano di trattamento). Inoltre, devono essere disponibili documenti che standardizzano il processo per ottenere il consenso al trattamento e una prova valida che ne attesti la corretta acquisizione. I pazienti devono essere sufficientemente informati sul piano di cura, sui potenziali effetti collaterali, sulle modalità per prevenire o trattare eventuali eventi avversi, sulla gestione dei farmaci a domicilio, sul follow-up, e sulle procedure di monitoraggio in corso di terapia. Inoltre, ai pazienti devono essere fornite le informazioni per avere un contatto in caso di necessità.

Per quanto riguarda le prescrizioni terapeutiche, si raccomanda che siano firmate a mano o digitalmente. Non sono ammessi ordini verbali, con l'eccezione di quelli per il mantenimento o l'interruzione della terapia. Nuove prescrizioni o modifiche alle stesse (ad es. adeguamento delle dosi) devono essere documentate nella cartella clinica. È importante che un ordine di chemioterapia sia estremamente dettagliato e includa quanto segue: il nome del paziente, un secondo identificativo del paziente, la data della prescrizione per iscritto, l'identificativo del regime o del protocollo (nome e numero), il numero e il giorno del ciclo, l'elenco di tutti i farmaci riportando il nome completo del principio attivo, la dose (da scrivere secondo gli standard per quanto riguarda le abbreviazioni, gli zeri finali e gli zeri iniziali), il calcolo della dose, la data e la via di somministra-

zione, la presenza di allergie, eventuali trattamenti di supporto adattati ai regimi (es. premedicazioni, idratazione, fattori di crescita), indicazioni su parametri che potrebbero richiedere la sospensione del trattamento o modifiche della dose (ad es. esami di laboratorio, stato clinico del paziente), la sequenza nella somministrazione dei farmaci e la velocità di somministrazione. Raccomandazioni speciali devono essere fornite per prescrizioni di chemioterapia orale.

Gli standard includono anche requisiti per la preparazione della chemioterapia che deve essere affidata a farmacisti abilitati, tecnici, medici o infermieri con specifiche competenze acquisite a seguito di formazione specifica e corsi di addestramento. Prima della preparazione, una seconda persona ha il compito di verificare autonomamente gli identificativi del paziente, il nome del farmaco, la dose, la via di somministrazione, la velocità di somministrazione, il calcolo della dose, il ciclo di trattamento e il giorno del ciclo.

Al momento della preparazione, uno dei due operatori deve verificare il/i flacone/i del farmaco, la concentrazione, il volume o il peso del farmaco, il tipo di diluente e il relativo volume, il tipo di liquido di somministrazione, il volume e le flebo. Prima di ogni somministrazione di chemioterapia, almeno due professionisti devono verificare otto elementi essenziali: il nome del farmaco, la dose del farmaco, il volume di infusione, la velocità di somministrazione, la via di somministrazione, le date di scadenza, l'integrità fisica dei farmaci, la velocità impostata sulla pompa di

infusione. I farmaci chemioterapici e idealmente qualsiasi farmaco antitumorale—devono essere etichettati immediatamente dopo la preparazione, e devono includere i seguenti dettagli [10]: nome del paziente, un secondo identificativo del paziente, nome completo del principio attivo, dose del farmaco, via di somministrazione del farmaco, volume totale necessario per somministrare il farmaco, data di somministrazione del farmaco, date di scadenza e/o tempi, sequenza di somministrazione dei farmaci e numero totale di prodotti da somministrare quando il farmaco viene fornito in dosi frazionate (ad es. uno di cinque, due su due) e le indicazioni sulle modalità di conservazione e manipolazione.

Prima della somministrazione, chi pratica la somministrazione del trattamento deve confermarlo con il paziente, riportando il nome del farmaco, il tempo di infusione e la via di somministrazione, e invitando a riportare qualsiasi sintomo correlato all'infusione. Almeno due persone, in presenza del paziente, devono verificare l'identità del paziente utilizzando almeno due identificatori. La documentazione della somministrazione della chemioterapia deve riportare la verifica degli otto elementi che devono essere controllati prima della somministrazione (vedi sopra).

Le procedure per gestire un eventuale stravasamento devono essere chiaramente definite e devono basarsi sulle linee guida più aggiornate. I set di antidoti devono essere accessibili tempestivamente. Dopo la somministrazione del trattamento, devono essere adottate idonee procedure per monitorare

aderenza, tossicità e possibili complicanze.

Alcuni studi hanno analizzato i diversi contesti clinici e gestionali in cui sono stati segnalati errori terapeutici e la maggior parte sono stati intercettati e corretti prima di raggiungere il paziente [11-14]. I farmacisti o gli infermieri di solito hanno rilevato errori di scrittura nelle prescrizioni e nelle informazioni cliniche e, grazie alla loro diligenza e alla prontezza nel mettere in discussione eventuali ordini poco chiari o ambigui, è stato possibile prevenire il danno al paziente. L'approccio proattivo consente al team di intercettare frequentemente gli errori prima che questi si tramutino in eventi avversi gravi. Inoltre, in tal modo, si generano cambiamenti culturali tra gli operatori sanitari con conseguente miglioramento nei processi di prescrizione dei farmaci (es. sviluppo e adozione di specifici modelli di prescrizione informatizzati e non). Al contrario, nascondere gli errori o adottare comportamenti sanzionatori rappresentano un ostacolo alla creazione di una cultura finalizzata alla sicurezza del paziente tra gli operatori sanitari. Da notare che i sistemi di segnalazione degli errori organizzati su base locale (Centro, Ospedale) hanno spesso funzionato meglio di quelli su base nazionale, con i quali è più comune incorrere in mancate segnalazioni [15, 16].

18.5 Pratiche di sicurezza e implementazione

Diverse strategie sono state proposte per ridurre il rischio di errori con agenti antitumorali o per mitigare i loro effetti o danni al paziente (Tabel-

la 18.1). Le prescrizioni terapeutiche dovrebbero far riferimento a dizionari standardizzati e continuamente aggiornati. Utilizzando la tecnologia informatica, si possono evitare errori e fraintendimenti derivanti dalla scrittura a mano.

In letteratura, ci sono alcune raccomandazioni che riguardano principalmente le modalità di prescrizione della chemioterapia. In particolare, alcune informazioni dovrebbero essere sempre presenti in ogni rapporto d'ordine, compresi i dati del paziente come nome, altezza, peso e superficie corporea e caratteristiche del trattamento quali via di somministrazione, tempistiche e dose.

Inoltre, dovrebbero essere sempre disponibili check-list specifiche che includano i parametri di sicurezza da valutare prima della prescrizione (es. moduli con informazioni su numero dei globuli bianchi, clearance della creatinina, indici di funzionalità epatica, interazioni farmacologiche).

Va riconosciuto che il computer e la tecnologia non eliminano il rischio di errori. Sebbene l'utilizzo di sistemi quali il Computerized Physician Order Entry (CPOE) e i Clinical Decision Support Systems (CDSS) possa limitare alcuni errori specifici collegati ad una prescrizione inserita erroneamente, molti avvisi possono essere ignorati o aggirati manualmente dai medici prescrittori.

Gli errori di prescrizione possono essere ridotti del 55-80% quando si adotta un sistema CPOE coadiuvato da CDSS [17]. L'introduzione dell'informatica e di sistemi informativi nella pratica clinica e nell'uso di cartelle cliniche è riportato avere

effetti positivi sulla riduzione del rischio clinico, non solo in relazione al ciclo del farmaco (es. pianificazione del trattamento, prescrizione, preparazione, somministrazione, monitoraggio) ma anche in generale per la valutazione diagnostico-terapeutica. L'importanza di documentare il verificarsi di errori è indipendente dall'entità dei danni causati al paziente. È noto come la sotto-segnalazione degli errori sia diffusa; gli errori che causano danni meno gravi spesso non vengono rilevati. Tuttavia, l'importanza di fornire informazioni

su eventi near-miss o meno gravi è sempre più riconosciuta. Basarsi sulle metriche e sulla reportistica è essenziale per il miglioramento dei processi e l'uso appropriato dei dati si rivela particolarmente utile nell'implementazione di pratiche di gestione mirate alla riduzione di rischi specifici. Gli ostacoli alla segnalazione includono una bassa consapevolezza del personale, la presenza di interfacce complesse per documentare e condividere i dati tra i professionisti, la percezione di tempo perso e di inutilità, la paura di ripercussioni in termini di misure

Aree strategiche	Esempi di intervento
Addestramento	<ul style="list-style-type: none"> · Tutti gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei malati oncologici (cioè medici, farmacisti, infermieri, tecnici) devono avere le conoscenze e le competenze necessarie per svolgere le loro funzioni. · I programmi di formazione continua devono essere rivolti a tutti i membri del personale. · Audit periodici devono essere attuati per l'accreditamento, da organismi indipendenti autorizzati.
Risorse	<ul style="list-style-type: none"> · Il personale impiegato e le risorse tecnologiche devono essere commisurati al volume di lavoro. · Deve essere evitata una eccessiva pressione sul personale dedicato all'assistenza. · L' "Information and communication technology integrated system" ovvero il sistema che integra i sistemi di elaborazione, trasformazione e trasmissione dell'informazione deve essere centrato sulla gestione dei malati oncologici e deve essere parte delle infrastrutture ospedaliere.
Procedure operative	<ul style="list-style-type: none"> · Il setting assistenziale deve disporre di procedure operative standard che comprendano strategie per prevenire gli errori. · Le procedure operative devono contenere definizioni chiare dei processi di prescrizione, revisione farmaceutica, preparazione, erogazione, somministrazione e monitoraggio della terapia antitumorale. · Le responsabilità di ciascun membro del personale devono essere chiaramente indicate in ciascuna procedura. · Il Centro Oncologico deve avere dizionari aggiornati con protocolli di trattamento basati sull'evidenza, scritti in modo chiaro e inequivocabile e accessibili a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella cura dei pazienti oncologici.

Informare il paziente	<ul style="list-style-type: none"> · Il coinvolgimento del paziente e di uno o più caregiver è incoraggiato al fine di facilitare il processo di cura. A tal fine, è fondamentale prestare attenzione alla completezza e alla chiarezza delle informazioni fornite.
Processo di prescrizione della terapia	<ul style="list-style-type: none"> · Standardizzazione degli ordini di trattamento. · L'uso di un sistema di Computerized Medical Order Entry (CPOE) integrato nelle cartelle cliniche, dotato di un Sistema di Supporto Decisionale Clinico (Clinical Decision Support System, CDSS) finalizzato a minimizzare gli errori di prescrizione (ad esempio, avvisi per il calcolo della dose, aggiustamenti in base a situazioni cliniche, allergie, tetto di dose, ecc.).
Processo di preparazione / distribuzione della terapia	<ul style="list-style-type: none"> · Il personale della farmacia deve seguire linee guida standard o protocolli relativi alla composizione, ricostituzione, diluizione, stabilità, etichettatura di ogni farmaco utilizzato nella struttura. · La terapia antitumorale deve essere preparata dal personale della farmacia sotto una cappa di sicurezza dedicata, che può essere automatizzata o meno, per un solo paziente alla volta, e per un solo farmaco alla volta. · La preparazione della terapia antitumorale deve essere completata dal personale della farmacia, in modo tale che non sia necessaria un'ulteriore preparazione/diluizione da parte del personale sanitario responsabile della somministrazione del trattamento (cioè, gli infermieri). · Un metodo standardizzato di etichettatura deve essere utilizzato per garantire una facile identificazione del paziente, del farmaco, della via di somministrazione e della dose. Le etichette devono essere stampate (non scritte a mano). · I principi attivi di miscele endovenose dei farmaci antitumorali devono essere verificati utilizzando codici a barre o un sistema simile. La fase di preparazione dei farmaci citotossici dovrebbe essere gestita centralmente all'interno della struttura ospedaliera e garantita da farmacisti e tecnici specializzati.
Modalità di somministrazione della terapia	<ul style="list-style-type: none"> · La terapia antitumorale deve essere somministrata da un infermiere qualificato. · Prima di ogni somministrazione, l'identificazione del paziente deve essere verificata dall'infermiere in presenza del paziente, utilizzando almeno due identificatori (ad es. nome-cognome e data di nascita). · Inoltre, un infermiere esperto deve confermare il trattamento con il paziente, nome del farmaco, tempo di infusione, via di somministrazione, e sintomi legati all'infusione devono essere riportati, identificando eventuali sintomi che il paziente deve prontamente segnalare.
Processo di monitoraggio	<ul style="list-style-type: none"> · Dopo la somministrazione dei farmaci antitumorali, i pazienti devono essere monitorati per aderenza alle terapie, tossicità e complicazioni.

Tabella 18.1. Misure strategiche per migliorare la gestione in sicurezza dei farmaci antitumorali¹
 Molte di queste misure sono appropriate anche per la radioterapia

punitive.

D'altra parte, le strategie per il miglioramento includono la semplificazione, la standardizzazione e l'uso della tecnologia informatica. La sicurezza del paziente non deve avere limiti gerarchici. Tutti devono essere coinvolti nella prevenzione proattiva degli errori. Il medico, l'infermiere e il farmacista dovrebbero tutti ricontrollare le prescrizioni terapeutiche [5, 18]. I pazienti, a loro volta, devono essere pienamente informati sulle caratteristiche della terapia e sulle modalità di somministrazione. Tutti devono sentirsi incoraggiati ad esprimere eventuali dubbi. Ognuno deve condividere il proprio lavoro con gli altri; questa è la chiave del successo per prevenire una grande percentuale di potenziali errori.

18.6 Radioterapia

La Radioterapia (RT) è uno degli strumenti più efficaci e sicuri nella cura dei tumori anche se come scrive Sir Liam Donaldson "*it is widely known to be one of the safest areas of modern medicine, yet, for some, this essential treatment can bring harm, personal tragedy and even death*", anche se alcuni ne vedono solo i potenziali aspetti negativi.

Si stima che tra la metà ed i due terzi dei nuovi casi di tumore vengono trattati con RT [19]. Nel 75% dei casi viene utilizzata con intento curativo. Non di meno la RT è un trattamento altamente efficace per la palliazione e per il controllo dei sintomi legati al tumore.

La RT presenta caratteristici fattori di rischio che possono dipendere dalle specifiche tecniche radioterapiche

utilizzate (con fasci esterni, intracavitaria, intraoperatoria, brachiterapia, metabolica), dalla gravità della malattia oncologica sottoposta a trattamento e dalla sede di irradiazione [20]. Il processo che porta alla esecuzione del trattamento radiante è alquanto complesso e si avvale di attrezzature tecniche sofisticate che richiedono un'alta specializzazione. L'evoluzione tecnologica ha svolto un ruolo decisivo nell'erogazione di trattamenti sempre più precisi, in grado di creare una distribuzione altamente conformata con rapido gradiente dosimetrico nei tessuti circostanti il target e conseguente loro miglior risparmio [21]. Nonostante la continua evoluzione tecnologica, l'obiettivo rimane lo stesso: eliminare il tumore e le cellule maligne nelle zone a rischio, riducendo il più possibile il rischio di tossicità ai tessuti sani, definiti Organi a Rischio (OAR)[22]. Il processo che porta all'erogazione del trattamento radiante è suddiviso in una sequenza di fasi, una successiva all'altra ed interdipendenti. Ogni fase necessita di un'alta precisione, perché qualsiasi errore può avere ripercussioni sulla fase successiva ed in definitiva sulla qualità finale del trattamento [23] (Figura 18.1).

Negli ultimi due decenni, numerosi studi hanno riportato un'associazione tra i parametri dosimetrici ed i possibili esiti ai tessuti sani circostanti il tumore. Nel 2007 è stata formata una task force congiunta di fisici e medici con il sostegno della American Society for Radiation Oncology (ASTRO) e dell'American Association of Physicists in Medicine.

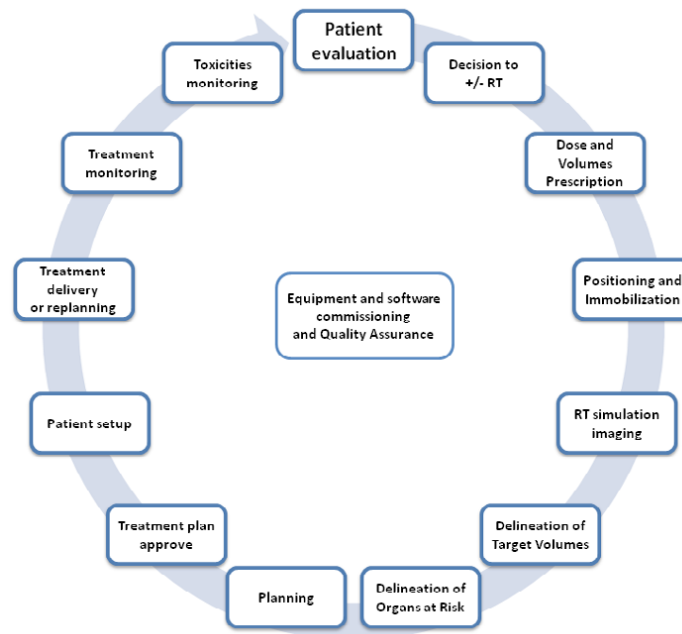


Figura 18.1: Tappe del processo radioterapico, dal momento della prima valutazione clinica del paziente al momento del follow-up (modificato da WHO World Alliance for Patient Safety Radiotherapy Safety Expert Consensus Group).

ne (AAPM) per riassumere attraverso le pubblicazioni del Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) i dati disponibili in un formato facilmente fruibile, aggiornando e perfezionando le stime di rischio fin a quel momento disponibili in letteratura [24,25]. Recentemente, PENTEC (Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic), ha cercato di replicare questa esperienza anche in età pediatrica, cercando di definire la normale tolleranza dei tessuti in fase di sviluppo, nei bambini, in funzione della dose e del volume irradiato, dell'associazione alla chemioterapia e/o alla chirurgia. Queste informazioni possono essere utilizzate idealmente per informare gli oncologi radioterapisti, i pazienti ed i genitori dei rischi e benefici della terapia combinata che preveda anche

l'utilizzo della RT. Sono inoltre utili per definire i limiti di dose RT e per suggerire nuove indicazioni per la ricerca [26].

In generale, i sintomi correlati alla RT dipendono da più fattori: sede, volume irradiato, tecnica utilizzata, dose totale e suo frazionamento, età del paziente, terapia concomitante e biologia del tessuto coinvolto. Gli effetti collaterali causati dalla RT sono suddivisi in acuti (si verificano durante il trattamento e fino a circa 3 mesi dopo la fine dello stesso) e tardivi (compaiono circa 6 mesi dopo la fine del trattamento). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), le due principali istituzioni scientifiche per quanto riguarda la RT in America ed in Europa si sono poste l'obiettivo

di standardizzare il modo di riportare gli effetti acuti e tardivi legati alla RT ed agli altri trattamenti oncologici, con un linguaggio comune su entrambe le sponde dell'Atlantico [27]. Questo è stato reso possibile grazie alla stesura della scala CTCAE (Criteri Comuni di Tossicità per gli Eventi Avversi), le cui caratteristiche più importanti sono la aggregazione dei criteri relativi agli effetti acuti e tardivi in un unico ed uniforme documento. I criteri della scala CTCAE sono applicabili a tutti i metodi di trattamento (chemioterapia, radioterapia, chirurgia, nuovi farmaci biologici, ecc.) [28]. Per quanto riguarda la RT i sintomi correlati ad essa possono essere suddivisi in sintomi generali associati alla procedura e/o alla malattia, e sintomi specifici correlati alla specifica sede di irradiazione. Tra i primi, l'effetto negativo più comune legato alla RT è la stanchezza, seguita dal dolore, dalla nausea e dal vomito. Il senso di stanchezza "fatigue" si verifica acutamente nell'80% dei pazienti e cronicamente nel 30% sottoposti a RT. Per questo motivo, i pazienti devono essere valutati regolarmente non solo durante il trattamento ma anche nel follow-up. La prevalenza di sintomi a carattere depressivo tra i malati di cancro è estremamente variabile: va dallo 0% al 60% in funzione dei criteri di studio, della metodologia e della popolazione. La depressione è associata in particolare ai pazienti affetti da tumore dell'orofaringe, del polmone, della mammella, del cervello e del pancreas, meno frequentemente ai pazienti affetti da tumori ginecologici e colon-rettali. Spesso risulta difficile valutare l'eff-

to diretto della RT sulla depressione e su diversi altri sintomi generali [29], sia per la presenza di comorbidità, che di trattamenti combinati con la chemioterapia,

Ci sono poi sintomi specifici relativi all'irradiazione di determinate aree corporee che coinvolgono specifici organi. Riassumiamo solo quelli principali.

Nei pazienti irradiati al sistema nervoso centrale, sono abbastanza comuni gli effetti acuti e tardivi legati alla RT, tanto da rappresentare una significativa fonte di morbidità. In particolare, i pazienti con disfunzioni neuro cognitive già derivanti dal tumore, possono presentare un peggioramento dei sintomi dopo trattamento RT [30].

Uno degli effetti collaterali comuni causati dalla RT è la dermatite, sintomo che spesso complica il trattamento di tumori della mammella, della prostata, del perineo e della testa-collo. È tuttavia difficile valutare il reale peso di questo effetto collaterale, in quanto non sempre viene riportato correttamente ed in modo continuativo nei registri clinici [31]. I primi gradi di dermatite includono l'eritema, l'esfoliazione secca e umida, mentre gli effetti tardivi includono cambiamenti della pigmentazione, teleangectasie, perdita definitiva di capelli, fino ad arrivare all'atrofia ed alle ulcerazioni.

Per quanto riguarda le malattie cardio-vascolari dovute alla radioterapia, i pazienti che hanno ricevuto la RT al torace sul lato sinistro rispetto a quelli che l'hanno ricevuta nel lato destro, hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie coronariche

(RR 1,29) e di morte per problemi cardiaci (RR 1,22). La RT per il tumore alla mammella è stata associata, in una metanalisi che ha coinvolto 1.191.371 pazienti, a un rischio assoluto di 76,4 casi di malattia cardiaca coronarica e di 125,5 casi di arresto cardiaco per 100,000 persone/anno. Il rischio inizia ad aumentare entro la prima decade per la malattia coronarica e dalla seconda decade per la mortalità cardiaca [32].

Relativamente agli effetti sul parenchima polmonare, le polmoniti causate dalle radiazioni si verificano nel 5–50%, nel 5–10%, e nel 1–5% rispettivamente, dei pazienti con tumore del polmone, del mediastino e della mammella. Il rischio è direttamente associato al volume del polmone irradiato, alla dose cumulativa erogata, al frazionamento e alla eventuale chemioterapia concomitante [25].

La tossicità alle prime vie digestive derivante dai danni alle ghiandole salivari, è comune nei trattamenti RT della testa collo, in particolare quando viene associata anche la chemioterapia concomitante [33]. Anche l'esofagite è un effetto collaterale comune, la cui frequenza aumenta con l'aumentare della dose RT cumulativa ed in presenza di chemioterapia concomitante [34]. L'enterite acuta dopo RT è solitamente un processo auto-limitante, che viene attenuato correggendo la composizione della dieta e somministrando farmaci antidiarroidici. I principali fattori di rischio includono la chemioterapia prima della RT, specie se erogata sull'addome superiore, ed i maggiori volumi di irradiazione. I pazienti più a rischio sono quelli trattati con total body irradiation per trapianto di midollo [35].

La cistite emorragica, è uno degli effetti meno comuni della RT; il rischio però aumenta quando la RT viene associata a chemioterapia concomitante [36].

Le disfunzioni sessuali, compresa l'impotenza, sono abbastanza comuni dopo RT per tumore della prostata, e in minor misura, del colon-retto. Si tratta principalmente di pazienti anziani, che epidemiologicamente presentano una frequenza più elevata di diagnosi di tumore alla prostata. La disfunzione erettile è più comune con la brachiterapia e con la RT esterna [37]. Nelle donne, sono più comuni le disfunzioni sessuali dopo RT per tumori della cervice e dell'endometrio. Gli effetti collaterali includono minor desiderio sessuale, secchezza vaginale ed insoddisfazione sessuale [38].

Non meno importante è il ruolo della RT nei trattamenti multimodali per molti tumori dell'età pediatrica, specie per i tumori solidi, in quanto offre un'importante opportunità quando la chirurgia non può essere radicale o rischia di essere mutilante. Nel bambino i tessuti sono ancora in fase di crescita e per questo motivo sono particolarmente sensibili agli effetti avversi indotti dalle radiazioni. La potenziale lunga aspettativa di vita li espone poi al rischio di neoplasie secondarie radio-indotte [39]. L'evoluzione significativa delle tecniche di RT assieme alla adozione di strategie adattate al rischio, hanno migliorato i vantaggi della RT in età pediatrica, limitandone i possibili rischi. Il principio di base della RT pediatrica è di adattare l'intensità del trattamento secondo il profilo di rischio individuale (Figura 18.2).

Risk-adapted radiotherapy in pediatric cancer patients

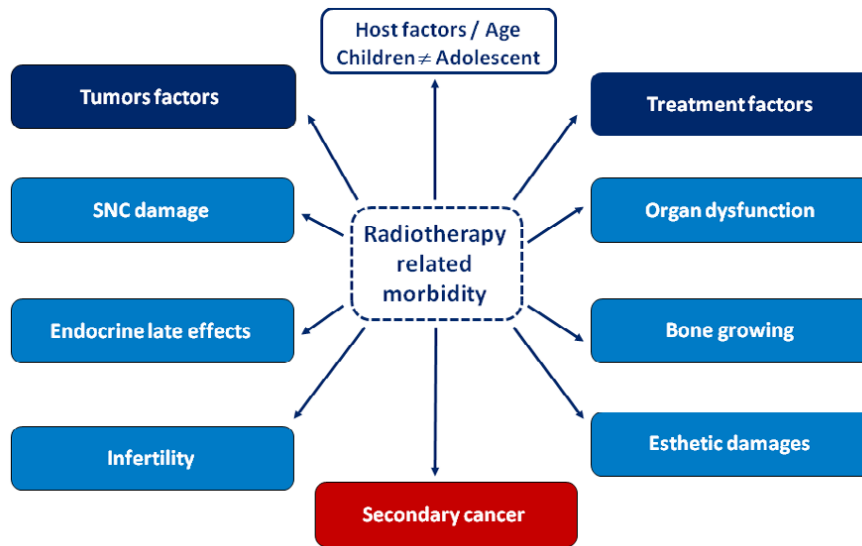


Figura 18.2: Radioterapia adattata al rischio nei pazienti oncologici pediatrici, secondo il modello in uso presso la Radioterapia Pediatrica del CRO Centro di Riferimento Oncologico di Aviano IRCCS (Italia). Il processo dovrebbe tenere conto delle caratteristiche dell'età dell'ospite (bambino o adolescente), della sede e del volume del tumore, del tipo di radiazione utilizzata (fotoni, protoni, brachiterapia, ecc), delle modalità di trattamento (pre o post operatorio, intento definitivo, palliativo), dell'eventuale chemioterapia concomitante, del rischio specifico di disfunzione/danno d'organo e infine del rischio di neoplasia maligna secondaria (SMN).

I programmi Quality Assurance (QA) sono finalizzati al miglioramento dell'efficacia/efficienza dei programmi di RT. Infatti, il QA nella RT include tutte le procedure atte a garantire la coerenza della prescrizione in termini di dose/volume, con l'obiettivo di erogare la dose minima possibile ai tessuti sani, e con la minima esposizione per gli operatori sanitari [40]. Le caratteristiche cliniche e biologiche del tumore e dei tessuti sani circostanti, gli aspetti tecnici di erogazione della RT, il dosaggio ed i volumi di RT, l'organizzazione e la formazione del team, sono tutti aspetti che possono avere un impatto sull'efficacia, sulla sicurezza e sul rischio del tratta-

mento [41].

Nella letteratura medico scientifica, il modello di riferimento per la gestione del rischio clinico è definito dalla "Clinical Governance". Essa indica tutte le attività che coinvolgono le strutture sanitarie e che mirano a costruire relazioni tra diversi componenti con responsabilità cliniche ed organizzative, basate sulla qualità, sulla sicurezza, sul continuo miglioramento, favorendo l'eccellenza clinica, con la massima soddisfazione per il paziente.

Solitamente gli errori includono atti non autorizzati, errori operativi, guasti alle apparecchiature, eventi scatenanti, eventi precursori di incidenti, "qua-

si-incidenti”, ed altri contrattempi [42]. L'evento può verificarsi in qualunque momento durante l'intero processo radioterapico del paziente. La maggior parte degli errori vengono scoperti nella fase di setup o di trattamento e durante il follow-up. Ci sono poi degli errori che non sono coperti dai regolari controlli QA. Le singole strutture cliniche dovrebbero eseguire un'analisi del rischio all'interno della propria pratica clinica, farne una classificazione ed imparare dagli errori, testare le frequenze con cui vengono rilevati gli errori per massimizzare l'efficienza degli operatori e la qualità del trattamento del paziente, migliorando i processi esistenti od implementandone di nuovi [43]. L'individuazione degli errori è essenziale nel processo radioterapico in quanto riduce al minimo il rischio che si ripetano, attiva dei meccanismi di correzione ed infonde nel personale l'indole a migliorare la qualità delle attività quotidiane.

L'errore potenziale in RT è alto, in quanto l'intero processo è complesso e comporta una filiera composta da diversi anelli con molti contatti tra di loro, come in una sorta di catena. La stessa interazione tra diversi operatori sanitari che collaborano a livello tecnico altamente specialistico, con misurazioni e calcoli, può di per sé essere fonte di errore.

L'United States Nuclear Regulatory Commission (NCR) raccoglie un'enorme banca dati di incidenti in RT ed ha stimato che circa il 60% o più di questi sono dovuti ad errore umano [44].

Al di là di rari casi in cui vi sia una errata indicazione al trattamento radiante, la specificità e complessità del

trattamento comporta comunque un rischio potenziale. Esistono tre tipi di rischio e conseguente contenzioso: (1) il trattamento RT viene eseguito senza che il paziente abbia dato il consenso o sia stato informato correttamente dei rischi e dei possibili effetti collaterali (potenzialmente gravi); (2) il trattamento RT è corretto ma non è accompagnato da una risposta terapeutica soddisfacente in termini di controllo del tumore e risparmio degli Organi a rischio (OAR); (3) il trattamento RT è eseguito in modo scorretto [20].

Un esempio del primo punto è la mancata spiegazione del rischio di ridotta fertilità con l'irradiazione pelvica. Un esempio del secondo punto, è la non presa in considerazione o il non riconoscimento di fattori biologici soggettivi o possibili variabili: l'uso del trattamento RT esclusivo al posto del trattamento multimodale combinato è meno giustificabile nei pazienti più giovani, in quanto il trattamento combinato è generalmente in grado di limitare gli effetti tardivi gravi. Nel terzo punto, ovvero l'erogazione di un trattamento RT scorretto, ricade sotto il concetto di malpractice per imperizia, imprudenza o negligenza. Tale malpractice porta, dove dimostrato, alla responsabilità civile e penale in caso di danno permanente sul paziente.

L'OMS nel “Radiotherapy Risk Profile” ha presentato una sintesi di tutti i dati riportati e dei principali incidenti radioterapici che hanno causato significativi effetti avversi nei pazienti (come grave danno permanente da RT e morte), che si sono verificati nei tre decenni (1976 – 2007) [41]. In

totale, 3125 pazienti sono stati colpiti da un danno grave, 38 dei quali (1.2%) sono morti per eccesso di tossicità da RT. Complessivamente, il 55% degli incidenti si è verificato nella fase di pianificazione, mentre il 45% si è verificato durante l'introduzione di nuovi sistemi e/o apparecchiature con megavoltaggio.

Il database ROSIS, un sistema di sicurezza volontario di segnalazione degli incidenti in RT relativi all'Europa [45], riporta un totale di 1074 incidenti tra il 2003 ed il 2008: il 97.7% degli incidenti riguardava trattamenti di RT esterna erogata con Acceleratore Lineare o con Cobalto, ed il 50% era il risultato di una irradiazione scorretta. Molti incidenti vedono l'inizio durante la fase di pretrattamento, ma solo il 25% degli incidenti riportati, sono stati rilevati prima dell'avvio del trattamento. Il momento della rilevazione dell'errore si è verificato più comunemente "al momento del trattamento del paziente" e durante il "controllo della scheda di trattamento". Nei casi in cui l'incidente non è stato rilevato prima del trattamento, in media il 22% delle frazioni radioterapiche prescritte non erano state erogate correttamente. La maggior parte degli incidenti (56%) sono stati rilevati dai radioterapisti nell'unità di trattamento radiante. Nella maggior parte degli incidenti segnalati, ci sono state per fortuna solo conseguenze dosimetriche minori.

Criteri per valutare la correttezza del trattamento sono i seguenti: (1) corrispondenza del trattamento RT con la scheda di programmazione in termini di dose e frazioni; (2) control-

lo radiologico, o con immagini portali, o con CT combinata nella sala dell'acceleratore lineare IGRT (Image Guided Radiotherapy); (3) identificazione del campo di radiazione che deve essere il più limitato possibile, tenendo conto del supporto fornito dai dispositivi moderni di diagnostica per immagini nella preparazione del piano di trattamento e nella fase di centramento; (3) sicurezza del dispositivo, esattezza e verifica della dose erogata, attraverso il continuo controllo di qualità, principalmente di competenza del fisico medico.

La definizione di protocolli organizzativi è fondamentale. Essi dovrebbero fornire i metodi per il costante monitoraggio delle apparecchiature per RT, identificando una persona responsabile di ciascun procedimento. Per evitare qualsiasi rischio di calibrazione non corretta, le apparecchiature devono essere sottoposte a controllo di qualità all'inizio di ogni nuovo ciclo di lavoro. La competenza specifica del radioterapista per l'organo o apparato sottoposto a trattamento è considerata tra gli attuali criteri di qualità della RT.

Negli ultimi anni l'aumento della complessità, ha reso il QA globale ancora più importante nella pianificazione del trattamento, nella rielaborazione delle informazioni e nella erogazione della RT.

I principali operatori sanitari coinvolti nell'erogazione del trattamento radiante sono i medici radioterapisti, i fisici ed i tecnici di radiologia medica. Il garante finale del processo è comunque il medico radioterapista, che deve acquisire il consenso informato del paziente, processo informa-

tivo svolto anche in più momenti, non una mera formalità. La necessità di ottenere il consenso informato per il trattamento si basa sul diritto del paziente all'autodeterminazione e sul rapporto di fiduciario tra paziente e medico [46]. Il radioterapista si assume la responsabilità di proteggere il paziente dagli errori e dai danni causati dall'utilizzo scorretto delle radiazioni ionizzanti (siano queste, associate o meno a farmaci antineoplastici).

Nell'era moderna, la RT ha a disposizione una grande quantità di dati digitali e molta tecnologia informatica. I reparti moderni di RT sono in grado di trasferire una grande quantità di dati dalla diagnosi, alla fase pianificazione, alle macchine per l'erogazione finale della RT. La registrazione multimodale delle immagini di diagnosi e di trattamento, la pianificazione guidata da software intelligenti, il monitoraggio del trattamento RT in tempo reale, la RT guidata dalle immagini (IGRT), la radiomica e le procedure automatizzate di sorveglianza, sono i prodotti dell'era digitale. Le nuove tecnologie possono contribuire a ridurre i rischi ma, se non utilizzate correttamente o se il personale non è adeguatamente formato, paradossalmente possono agire come una nuova fonte di errore, soprattutto per le procedure manuali che comunque sono ancora largamente presenti e parte integrante del processo RT [47].

Durante il processo radioterapico vengono dunque creati enormi quantità di dati digitali, potenzialmente vantaggiosi ma che comportano anche dei rischi. Generalmente, il

processo decisionale o "decision-making" in RT cerca di bilanciare questi due aspetti, basandosi sull'archiviazione e sul recupero dei dati da varie piattaforme. Le moderne analisi che studiano il rischio, mostrano che molti errori che si verificano in RT sono dovuti al fallimento nel flusso di lavoro [43,48].

L'imaging medico (TC, RMN, PET, ecografia, ecc.) è fondamentale per la RT, tanto da essere stata coniato il termine di RT guidata dalle immagini o IGRT. L'IGRT include tutta una serie di immagini che vanno dalla diagnosi tumorale, alla stadiazione, alla definizione del target, alla pianificazione del trattamento, ed al follow-up per il monitoraggio di eventuali recidive o effetti collaterali [49]. Gli errori di setup, i movimenti d'organo, i cambiamenti di posizione (ad es. con il respiro) e di volume del tumore (ad es. per rapida risposta alla RT) sono rilevati più efficacemente durante la RT con un imaging ripetuto. L'IGRT sta quindi diventando un requisito essenziale al fine di raggiungere il miglior controllo locale del tumore, con il miglior risparmio degli OAR [50]. Numerosi studi indicano che le incongruenze nella definizione del contouring anatomico possono essere maggiori degli errori nella fase di pianificazione e di erogazione del trattamento RT [51]. Per ridurre l'input manuale ed aumentare la coerenza nella definizione del "clinical target volume" (CTV) e del "planned target volume" (PTV) sono stati proposti dei software di contouring semiautomatici ed automatici che si basano su atlanti virtuali e su tecnologie di machine-learning.

L'IGRT permette inoltre la riduzione dei volumi di trattamento RT, con conseguente risparmio degli OAR o eventuale aumento della dose al target. Anche i movimenti respiratori e gli artefatti possono alterare il target volumetrico. Questo può essere compensato con l'utilizzo della CT quattroD (4DCT) che registra gli atti del respiro, con strumenti come il "breath-holding" in grado di erogare la RT ad un target dinamico piuttosto che ad un volume statico. La gestione del movimento della massa tumorale è parte integrante dell'IGRT. E' in grado di incidere notevolmente sulla dose e volumi di RT erogati ai tessuti sani, così come sul rischio di sviluppare tumori secondari (SMN) [43]. Il rischio di SMN, oltre che dalla dose, dipende dalla tecnica utilizzata (ad es. il rischio per tutti i tipi di tumore aumenta con l'aumento del numero di campi, con l'aumento dell'energia e con l'utilizzo di tecniche modulate/dinamiche), e varia a seconda dei diversi organi e tessuti irradiati. Le dimensioni e la forma del volume PVT influenzano il rischio di secondi tumori. Se consideriamo solo i SMN che causano rischi per la vita (es. sarcoma, carcinoma), questi si verificano solitamente nei tessuti sani vicino ai volumi irradiati con dosi medio-alte [52-55]. Una ampia casistica storica ha preso in considerazione 30.000 pazienti adulti trattati tra il 1969 e il 1989 con RT; di questi 203 sono stati ritrattati con la radioterapia a causa di un SMN. Circa il 70% dei SMN si sono verificati nelle aree che avevano ricevuto un dosaggio medio-alto. Lo stomaco, i polmoni ed il colon sono le sedi

più comuni per SMN dopo l'esposizione a RT [54].

Con l'utilizzo delle attuali tecniche con fotoni, come la RT ad intensità modulata o IMRT, i volumi di dose al tessuto sano e agli OAR, sono stati drasticamente ridotti rispetto alla RT convenzionale 2D o 3D. Da questo risparmio ai tessuti sani ci si può aspettare una diminuzione del numero di sarcomi insorti e (con meno certezza) una piccola diminuzione del numero di carcinomi. Al contrario, lo spostamento dalla RT-3D alla IMRT prevede l'utilizzo di molti più campi. Di conseguenza gli istogrammi dose-volume mostrano però un volume più grande di tessuto normale esposto alle basse dosi "low-doses bath"[56].

La sfida più grande nella determinazione del rischio di sviluppare secondi tumori dopo RT è il periodo di latenza che è di 5-10 anni per la leucemia e di circa 10-60 anni per i tumori solidi. Solamente il follow-up a lungo termine consentirà una vera stima del rischio di SMN. Nel frattempo per ogni paziente deve essere attuata una strategia adattata al rischio, al fine di ottimizzare il follow-up, la frequenza degli screening e la durata nel tempo del follow-up stesso.

Mentre con l'IMRT è stato raggiunto il coronamento del successo della radioterapia esterna con fotoni, il passo successivo per migliorare la distribuzione di dose punta naturalmente sui fasci che utilizzano le particelle pesanti (protoni, ioni carbonio, ecc). Questi ultimi sfruttano in clinica le caratteristiche fisiche del picco di Bragg, ovvero la capacità di non rilasciare energia al di là di una

determinata profondità stabilità e corrispondente al margine più distale del tumore. La recente introduzione dell'adroterapia nella pratica clinica è in grado di ridurre la dose di irradiazione nei tessuti sani vicini ai margini del tumore, offrendo potenzialmente un rischio inferiore d'incidenza di tumori radioindotti rispetto alla terapia basata sui fotoni [53].

I quesiti relativi allo sviluppo armonioso della RT in un contesto multidisciplinare in continuo sviluppo, si trovano al centro di un crescente interesse per i gruppi scientifici dedicati all'oncologia. La comunità scientifica dell'oncologia radioterapica è generalmente abituata a monitorare gli effetti acuti e tardivi relativi al trattamento, e di conseguenza ad adottare e ad adattare metodi che traggono le basi dai concetti del Clinical Risk Management. L'utilizzo ottimale di interventi di trattamento preventivo ed integrati basati su una metodologia logica e sistematica, avviene attraverso più fasi collegate, volte a migliorare la qualità dei servizi sanitari erogati e a garantire la sicurezza dei pazienti. Il Risk Management è efficace solo attraverso l'identificazione, la conoscenza e l'analisi dei rischi e degli errori (tramite sistemi di segnalazione e reportistica, l'analisi dei fascicoli, l'uso di indicatori, ecc.), l'identificazione e la correzione delle cause (tramite l'analisi delle cause principali, l'analisi dei processi, le modalità di guasto e l'analisi degli effetti, ecc.), il monitoraggio delle misure preventive e l'attuazione ed il sostegno attivo alle soluzioni proposte. Solo la gestione integrata del rischio può portare dei cambiamenti nella

pratica clinica e promuovere la crescita di una cultura sanitaria più attenta ai pazienti ed agli operatori. Il Risk Management contribuisce indirettamente alla diminuzione del costo dei servizi ed incoraggia l'assegnazione di risorse per interventi volti a sviluppare la sicurezza e l'efficienza delle organizzazioni sanitarie e delle strutture.

18.7 Procedure di sicurezza e Strategie di Implementazione per la Radioterapia

La RT moderna, prevede un sensibile trasferimento dei dati del paziente tra unità operative, sistemi informatizzati e staff di diverse discipline. Le fasi di tale processo sono illustrate come di seguito nel "Safety is No Accident—ASTRO" (American Society for Radiation Oncology, 2019):

- Presa in carico del paziente e sua valutazione
- Preparazione del trattamento radioterapico
- Pianificazione clinica del trattamento
- Simulazione radioterapia
- Pianificazione del trattamento e studio dosimetrico
- Garanzia qualitativa pretrattamento e verifica del programma
- Erogazione del trattamento radioterapico
- Gestione del trattamento radioterapico
- Valutazione del follow-up

Occorre prestare attenzione in ogni fase del processo e risulta altresì necessario elaborare strategie generali al fine di raggiungere l'obiettivo teorico, per non incorrere in errori.

Una strategia di base per il miglioramento della sicurezza nel processo radioterapico è la messa in atto stabile di una struttura di segnalazione di eventi e analisi. Tale processo può essere sviluppato in due fasi. In primis si dovrebbe stabilire un controllo incrociato sistematico delle procedure, almeno al termine del sottoprocesso principale: valutazione clinica e decisione, definizione del volume della massa tumorale e degli organi a rischio, pianificazione del trattamento dosimetrico e controlli pretrattamento. Come secondo step è importante infondere in tutti gli operatori l'idea virtuosa di far emergere gli errori e di divulgarli all'interno dell'equipe. Questa parte del processo richiede che tutti i professionisti (ad esempio medici radioterapisti, fisici, tecnici di radioterapia ecc.) siano chiaramente informati riguardo gli eventuali vantaggi di un rigoroso secondo controllo (ad es. controllo crociato) della loro procedura o attività, in modo da creare o mantenere un ambiente non colpevolizzante all'interno del dipartimento. Per migliorare l'efficacia globale di tale controllo, si consiglia ad ogni operatore di registrare e riportare possibili errori in un sistema di registrazione ben strutturato (safety reporting system), oppure di segnalarli a professionisti dedicati ed incaricati di registrarli.

Come riportato da diversi autori, la comprensione quantitativa e qualitativa degli errori, ottenuta tramite la registrazione degli stessi, consente ai professionisti dello specifico settore di identificare possibili e necessarie correzioni per poterle comunicare alla propria organizzazione, o ai ge-

stori della tecnologia in utilizzo, in modo da prevenire incidenti futuri.

Se non conosciamo gli incidenti e se nessun operatore riporta eventuali problemi, nessun miglioramento sarà mai possibile.

18.8 Relazione Volumi-Esiti in chirurgia

La sicurezza del paziente oncologico dovrebbe essere valutata anche prendendo in esame gli esiti associati ad attività chirurgiche complesse o a procedure che comprendono l'integrazione di più modalità terapeutiche, al fine di definire i campi di applicazione di tali approcci ai tumori solidi. I rischi per i malati di cancro che si sottopongono a procedure chirurgiche sono, in primo luogo, quelli generici e tipici di ogni procedura chirurgica, quali infezione, selezione del sito sbagliato, ecc.; tuttavia, questa sezione discute solo i rischi associati a determinati esiti quali complicanze, ospedalizzazione entro 30 giorni dall'intervento, o decesso per intervento eseguito in centri chirurgici specializzati e che si distinguono per numero di interventi eseguiti.

Dalle prime osservazioni pubblicate circa un secolo fa [57], una grande quantità di studi sono giunti alla conclusione che a volumi maggiori corrispondono migliori risultati in una serie di procedure mediche e chirurgiche, specialmente nella chirurgia ad alto rischio. La relazione tra casistica trattata ed esiti è stata ritenuta un fattore chiave nel favorire processi di regionalizzazione degli operatori sanitari, in particolare di quelli che effettuano interventi chirurgici a più alto contenuto tecnologico [58].

In letteratura, sono riportati tre recenti lavori che approfondiscono il tema della relazione volumi-esiti nelle specialità mediche e chirurgiche [59–61]. Un lavoro sulle procedure di chirurgia oncologica [59] ha evidenziato un'associazione significativa tra esiti e volume ospedaliero elevato per la maggior parte dei tumori analizzati (colon-retto, esofago, mammella, ovaio, pancreas, polmone, prostata, rene, vescica, testa e collo), mentre per altre procedure chirurgiche non vi erano prove sufficienti (testicolo, sistema nervoso centrale, tumori pediatrici).

Il volume della casistica trattata funge quindi da misura per vari processi e include caratteristiche che a loro volta possono influenzare direttamente i risultati. Le cause di questa associazione sono state studiate fin dalla prima evidenza statistica di un'associazione con la mortalità [62]. L'ipotesi è che per interventi chirurgici ad alto rischio e procedure con degenza relativamente breve la relazione potrebbe essere ampiamente spiegata dal volume che si applica al singolo chirurgo. Una recente ricerca ha analizzato se chirurghi caratterizzati da alto volume/specializzazione in varie specialità chirurgiche eseguano interventi chirurgici migliori (cioè la relazione volume-esito applicata al singolo chirurgo) [61]. Una relazione positiva volume-esito è evidente per la maggior parte delle procedure/condizioni (ad esempio, tumori del colon-retto, chirurgia bariatrica, tumori mammari) e può dipendere dalla "curva di apprendimento" di un chirurgo. Il concetto semplice di "imparare facendo" e l'idea che la "pra-

tica rende perfetti" sono spesso usati per esemplificare questa nozione. I risultati di questa analisi vanno letti con cautela, essendo in parte basati su revisioni sistematiche con limiti metodologici legati alla presenza di bias negli studi analizzati.

Recentemente, la relazione volume-esito ospedaliero è stata indagata da un lavoro tedesco [63] evidenziando come i decisori abbiano bisogno di prove solide per definire al meglio le politiche di standardizzazione delle procedure chirurgiche. Per gli interventi che richiedono degenza prolungata, ricovero in terapia intensiva e/o cure ospedaliere o ambulatoriali multidisciplinari (ad es. esofagectomia, pneumonectomia, epatobiliare resezione), la relazione può essere in gran parte spiegata dal volume dell'ospedale e dalla presenza di un team multidisciplinare e di processi definiti allo scopo di offrire cure di alta qualità.

Tracciando parallelismi tra la curva dell'esperienza, che descrive un calo dei costi unitari in funzione dell'esperienza di produzione cumulativa, una relazione questa ben documentata in economia industriale, l'autore sottolinea come un numero consistente dei decessi potrebbe essere evitato se tutti i pazienti fossero trattati in ospedali con risultati simili a quelli di ospedali ad alto volume. Tale considerazione rappresenterebbe un forte sostegno a favore della centralizzazione di determinate procedure chirurgiche. In breve, volumi maggiori portano a risultati migliori. A un livello più elevato ci si può chiedere se sia appropriato favorire un modello incentrato sui volumi. Sorgono molte domande sulla relazione tra i risultati e l'espe-

rienza accumulata in diversi anni, sul significato della sola procedura a confronto con l'insieme generale delle procedure a cui appartiene una procedura specifica. Inoltre, dovrebbe essere chiarito se centralizzare gli interventi in Centri medici più grandi anche quando siano presenti ospedali più piccoli con elevati volumi per specifiche procedure.

Questa prospettiva solleva alcuni problemi con gli studenti di medicina e con la curva di apprendimento dei giovani medici. In sintesi, il volume da solo probabilmente non garantisce automaticamente migliori prestazioni, ma funge da proxy per vari processi e fornisce indicazioni sulle variabili che possono influenzare direttamente gli esiti. In un ampio set di dati nazionali di pazienti Medicare è stato riscontrato che, dopo più di tre decenni, differenze sia assolute che relative nella mortalità persistono tra gli ospedali con il volume più basso e quelli con quello più alto [64]. Due recenti revisioni sistematiche [61, 63] hanno evidenziato un'associazione positiva volume-esiti per il chirurgo/operatore che esegue la maggior parte delle procedure/processi. Tuttavia, i risultati si basano in parte su revisioni sistematiche con debolezze metodologiche, come la mancanza di considerazione del rischio di bias negli studi primari [61]. Gli autori suggeriscono che le prossime ricerche per confrontare i risultati migliori tra gli studi, dovrebbero prestare maggiore attenzione alla metodologia specifica per rapporto volume-esiti.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi sulle associazioni volume-esiti per la terapia dei tumori

della testa e del collo ha identificato sei studi che hanno valutato la sopravvivenza a lungo termine con risultati contraddittori di limitata validità esterna [65]. Degli studi analizzati, solo uno è stato in grado di valutare sia che i volumi dell'ospedale che quelli del chirurgo. Questo rappresenta un limite significativo dal momento che è stato precedentemente dimostrato che, a seconda della procedura, il volume del chirurgo o dell'ospedale possono spiegare la maggior parte dell'effettivo risultato. Pertanto, tali studi non possono definire in modo ottimale l'importanza relativa degli effetti del volume ospedaliero e di quello del chirurgo [65]. I risultati della meta-analisi sono stati coerenti con l'ipotesi: per i tumori della testa e del collo che spesso richiedono una lunga degenza ospedaliera e cure multidisciplinari ospedaliere e ambulatoriali fornite da un team, la relazione volumi-esiti sembra essere spiegata non solo dal volume del chirurgo ma più realisticamente anche da quello dell'ospedale [66].

18.9 Casi

1. Una donna di 55 anni con una diagnosi recente di carcinoma mammario triplo negativo in fase iniziale è stata ricoverata in un centro di nazionale di cure oncologiche per ricevere il secondo ciclo di epirubicina e ciclofosfamide. Sebbene una prescrizione apparentemente corretta fosse stata scritta dal medico e il farmacista avesse inserito la giusta dose di entrambi i farmaci attraverso l'ordine nel sistema informatizzato, sette giorni dopo la somministrazione del trattamento la paziente ha manifestato una grave

tossicità (neutropenia febbrile e stomatite G3).

Pertanto, un processo approfondito di verifica è stato messo in atto al fine di escludere potenziali errori terapeutici da parte delle persone addette al monitoraggio. In particolare, un esame rigoroso della cartella clinica unitamente all'analisi delle varie fasi del percorso terapeutico in corso sono stati eseguiti. Inoltre, il secondo farmacista, incaricato di verificare autonomamente l'ordine informatizzato, ha firmato assumendo la preparazione del farmaco come corretta. A sua volta, durante la prima somministrazione del trattamento, due infermieri erano stati incaricati di controllare adeguatamente le firme dei farmacisti e di provvedere autonomamente a confrontare la dose del farmaco con la prescrizione medica scritta. Entrambi gli infermieri hanno confermato la correttezza del processo, ed è quindi stata avviata la somministrazione del farmaco.

Successivamente, prima che tutti i farmaci fossero infusi secondo le procedure standard, si segnala che la dose sulla sacca del farmaco rispettasse la prescrizione scritta e quindi nessun errore venne riscontrato. Ogni passaggio riguardante la prescrizione del trattamento, la preparazione e la somministrazione è stato adeguatamente riportato in cartella clinica e seguito in modo appropriato. Questo approccio ha permesso di ricostruire l'intero evento e di identificare l'errore che aveva avuto origine in una errata programmazione dell'intervallo tra i due cicli di terapia, somministrati a distanza di 2 settimane invece che di 3. Pertanto, il paziente ha ricevuto

un regime dose-dense non intenzionale senza supporto di filgrastim. Il medico è stato tratto in inganno dai normali valori di emocromo prima di iniziare il secondo ciclo di chemioterapia. Questo è un chiaro esempio di errore dovuto a un errore di un sistema CPOE nel fornire un avviso corretto sull'intervallo errato tra due cicli di trattamento, e sottolinea inequivocabilmente l'importanza di un dizionario di protocolli controllato dove ogni variabile deve essere inequivocabilmente dettagliata.

2. Paziente sottoposto a due trattamenti successivi con tomoterapia su due diverse aree della stessa sede anatomica. L'IGRT (Image Guided Radiotherapy), procedura obbligatoria prima di ogni trattamento, richiede l'acquisizione di immagini con il paziente in posizione sul lettino di trattamento, con eventuale supporto o maschera di fissaggio, e un confronto delle immagini acquisite con le immagini di simulazione sulle quali è stato preparato il piano dosimetrico. Per questo paziente, la procedura IGRT indicava un'anomalia di pochi centimetri lungo la direzione cranio-caudale e una diversa rotazione del corpo del paziente sulla trasversale del piano di trattamento. Il riposizionamento necessario per tornare al corretto punto di riferimento anatomico è stato interpretato come un errore di posizionamento dei laser durante la fase di pianificazione. Inoltre, non è stata condotta un'analisi sulla differente rotazione del corpo del paziente sul piano trasversale. Il riposizionamento è stato effettuato secondo quanto indicato dalla proce-

dura IGRT e il paziente ha ricevuto tre frazioni di terapia. Dopo la terza frazione, una valutazione delle immagini ha rivelato che il posizionamento pre-IGRT non coincideva con quello della simulazione e che il riposizionamento post-IGRT non garantiva la precisione richiesta in questi casi. Il trattamento è stato sospeso e un'indagine ha indicato che la maschera di immobilizzazione del primo trattamento non era stata distrutta come previsto, e che nelle prime tre sedute del secondo trattamento, il paziente era stato immobilizzato e posizionato utilizzando la stessa maschera del primo trattamento. Il secondo trattamento è stato modificato, in considerazione di quanto era successo durante le prime tre sedute, e il paziente ha continuato la terapia con il nuovo trattamento e la corretta nuova maschera per le sedute successive, senza effetti negativi.

18.10 Raccomandazioni finali

L'implementazione delle migliori pratiche in clinica oncologica, per ridurre il rischio di errore e prevenire danni al paziente, deve essere vista come una priorità per i professionisti e le organizzazioni sanitarie. Le crescenti complessità della moderna medicina richiedono aggiornamenti continui e adeguamenti per far fronte alle nuove necessità. La somministrazione sicura di agenti antitumorali richiede una continua sorveglianza delle modalità di somministrazione dei farmaci.

L'adozione di un metodo ordinato di somministrazione dei farmaci è oggi un processo obbligatorio, al fine di ottenere una significativa riduzione del rischio di errore con conseguente

danno al paziente. La preparazione di farmaci citotossici può portare a errori. Pertanto, dovrebbe essere gestita centralmente con il coinvolgimento di tecnici e farmacisti dedicati. Le procedure non solo devono essere definite per iscritto e condivise tra tutti i professionisti ma hanno anche bisogno di essere monitorate e riviste al fine di evitare l'insorgenza di nuovi tipi di errori. Si può usufruire di sistemi elettronici integrati, come il Computerized Provider Order Entry (CPOE) e il Clinical Decision Support System (CDSS). Ogni ospedale in cui vengono fornite cure oncologiche deve avere un personale di farmacia formato per garantire la preparazione adeguata dei farmaci, avvalendosi di nuove tecnologie con sistemi di monitoraggio e codici a barre. L'organizzazione deve rafforzare la cultura della sicurezza tra i professionisti, in modo che possano sentirsi competenti e coinvolti nei processi di miglioramento della qualità dei servizi e nella prevenzione degli errori farmacologici. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a contribuire alla propria cura attraverso programmi educativi incentrati sull'autovalutazione e sul monitoraggio degli effetti del trattamento loro erogato. Gli sforzi devono essere compiuti con l'obiettivo di migliorare i sistemi per segnalare e analizzare gli errori. Devono anche essere introdotte strategie forti per promuovere l'interprofessionalità e la comunicazione paziente-operatore. Per quanto riguarda la radioterapia è necessario: documentare in dettaglio le diverse fasi del processo; poter contare su adeguati sistemi informativi; lavorare

in squadra; sostenere e implementare una cultura della formazione sulla sicurezza; incrementare un sistema di segnalazione degli errori; avviare metodi di analisi degli errori; sostenere l'istruzione e la formazione continua, soprattutto nel caso di introduzione di nuove tecnologie.

In conclusione, dovrebbe esserci una comunicazione aperta tra i diversi professionisti coinvolti nella gestione del trattamento con l'obiettivo di trarre ispirazione dalle migliori pratiche che vanno definite sulla base di prove scientifiche. Dal lato della direzione ospedaliera, è importante garantire un ambiente ed un clima sereni, creando le necessarie condizioni organizzative.

Bibliografia

1. Rees G. Risk management in clinical oncology. In: clinical risk management, enhancing patient safety, second edition, edited by Charles Vincent. *BMJ*. 2001;197-217.
2. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184360.
3. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: a prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(1):42-6.
4. Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manag*. 2011;42(3):342-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014>.
5. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):e191-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30094-9).
6. Sledge GW. Patients and physicians in the era of modern cancer care. *JAMA*. 2019;321(9):829-30.
7. Knoop T, Wujcik D, Wujcik K. Emerging models of interprofessional collaboration in cancer care. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(4):459-63.
8. Lipitz-Snyderman A, Pfister D, Classen D, Atoria CL, Killen A, Epstein AS, et al. Preventable and mitigable adverse events in cancer care: measuring risk and harm across the continuum. *Cancer*. 2017;123(23):4728-36.
9. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, et al. Updated American Society of Clinical Oncology/ Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *J Oncol Pract*. 2016;12(12):1262-71. Erratum in: *J Oncol Pract*. 2017;13(2):144.
10. Trudeau M, Green E, Cosby R, et al. Key components of intravenous chemotherapy labeling: a systematic review and practice guideline. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:409-24.
11. Serrano-Fabiá A, Albert-Marí A, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16:105-12.
12. Díaz-Carrasco MS, Pareja A, Yachachi A, Cortés F, Espuny A. Prescription errors in chemotherapy. *Farm Hosp*. 2007;31:161-4.
13. Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer*. 2009;124:722-8.
14. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. *J Oncol Pract*. 2006;2:149-54.
15. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care*. 2012;21:606-13.
16. Rinke ML, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Miller MR. Characteristics of pediatric chemotherapy medication errors in a national error reporting database. *Cancer*. 2007;110:186-95.

17. Nerich V, Limat S, Demarchi M, et al. Computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs: an epidemiologic study of prescribing medication errors. *Int J Med Inform.* 2010;79:699–706.
18. Schulmeister L. Preventing chemotherapy errors. *Oncologist.* 2006;11(5):463–8.
19. Delaney G, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer.* 2005;104:1129–37.
20. Luca A, Fileni A. Risk management in radiotherapy: analysis of insurance claims. *Radiol Med.* 2006;111:733–40.
21. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* 2011;12(10):933–80.
22. Wu X. The technical infrastructure of a Modern Radiation Oncology Department. In: *Radiation oncology an evidence-based approach.* Berlin: Springer; 2008. p. 641.
23. Walker SJ. The management of treatment incidents: an analysis of incidents in radiotherapy. In: Faulkner K, Harrison RM, editors. *Radiation incidents.* London: British Institute of Radiology; 1996. p. 29–35.
24. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–22.
25. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S1–2.
26. Constine LS, Ronckers CM, Hua CH, Olch A, Kremer LCM, Jackson A, Bentzen SM. Pediatric normal tissue effects in the clinic (PENTEC): an international collaboration to analyse normal tissue radiation dose–volume response relationships for paediatric cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(3):199–207.
27. Anonymous. Late effects consensus conference. *Radiother Oncol.* 1995;35(1):5–7.
28. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed 28 Feb 2020.
29. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(4):381–8, 394.
30. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S20–7.
31. Lam E, Yee C, Wong G, Popovic M, Drost L, Pon K, et al. A systematic review and meta-analysis of clinician-reported versus patient-reported outcomes of radiation dermatitis. *Breast.* 2020;50:125–34.
32. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005633. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005633>.
33. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S58–63.
34. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S86–93.
35. Kavanagh BD, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S101–7.
36. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S116–22.
37. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S130–4.
38. White ID. Sexual difficulties after pelvic radiotherapy: improving clinical management. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2015;27(11):647–55.
39. Steinmeier T, Schulze Schleithoff S, Timmermann B. Evolving radiotherapy techniques in paediatric oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(3):142–50. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.12.005>.
40. World Health Organization (WHO). *Quality assurance in radiotherapy.* Geneva: WHO; 1988.
41. *Radiotherapy risk profile. Technical manual.* WHO; 2008.

42. Portaluri M, Fucilli FI, Gianicolo EA, et al. Collection and evaluation of incidents in a radiotherapy department: a reactive risk analysis. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(12):693–9.
43. Jin F, Luo HL, Zhou J, He YN, Liu XF, Zhong MS, et al. Cancer risk assessment in modern radiotherapy workflow with medical big data. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1665–75.
44. Duffey RB, Saull JW. Know the risk: learning from errors and accidents: safety and risk in today's technology. Butterworth-Heinemann Publications: Boston, MA; 2003.
45. Cunningham J, Coffey M, Knöös T, Holmberg O. Radiation oncology safety information system (ROSiS)—profiles of participants and the first 1074 incident reports. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):601–7.
46. Reuter SR. An overview of informed consent for radiologists. *Am J Roentgenol.* 1987;148:219–22.
47. Patton G, Gaffney D, Moeller J. Facilitation of radiotherapeutic error by computerized record and verify systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):50–7.
48. Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, et al. The report of Task Group 100 of the AAPM: application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med Phys.* 2016;43(7):4209.
49. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(12):949–60.
50. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):848–58.
51. Segedin B, Petric P. Uncertainties in target volume delineation in radiotherapy—are they relevant and what can we do about them? *Radiol Oncol.* 2016;50(3):254–62.
52. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):224–33.
53. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):1–7.
54. Dörr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot.* 2002;22(3A):A117–21.
55. Schneider U, Besserer J, Mack A. Hypofractionated radiotherapy has the potential for second cancer reduction. *Theor Biol Med Model.* 2010;7:4.
56. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):83–8.
57. Codman EA. The product of a hospital. *Surg Gynecol Obstet.* 1914;18:491–6.
58. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *Surv Anesthesiol.* 1980;24:395. <https://doi.org/10.1097/00132586-198012000-00060>.
59. Amato L, Fusco D, Acampora A, Bontempo K, Rosa AC, Colais P, et al. Volumi di attività ed esiti delle cure. Prove scientifiche in letteratura ed evidenze empiriche in Italia. *Epidemiol Prev.* 2017;41:130.
60. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med.* 2002;137:511. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00012>.
61. Morche J, Mathes T, Pieper D. Relationship between surgeon volume and outcomes: a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:204. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0376-4>.
62. Luft HS. The relation between surgical volume and mortality: an exploration of causal factors and alternative models. *Med Care.* 1980;18:940–59. <https://doi.org/10.1097/00005650-198009000-00006>.
63. Pieper D, Mathes T, Neugebauer E, Eikermann M. State of evidence on the relationship between high-volume hospitals and outcomes in surgery: a systematic review of systematic reviews. *J Am Coll Surg.* 2013;216:1015–25. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.049>.
64. Reames BN, Ghaferi AA, Birkmeyer JD,

- Dimick JB. Hospital volume and operative mortality in the modern era. *Ann Surg.* 2014;260:244–51. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000375>.
65. Eskander A, Irish J, Groome PA, Freeman J, Gullane P, Gilbert R, et al. Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system: universal health-care outcomes in HNSCC. *Laryngoscope.* 2014;124:2081–8. <https://doi.org/10.1002/lary.24704>.
66. Eskander A, Merdad M, Irish JC, Hall SF, Groome PA, Freeman JL, et al. Volume-outcome associations in head and neck cancer treatment: a systematic review and meta-analysis: volume-outcome in head and neck cancer treatment. *Head Neck.* 2014;36:1820–34. <https://doi.org/10.1002/hed.23498>.