



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA**  
**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
**DOTTORATO DI RICERCA IN SANITA' PUBBLICA E MEDICINA DEL LAVORO**

A.A. 2007-2008

**LA RETE ONCOLOGICA ROMAGNOLA: LA RETE DI RELAZIONI E DEI  
PERCORSI TECNICO SCIENTIFICI FRA LE AZIENDE AUSL  
DELL'AREA VASTA ROMAGNA E IL NUOVO ISTITUTO SCIENTIFICO  
ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI.**

**Tesi di Dottorato**

**Dr. Mattia Altini**

**Relatore:**

**Proff.ssa Maria Pia Fantini**

**Tutor:**

**Dott. Daniele Donati**

<b>1. Premessa</b>	
a. Obiettivi	Pag. 3
b. Introduzione	Pag. 4
c. Struttura dell'offerta e Autosufficienza Oncologica di Area Vasta	Pag. 6
<b>2. Attività Cliniche</b>	
a. Oncologia Clinica	Pag. 10
b. Ematologia oncologica	Pag. 12
c. Percorsi avviati e di possibile interesse di Area Vasta	Pag. 13
d. Connessioni con la rete di Prevenzione e screening	Pag. 14
e. Connessione con la rete di Cure Palliative ed Hospice	Pag. 15
<b>3. Medicina Radiometabolica</b>	
a. Obiettivi della medicina nucleare IRST	Pag. 18
b. La rete di medicina nucleare in ambito di Area Vasta	Pag. 18
c. Il servizio di Medicina Nucleare	Pag. 19
d. La Radiofarmacia	Pag. 20
<b>4. Radioterapia</b>	
a. Obiettivi della Radioterapia IRST	Pag. 21
b. La rete dell'Area Vasta Romagna	Pag. 21
c. Mission	Pag. 22
d. La ricerca radioterapica applicata e di base	Pag. 23
<b>5. Ricerca Scientifica</b>	
a. Epidemiologia e Registro Tumori della Romagna	Pag. 25
b. Ricerca translazionale	Pag. 27
c. Ricerca clinica	Pag. 27
d. Unità di biostatistica e sperimentazioni cliniche	Pag. 28
e. Laboratori di Ricerca	Pag. 29
<b>6. Chirurgia Oncologica</b>	Pag. 34
<b>7. Formazione, educazione continua e cooperazione internazionale</b>	Pag. 35
<b>8. Area Laboratori</b>	
a. Laboratorio centralizzato di riferimento di Pieve Sestina	Pag. 36
b. Sistema di laboratorio integrato di diagnostica ematologica	Pag. 38
c. Farmacia oncologica	Pag. 39
<b>9. Informatizzazione. Area- clinico assistenziale</b>	Pag. 43
<b>10. Strumenti della rete oncologica di Area vasta Romagna</b>	Pag. 45
<b>11. Conclusioni</b>	Pag. 56

# Capitolo N°1

## PREMESSA

### A) *Obiettivi:*

- Apertura di un nuovo polo oncologico presso ex ospedale civile di Meldola
- Identificare le responsabilità assistenziali e di ricerca di questa struttura
- Definire i livelli di intervento in rapporto con l'offerta oncologica dell'AVR
- Identificare e dare corpo a strumenti di rete volti al :
  - i. governo unitario della ricerca oncologica di AVR
  - ii. piena Integrazione tra le aziende di AVR
  - iii. uniformare ed elevare la qualità di cura oncologica in Romagna.

### B) *Introduzione*

L'oncologia romagnola è costituita da strutture assistenziali a valenza provinciale di seguito delineate:

- ✓ Dipartimento di Oncologia di Forlì e Servizio di Oncologia di Cesena
- ✓ Dipartimento di Oncologia di Rimini
- ✓ Dipartimento di Oncologia e Ematologia di Ravenna

Tali strutture ad oggi danno risposta al bisogno assistenziale in ambito oncologico attraverso una rete assistenziale ospedaliera così articolata:

<i>Aziende</i>	<i>Posti letto ordinari</i>	<i>DH</i>	<i>Totale</i>
Ausl Forlì	22	10	32
Ausl Ravenna <sup>1</sup>	27	28	55
Ausl Cesena	-----	14 <sup>2</sup>	14
Ausl Rimini	14	14	28
<b>Totale</b>	<b>63</b>	<b>66</b>	<b>129</b>

In termini prospettici nel **primo semestre 2008** la rete Oncologica Romagnola potrà contare su di una assistenza ospedaliera così articolata:

Tab. Posti letto<sup>3</sup>

<i>Aziende</i>	<i>Posti letto ordinari</i>	<i>DH</i>	<i>Totale</i>
Ausl Forlì	*	15	15
Ausl Ravenna <sup>4</sup>	37	32	69

<sup>1</sup> Comprende i posti letto presenti a Faenza (6 DH) e Lugo (5 Deg Ord e 8 DH)

<sup>2</sup> Vedi scheda singole realtà (DH totale è la somma di Cesena + Savignano) escluse le poltrone

<sup>3</sup> La Tab pl rappresenta la dotazione massima di posti letto disponibili nella rete. A partenza dalla dotazione IRST dovrà essere rivisitata in ambito di area vasta in relazione all'appropriatezza di utilizzo

<sup>4</sup> Comprende i posti letto presenti a Faenza e Lugo ed il complessivo tiene conto dell'area oncologia ematologia e di pl a bassa carica microbica

Ausl Cesena	*	14	14
Ausl Rimini	14	14	28
IRST	30 + 6 (bcm)	6	42
<b>Totale</b>	<b>87</b>	<b>81</b>	<b>168</b>

\* L'attività di degenza ordinaria è assorbita dall'IRST

**Rete Oncologica della Romagna:** Si ritiene che il modello di riferimento sia quello a rete definito Hub and Spoke dal piano sanitario del 1998-2000, questo modello dovrà essere applicato all'interno di una rete oncologica già esistente con l'intento di articolare un servizio di eccellenza, in Area Vasta Romagna.

La rete costituita da maglie e nodi dovrà esprimere un servizio di eccellenza che è anche da intendersi nella accezione del paziente come "Prossimo" cioè vicino.

In questa ottica la Rete Oncologica di Area Vasta Romagna dovrà esprimere un "Servizio eccellente con un nodo di eccellenza". Continuando in quest'ottica sono da prevedere percorsi preferenziali a doppia via che vedano i pazienti ed i dati dei pazienti transitare con facilità all'interno dei nodi in relazione alla tipologia di trattamento e alla prossimità anche geografica nella quale certe attività possano essere svolte.

**Nodi della rete:** L'IRST rappresenta a tutti gli effetti una struttura totalmente integrata dal punto di vista organizzativo nel Sistema Sanitario Regionale. (dal punto di vista giuridico l'Istituto è frutto di una partnership pubblico-privato i cui soci sono rappresentati dalle quattro Aziende Ausl della Romagna, dall'Istituto Oncologico Romagnolo, dal comune di Meldola e dalle fondazioni bancarie: Cassa di risparmio di Cesena, Faenza, Forlì, Lugo e Ravenna). L'IRST è quindi nodo della rete oncologica della area Vasta Romagna, struttura Hub per alcune attività di eccellenza, e Spoke per altre attività che questo assolve di concerto e per conto delle AUSL dell'area vasta.

L'IRST nella veste di Hub assolve ad attività di governo della ricerca oncologica e delle sperimentazioni, tali sperimentazioni possono essere realizzate all'IRST se necessitano di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi (es. Fase I) o svolgersi presso ogni struttura spoke nel caso per es. di fase II e III.

L'aspetto funzionale della proposta di rete punta ad identificare percorsi diagnostico-terapeutici delle malattie neoplastiche certi, condivisi e predefiniti, lungo i quali il paziente riceve, in sequenza preordinata una serie di prestazioni specialistiche diagnostiche e/o terapeutiche multidisciplinari in stretto raccordo funzionale all'interno della rete.

L'aspetto culturale che sostiene questa proposta si riferisce da un lato alle esigenze assistenziali e dall'altro a quelle di studio e ricerca biomedica. Tale attività di ricerca coordinata in sede IRST consentirà di arruolare pazienti con caratteristiche omogenee in modo diffuso da tutti i nodi della rete e contestualmente di accentrare ove necessario alcuni trattamenti sperimentali. E' auspicabile che in questo contesto gli ambiti di ricerca e la tipologia di sperimentazione clinica siano validate ed omogenee su tutto l'area su cui insiste la rete.

L'IRST a tutti gli effetti potrà contare su numerose eccellenze, di tipo professionale, di laboratorio e anche tecnologico. Tale vantaggio Tecnologico deriva dalla impossibilità in termini di efficienza ed economicità ad installare tali strumentazioni in maniera diffusa su tutta la rete. Il modello organizzativo e scientifico che supporta questa scelta è quello di rete "Aperta" e questo presuppone l'utilizzo delle strumentazioni in maniera progettualmente condivisa con un altrettanto ampio coinvolgimento dei professionisti di area vasta interessati.

Le strutture Hub concentrano le tecnologie avanzate sperimentali e/o emergenti diagnostico terapeutiche. Per quanto concerne alte tecnologie anche sperimentali presenti in alcuni nodi della

rete di Area Vasta Romagna si evidenzia che i criteri di disponibilità debbano consentire a ciascuna equipe e ai propri pazienti l'eventuale utilizzo della metodica.

**b) Struttura dell'offerta e Autosufficienza Oncologica di Area Vasta.**

Assumendo, a parità di altre condizioni, che il numero di ricoveri comprensivo di day hospital a consuntivo sia predittivo del fabbisogno di cure oncologiche, per l'Area Vasta Romagna si possono analizzare le informazioni riguardanti i pazienti romagnoli che hanno fruito di tali cure nell'anno 2004.

Tabella N°1 Day Hospital<sup>5</sup>

Azienda di ricovero	Azienda USL di residenza										TOTALE
	ESTERO	ALTRE REGIONI	PIACENZA	PARMA	REGGIO EMILIA	MODENA	BOLOGNA	IMOLA	FERRARA	AREA VASTA	
ALTRE REGIONI	-	-	237	76	31	56	48	3	108	96	655
PIACENZA	9	50	1.127	12	-	-	-	-	-	-	1.198
BOLOGNA	5	100	-	-	1	34	1.726	79	75	26	2.046
IMOLA	-	7	-	-	-	-	13	278	1	11	310
AREA VASTA	36	293	1	4	5	10	66	52	73	5.216	5.756
AOSP PARMA	2	39	21	655	16	4	1	-	-	-	738
AOSP REGGIO E.	9	88	1	76	1.595	61	-	-	-	-	1.830
AOSP MODENA	6	288	-	2	64	3.162	55	2	16	10	3.605
AOSP BOLOGNA	25	387	-	-	7	60	4.817	187	127	124	5.734
AOSP FERRARA	6	97	1	-	3	1	15	-	1.686	1	1.810
TOTALE	98	1.349	1.388	825	1.722	3.388	6.741	601	2.086	5.484	23.682

<sup>5</sup> Schede di dimissione ospedaliera - anno 2004; disciplina di dimissione: 064 oncologia per qualsiasi drg; regime di ricovero: day hospital; tipo presidio: pubblico, raggruppato per area l'area Area Vasta romagna.

Tabella N°1 bis Day Hospital

Azienda di ricovero	Azienda USL di residenza													TOTALE
	ESTERO	ALTRE REGIONI	PIACENZA	PARMA	REGGIO EMILIA	MODENA	BOLOGNA	IMOLA	FERRARA	RAVENNA	FORLÌ	CESENA	RIMINI	
<b>ALTRE REGIONI</b>	-	-	237	76	31	56	48	3	108	29	16	2	49	<b>655</b>
<b>PIACENZA</b>	9	50	1.127	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>1.198</b>
<b>BOLOGNA</b>	5	100	-	-	1	34	1.726	79	75	17	1	4	4	<b>2.046</b>
<b>IMOLA</b>	-	7	-	-	-	-	13	278	1	11	-	-	-	<b>310</b>
<b>RAVENNA</b>	12	114	-	2	2	7	28	15	58	<b>1.920</b>	42	45	7	<b>2.252</b>
<b>FORLÌ</b>	1	49	1	-	3	3	35	33	9	90	<b>668</b>	129	38	<b>1.059</b>
<b>CESENA</b>	-	22	-	-	-	-	-	3	6	45	13	<b>705</b>	43	<b>837</b>
<b>RIMINI</b>	23	108	-	2	-	-	3	1	-	5	4	27	<b>1.435</b>	<b>1.608</b>
<b>AOSP PARMA</b>	2	39	21	655	16	4	1	-	-	-	-	-	-	<b>738</b>
<b>AOSP REGGIO E.</b>	9	88	1	76	1.595	61	-	-	-	-	-	-	-	<b>1.830</b>
<b>AOSP MODENA</b>	6	288	-	2	64	3.162	55	2	16	1	-	-	9	<b>3.605</b>
<b>AOSP BOLOGNA</b>	25	387	-	-	7	60	4.817	187	127	56	20	13	35	<b>5.734</b>
<b>AOSP FERRARA</b>	6	97	1	-	3	1	15	-	1.686	-	-	1	-	<b>1.810</b>
<b>TOTALE</b>	<b>98</b>	<b>1.349</b>	<b>1.388</b>	<b>825</b>	<b>1.722</b>	<b>3.388</b>	<b>6.741</b>	<b>601</b>	<b>2.086</b>	<b>2.174</b>	<b>764</b>	<b>926</b>	<b>1.620</b>	<b>23.682</b>

Tabella N°2 Ricoveri ordinari<sup>6</sup>

Azienda di ricovero	Azienda USL di residenza										TOTALE
	ESTERO	ALTRE REGIONI	PIACENZA	PARMA	REGGIO EMILIA	MODENA	BOLOGNA	IMOLA	FERRARA	AREA VASTA	
ALTRE REGIONI	-	-	144	80	20	59	20	5	121	104	553
BOLOGNA	8	172	4	-	2	37	904	58	40	48	1.273
<b>AREA VASTA</b>	<b>18</b>	<b>371</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>24</b>	<b>46</b>	<b>102</b>	<b>88</b>	<b>84</b>	<b>1.920</b>	<b>2.673</b>
AOSP PARMA	3	117	35	561	20	13	-	-	-	1	750
AOSP MODENA	9	188	-	-	15	515	6	-	7	-	740
AOSP BOLOGNA	9	430	2	-	5	21	579	53	68	80	1.247
AOSP FERRARA	6	43	-	-	-	2	18	-	499	1	569
II.OO.R.	47	979	-	7	9	93	78	-	-	19	1.232
<b>TOTALE</b>	<b>100</b>	<b>2.300</b>	<b>203</b>	<b>650</b>	<b>95</b>	<b>786</b>	<b>1.707</b>	<b>204</b>	<b>819</b>	<b>2.173</b>	<b>9.037</b>

<sup>6</sup> Schede di dimissione ospedaliera - anno 2004; disciplina di dimissione: 064 oncologia per qualsiasi drg; regime di ricovero: Ordinario; tipo presidio: pubblico, raggruppato per area l'area Area Vasta romagna

Tabella N°2 Bis Ricoveri ordinari

Azienda di ricovero	Azienda USL di residenza													TOTALE
	ESTERO	ALTRE REGIONI	PIACENZ	PARMA	REGGIO EMILIA	MODENA	BOLOGN	IMOLA	FERRARA	RAVENN	FORLÌ	CESENA	RIMINI	
<b>ALTRE REGIONI</b>	-	-	144	80	20	59	20	5	121	17	33	6	48	<b>553</b>
<b>BOLOGNA</b>	8	172	4	-	2	37	904	58	40	22	16	8	2	<b>1.273</b>
<b>RAVENNA</b>	7	180	18	-	1	6	15	7	35	<b>425</b>	-	36	5	<b>735</b>
<b>FORLÌ</b>	7	181	-	1	22	40	87	81	49	148	<b>687</b>	207	46	<b>1.556</b>
<b>RIMINI</b>	4	10	-	1	1	-	-	-	-	1	2	11	<b>352</b>	<b>382</b>
<b>AOSP PARMA</b>	3	117	35	561	20	13	-	-	-	-	1	-	-	<b>750</b>
<b>AOSP MODENA</b>	9	188	-	-	15	515	6	-	7	-	-	-	-	<b>740</b>
<b>AOSP BOLOGNA</b>	9	430	2	-	5	21	579	53	68	33	25	10	12	<b>1.247</b>
<b>AOSP FERRARA</b>	6	43	-	-	-	2	18	-	499	1	-	-	-	<b>569</b>
<b>II.OO.R.</b>	47	979	-	7	9	93	78	-	-	-	-	-	19	<b>1.232</b>
<b>TOTALE</b>	<b>100</b>	<b>2.300</b>	<b>203</b>	<b>650</b>	<b>95</b>	<b>786</b>	<b>1.707</b>	<b>204</b>	<b>819</b>	<b>647</b>	<b>764</b>	<b>278</b>	<b>484</b>	<b>9.037</b>

Dalla tabelle sopra esposte si evince la dimensione del fabbisogno di trattamenti oncologici, utilizzando, come proxy, il numero di day hospital e ricoveri ordinari eseguiti nell'anno 2004; Da cui si evidenzia che la popolazione dell'area vasta romagna ha espresso un fabbisogno totale, che può essere quantificato in **5484** Day Hospital e **2173** ricoveri ordinari, complessivi anno, di cui trattati nelle strutture assistenziali oncologiche romagnole rispettivamente **5216** in DH e **1920** in regime ordinario **con un delta fra fabbisogno e trattamento in loco di 268 DH e 253 ricoveri ordinari.**

La gran parte della mobilità al di fuori dell'Area Vasta è costituita da una migrazione di pazienti verso l'area della provincia di Bologna ed è sostanziata dalla mancanza di alcune funzioni di alta specialità.

L'area Vasta Romagna in questo contesto, grazie anche all'ampliamento e completamento della struttura dell'offerta può puntare:

- ✓ alla completa autosufficienza di trattamenti oncologici per la popolazione residente
- ✓ Ad una sensibile riduzione dei tempi di attesa
- ✓ all'aumento dell'import extra regionale legato alla qualificazione e all'eccellenza dei trattamenti erogati.

## Capitolo N°2

# Attività Cliniche

### a) *Oncologia Clinica:*

L'attività clinica in sede IRST comprenderà:

1. attività clinico-sperimentali erogate dall'IRST coerentemente con la mission che lo vedrà acquisire lo status di Istituto di **Ricovero e Cura a Carattere Scientifico**.
2. attività assistenziale ad integrazione delle esigenze della rete oncologica di Area Vasta.

### **Attività clinico diagnostico-terapeutiche sperimentali esclusive IRST:**

All'interno dell'IRST in relazione alla mission che l'istituto si prefigge verranno posti in essere **modalità terapeutiche sperimentali ed innovative tra cui:**

- ✓ Terapia Genica
- ✓ Tutti i trattamenti radiometabolici innovativi e sperimentali
- ✓ Trattamenti radianti innovativi
- ✓ Immunoterapia sperimentale (da AUSL Fo)
- ✓ Terapia Cellulare somatica (da AUSL Fo)

L'IRST ricoprirà comunque per le attività sperimentali anche svolte all'interno della rete delle oncologie di area vasta un ruolo di Governo tecnico e di supporto.

Inoltre saranno attivate in sede IRST alcuni **programmi** clinico assistenziali **precedentemente presenti** all'interno della rete oncologica di area vasta:

- ✓ Farmacologia clinica e tossicologia (da AUSL Ra)
- ✓ Radioterapia (da AUSL Fo)
- ✓ Medicina Nucleare (in parte da AUSL Fo)
- ✓ Farmacia Oncologica<sup>7</sup>

### *Attività assistenziale e servizi ad integrazione della rete:*

In particolare la parte di **attività assistenziale convenzionale** prevista in sede IRST farà fronte alle esigenze di quelle aziende sanitarie locali che nel nuovo contesto non saranno dotate di posti letto per degenza ordinaria (Cesena, Forlì)

Le attività sopra descritte verranno erogate presso l'IRST nelle seguenti modalità assistenziali:

- ✓ 30 Posti letto di degenza Ordinaria
- ✓ 6 di degenza a bassa carica microbica (a sostituzione dei 2 Posti letto attualmente in carico alla AUSL di Fo ed ad integrazione di quelli presenti in Area Vasta)
- ✓ 6 posti letto di Day Hospital (In aggiunta ed integrazione di quelli presenti in Area Vasta,)

---

<sup>7</sup> Il livello di integrazione delle due farmacie oncologiche (IRST e Forlì) dipenderà dai volumi di attività richieste e dalle strategie di sviluppo strutturali dell'IRST e tenderà come obiettivo alla centralizzazione

Questi ultimi 12 PI (6 bassa carica e 6 DH) risponderanno alle esigenze di pazienti trattati secondo le modalità assistenziali e sperimentali proprie della mission dell'IRST.

### Strutture e Funzioni IRST:

<i>Unità Organizzative</i>	<i>Funzione</i>	<i>Posti letto</i>	<i>Dotazione Tecnologica</i>
Oncologia Medica	Assistenziale e di ricerca	30-(+6*)	
✓ Degenza Ordinaria			
✓ Day Hospital			
✓ Bassa Carica micr.		6	
Immunoterapia	Assistenziale e di ricerca	Da definire	
Medicina Radiometabolica	Assistenziale e di ricerca	6-(8*)	Gamma camera, TC-PET*;
Radioterapia	Assistenziale e di ricerca	-----	1 acceleratore 1 T.therapy; 1 Simultac
Biostatistica e trials clinici	Ricerca		
Epidemiologia oncologica E registro tumori Romagna^	Ricerca		
Radiologia	Assistenziale	-----	Tac; RMN*; 1Radiocomandato; 2 ecografi
Farmacia Oncologica	Assistenziale e di ricerca	-----	
Laboratori di Ricerca	Ricerca	-----	
Radiofarmacia	Ricerca	-----	Ciclotrone*
Lab. Ricerca radiofarmaci	e Assistenziale		

### Legenda:

Area di sviluppo condizionata dalla gara in Concessione e Gestione\*<sup>8</sup>

Area di Spazi disponibili condizionata dalla Sopraelevazione 4° piano^

<sup>8</sup> La possibile evoluzione della struttura ed il conseguente ampliamento di funzioni è condizionato da approvazione regionale, gara ad evidenza pubblica e disponibilità sul mercato di Aziende interessate

## ***b) Ematologia***

In Romagna esiste una struttura complessa di Ematologia a Ravenna, strutture semplici ed incarichi professionali nelle altre sedi ospedaliere, che condividono in gran parte protocolli clinici e terapeutici e da qualche anno conducono in modo integrato progetti di ricerca clinica e biologica all'interno dell' Istituto Oncologico Romagnolo (IOR). L'Ematologia di Ravenna ha raggiunto, da qualche tempo, una maggiore disponibilità di posti letto in ambiente condizionato e filtrato, e ciò ha contribuito a renderla ancora di più un punto di riferimento per l'intera Area Vasta Romagna. Ben oltre il 30% dell'attività clinica dell'Ematologia ravennate si applica a pazienti extra AUSL Ravenna.

L'ematologia sarà nodo di rete Hub presso la Unità Sanitaria Locale di Ravenna, ove in ottica di integrazione e coordinamento sarà gestito come centro unico per tutta l'Area Vasta Romagna (bacino di utenza 1 milione di abitanti) l'attività di trapianto di midollo allogenico (bisogno stimato 12/15 pazienti/anno)

Nell'ambito delle attività ematologica di area vasta l'azienda AUSL di Rimini ad integrazione del nodo Hub (AUSL Ravenna) potrà svolgere le attività terapeutiche ed assistenziali compresi i trapianti autologhi di midollo.

Per quanto riguarda l'attività ematologica benché non sia prevista nell'IRST di Meldola una unità operativa in questa disciplina è comunque necessario che lo stesso istituto possa avere al suo interno una competenza ematologica svolta da personale che farà comunque riferimento all'ematologia della AUSL di Ravenna.

Gli obiettivi che si prefigge di raggiungere la rete di Ematologia clinica e di laboratorio all'interno dell'Area Vasta Romagna (AVR) in particolare nei suoi rapporti con l'IRST, sono i seguenti:

- 1) uniformità di percorsi diagnostici e terapeutici per i pazienti emopatici dell'AVR.
- 2) istituzione di un sistema hub and spoke condiviso per la diagnostica ed il trattamento di patologie ematologiche, in particolare l'organizzazione e lo sviluppo del trapianto di midollo allogenico.
- 3) definizione ed istituzione di un sistema laboratoristico integrato di diagnostica ematologica e di ricerca clinica (vedi cap. N°8 laboratori)

### **Uniformità di percorsi diagnostici e terapeutici per i pazienti emopatici dell'AVR.**

Per giungere a tale obiettivo occorre incrementare i rapporti di collaborazione tra le realtà ematologiche romagnole, attraverso la realizzazione di linee guida condivise sulla gestione ed il trattamento dei pazienti emopatici, ampliando gli interscambi culturali, e conseguentemente sviluppando la rete ematologica romagnola attraverso la definizione sempre più chiara delle vocazioni e delle prerogative di ciascun centro. Sarà necessario un continuo scambio di dati e informazioni, oltre al controllo e verifica della qualità dell'attività svolta. A questo proposito, sarà indispensabile la valutazione di esito. Tali studi dovranno essere estesi a tutta l'AVR, per un confronto ed una valutazione dei risultati ed eventuali correzioni di linee diagnostiche o terapeutiche.

### **Istituzione di un sistema hub and spoke:**

Ravenna si propone come centro hub per le emopatie acute. Attualmente, il centro ravennate segue e cura pazienti emopatici con qualsiasi procedura terapeutica, escluso il trapianto di midollo allogenico. In Romagna, vari centri eseguono trapianti di midollo autologo ma non esiste, al momento, alcun centro di trapianto allogenico. I pazienti fanno riferimento a strutture vicine (prevalentemente Bologna e Pesaro). E' necessario dotare l'AVR di un centro trapianti in grado di soddisfare le esigenze di 1 milione di persone, con una attività non inferiore a 12-15 trapianti/anno. Questa attività potrebbe integrarsi con l'IRST in una futura ottica di trapianti allogenici in pazienti con tumori solidi, attività oggi difficilmente perseguibile, ma possibile in futuro.

Tra un anno sarà disponibile a Ravenna il nuovo Reparto Dipartimentale di Oncologia ed Ematologia, che sarà dotato di una sezione per trapianti allogenici. E' in atto il percorso di accreditamento, teso a valutare gli aspetti strutturali, le risorse umane ed economiche, nonché gli aspetti relativi alla formazione e all'aggiornamento secondo le disposizioni internazionali del JACIE.

### ***c) Percorsi avviati e di possibile interesse di Area Vasta:***

#### *Percorso NeuroOncologico:*

Il percorso Neurooncologico sarà gestito dal gruppo multidisciplinare (Neurochirurghi, Neurologi, Oncologi, Neuroradiologi, Radioterapisti, Patologi) con l'obiettivo di fornire ai pazienti affetti da neoplasie cerebrali prestazioni mediche polispecialistiche secondo i più aggiornati criteri scientifici con un percorso diagnostico terapeutico omogeneo e condiviso la cui sede come nodo di riferimento per l'Area Vasta Romagna sarà AUSL di Cesena.

#### *Percorso OsteoOncologico:*

Sulla base dell'attività già avviata presso la AUSL di Forlì questo percorso sarà gestito dal gruppo multidisciplinare (Oncologi, Radioterapisti, Medico Nucleare, Chirurgo Ortopedico, Oncologo, Palliativista, Riabilitatore) con l'obiettivo di fornire al paziente affetti da metastasi ossee in fase critica la migliore prestazione polispecialistica con l'attivazione di percorsi diagnostico terapeutici omogenei e condivisi.

#### *Percorso Neoplasie Germinali:*

Il percorso relativo alle neoplasie germinali sarà gestito multidisciplinariamente con l'obiettivo di fornire ai pazienti affetti da questa patologia prestazioni mediche polispecialistiche secondo i più aggiornati criteri scientifici con un percorso diagnostico terapeutico omogeneo e condiviso la cui sede come nodo di riferimento per l'Area Vasta Romagna potrà essere l' AUSL di Ravenna.

#### *Percorso Endoscopia Toracica:*

Sulla scorta dell'esperienza già avviata di collaborazione fra l'azienda AUSL di Forlì di e Ravenna è auspicabile giungere alla costituzione di un percorso diagnostico terapeutico condiviso di Area Vasta con lo scopo di garantire la miglior qualità assistenziale e l'omogeneità dei percorsi diagnostico-terapeutici. Il nodo di riferimento per tale attività sarà l'AUSL di Forlì.

#### *Percorso OncoDermatologico:*

Si ritiene opportuno in relazione alla esperienza e vocazione in tema OncoDermatologico appartenente alla AUSL di Cesena di strutturare un percorso diagnostico terapeutico di Area Vasta

Romagna utilizzando anche l'esperienza acquisita dall'attività dermato-oncologica svolta dallo IOR all'interno della AUSL di Ravenna.

Sulla base di queste esperienze l'IRST dovrà promuovere una sempre maggiore integrazione funzionale ed organizzativa fra le diverse aziende AUSL di Area Vasta su percorsi diagnostico-terapeutici inerenti le patologie oncologiche di maggiore impatto scientifico-assistenziale (carcinoma del polmone, carcinoma della mammella, carcinoma del colon retto, carcinoma della prostata ecc) privilegiando come sopra evidenziato il ruolo centrale del paziente e la multidisciplinarietà degli interventi assistenziali.

#### ***d) Connessione con la rete di Prevenzione e Screening***

Nell'Area Vasta Romagna esistono Servizi diagnostici dedicati alla diagnosi precoce dei tumori della mammella e dell'utero e Programmi di screening di popolazione già avviati per il tumore della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto.

In ogni realtà esistono varie modalità organizzative per la diagnosi precoce e la gestione dei Programmi di screening.

L'IRST rappresenta una opportunità significativa per migliorare la qualità dei servizi prestati e renderla omogenea in Area Vasta creando un Coordinamento delle attività di Prevenzione Oncologica che possa:

1. Implementare le attività di diagnosi precoce sul territorio aumentandone i vantaggi e riducendone gli svantaggi. Ogni intervento teso all'anticipazione diagnostica (screening o accesso spontaneo) deve avvenire nel contesto di un programma ben organizzato e controllato e deve avvalersi di un programma di formazione degli operatori;
2. Implementare ed omogeneizzare i percorsi diagnostici, terapeutici e di follow-up;
3. Monitorare tutte le attività gestionali, diagnostiche e terapeutiche;
4. Promuovere attività di formazione continua di tutti gli operatori;
5. Pianificare e coordinare le ricerche specifiche di Area Vasta

Attualmente nell'Area Vasta esistono due Unità Operative di Prevenzione Oncologica (a Forlì e Ravenna) ed incarichi professionali o gestionali nelle altre realtà.

Esiste un Servizio di Consulenza Genetica per ogni tipo di tumore maligno, principalmente dedicato al tumore della mammella, che è coordinato per l'Area Vasta Romagna dall'U.O. di Forlì, sia per quanto riguarda il medico genetista che nella parte laboratoristica di ricerca delle alterazioni genetiche molecolari.

Il coordinamento dovrà elaborare una ipotesi di integrazione dei servizi diagnostici aziendali esplicitando obiettivi, tempi e risultati per creare una rete omogenea di Area Vasta Romagna sia per l'attività di diagnosi precoce spontanea che per i programmi di screening già avviati. Dovranno essere esplicitate linee guida riguardanti tutto il percorso diagnostico terapeutico e di follow up. Si potranno prevedere attività accentrate (es gestione inviti, adesioni, call center, valutazione dei programmi) e coordinamenti professionali inerenti la qualità diagnostica per ogni attività espressa nell'Area Vasta. Il progetto dovrà garantire la massima efficienza e qualità nell'intervento diagnostico con il miglior utilizzo del personale e delle apparecchiature dedicate.

## ***e) Connessione con la rete di Cure Palliative ed Hospice***

Le CP possono essere erogate in diversi assetti assistenziali:

- In struttura di ricovero e cura per pazienti acuti;
- in strutture assistenziali appositamente costituite (Hospice o Unità Cure Palliative), ospedaliere o territoriali;
- In strutture di lungo degenza sanitarie e/o socio-sanitarie;
- Al domicilio dei pazienti<sup>9</sup>.

Di seguito rappresentiamo le attività presenti nelle singole realtà:

### *AUSL Forlì:*

Presso la AUSL di Forlì è presente una Struttura Complessa denominata Unità Operativa Cure Palliative (UOCP) che gestisce 11 posti letto di Hospice Ospedaliero a Forlimpopoli e una parte di Assistenza Domiciliare codificata come "Home Care". Svolge inoltre attività ambulatoriale in cure palliative e terapia del dolore oncologico in Hospice e presso il day hospital oncologico, partecipa all'attività del Centro di Osteoncologia, e svolge attività consulenziale in ospedale, in ADI e in strutture residenziali. E' prevista inoltre entro il 2005 l'apertura di 8 posti letto di Hospice Territoriale a Dovadola, con la presenza costante di un medico dell'UOCP.

Strette collaborazioni sono in atto con i Medici di Medicina Generale, l'UO di Oncologia, e con il Medico che effettua Terapia del Dolore non Oncologico presso la Casa di Cura Villa Serena..

### *AUSL Cesena:*

I posti letto di degenza ordinaria di CP sono 14, di cui uno o due dedicati a pazienti non oncologici, e costituiscono l'Hospice Territoriale di Savignano. Esso è gestito dai medici che, fra quelli del Servizio di Oncologia di Cesena, sono stati dedicati alle CP dal Responsabile, che dirige quindi sia la parte di terapie attive antitumorali, che quella di terapie palliative. I medici del gruppo gestiscono anche una parte dei pazienti seguiti dal Servizio di Assistenza Domiciliare, ed effettuano attività consulenziale ambulatoriale, domiciliare, ed ospedaliera.

### *AUSL Rimini:*

L'Unità di Terapia del Dolore e Cure Palliative (UTDCP) dell'AUSL di Rimini concentra le due attività, di TD non oncologico e di CP, in un'unica equipe. L'UTDCP gestisce i nove posti letto di Hospice Ospedaliero e svolge attività ambulatoriale e consulenziale ospedaliera. La parte specialistica e consulenziale dell'Assistenza Domiciliare è gestita dal Modulo di CP dell'UO di Oncologia, con cui l'UTDCP è strettamente integrata. E' prevista l'apertura di un Hospice Territoriale nel prossimo futuro.

### *AUSL Ravenna:*

#### **Faenza**

Il Servizio di Oncologia svolge attività consulenziale di CP dentro l'ospedale e sul territorio. E' in programma l'apertura di un Hospice Territoriale per il 2007.

---

<sup>9</sup> l'attività domiciliare viene effettuata in stretta integrazione e collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG)

## Ravenna

L'UO di Oncologia affida ad Oncologi del Distretto le consulenze palliative domiciliari e la gestione di una piccola parte dei pazienti oncologici domiciliari eligibili al programma di CP. Questi stessi specialisti effettuano anche le consulenze specialistiche palliative per l'ADI. E' attiva la collaborazione con il Servizio Aziendale di Terapia del Dolore non oncologico di Lugo.

## Lugo

L'UO di Oncologia gestisce con un proprio gruppo di medici dedicati, affidati ad un coordinatore, 8 posti letto di Hospice Territoriale per le CP Oncologiche ed il coordinamento delle attività domiciliari di CP Oncologiche erogate secondo entrambe le modalità: quella di gestione di una parte di pazienti dopo il passaggio in cura da parte del MMG e quella di consulenza. Lo stesso gruppo esegue anche consulenze palliative oncologiche ospedaliere e collabora con il Servizio Aziendale di Terapia del Dolore, mentre è prevista in futuro l'attivazione di un Hospice Ospedaliero.

### *Il ruolo dell'IRST nel sistema delle cure palliative dell'area vasta Romagnola*

Le attività assistenziali realizzate nelle singole realtà sopra descritte, anche se diversamente interpretate e rappresentate dalle AUSL romagnole, costituiscono un importante e qualificato servizio all'interno della rete oncologica dell'Area Vasta Romagna. Tutte le sedi coinvolte nella rete dell'area vasta Romagna forniscono un servizio di Assistenza Psicooncologica, quasi totalmente garantito dallo IOR.

L'IRST rappresenta anche in questo caso una opportunità significativa ai fini di un'ulteriore crescita della qualità dell'assistenza in cure palliative. Affinché ciò possa concretizzarsi si individua la necessità di un coordinamento del sistema delle cure palliative dell'area vasta Romagnola che consenta di approfondire e sviluppare due fondamentali aspetti delle cure palliative:

- ✓ La ricerca, e la formazione continua
- ✓ Il modello assistenziale e il suo ulteriore miglioramento basato su una maggiore omogeneità dei criteri di presa in carico e di gestione dei pazienti e delle loro problematiche

### Ricerca e formazione continua

Nell'ambito ed in continuità con i programmi di ricerca concernenti le aree innovative in Cure Palliative promossi ed attuati dal "Gruppo Cure Palliative" dello IOR, verranno proseguite ed implementate le ricerche in corso.

In particolare verranno indagate diverse aree:

- ✓ clinica, con studi sull'epidemiologia e la terapia del dolore cronico oncologico e degli altri sintomi legati alla patologia o ai trattamenti;
- ✓ clinico-etica, con studi sulla sedazione palliativa controllata ed altre scelte di fine vita;
- ✓ traslazionale, con studi sulle correlazioni biologico-cliniche relative a dolore, cachessia, e altri sintomi;
- ✓ di organizzazione sanitaria, con studi sulle diverse modalità attuative assistenziali e per l'individuazione di indicatori e standard di qualità;
- ✓ di psico-oncologia, tramite l'utilizzo di strumenti di rilevazione della qualità di vita e della qualità percepita dai pazienti e dalle loro famiglie.

Nell' ambito della formazione continua L'IRST intende promuovere una formazione specifica nel settore delle Cure Palliative e del Dolore Oncologico. Sono prevedibili due livelli formativi:

- livello di base, per MMG, infermieri, operatori che non hanno le cure palliative come unica attività;
- livello approfondito, per operatori di cure palliative dell'AVR, della Regione, e extraregionali.

### Modello Assistenziale

Nonostante l'attività assistenziale IRST riguardi patologie oncologiche in fase "acuta" e candidabili a trattamenti di elezione, è comunque indispensabile garantire a tutti i pazienti una simultaneità di trattamenti specifici, di supporto e palliativi attraverso una stretta collaborazione con le competenze professionali della rete delle cure palliative dell'area vasta Romagna. Questo obiettivo può essere raggiunto con la partecipazione programmata all'attività clinica dell'IRST dei professionisti esperti in cure palliative. Le modalità di tale collaborazione possono consistere nella presenza dei palliativisti a fianco degli oncologi durante le attività assistenziali quotidiane e nella attivazione di un'ambulatorio di CP nei locali dell'IRST. Tale presenza programmata ha una valenza: clinica (consulenze su sintomi difficili e/o refrattari), etica (pareri su decisioni di fine vita), psicologica (counseling a pazienti e loro familiari), di ricerca (vedi paragrafo ad hoc) ed organizzativa

La realizzazione di tale integrazione fra cure palliative e trattamenti oncologici specifici può essere favorita dalla prossimità geografica e dalla competenza della UOCP dell'AUSL di Forlì i cui professionisti potranno erogare le prestazioni richieste a tale scopo.

Gli obiettivi sopradescritti potranno essere raggiunti, come già precedentemente delineato, con la costituzione di un coordinamento di Area Vasta in cure palliative con il compito di:

- ✓ Costruire e attivare percorsi preferenziali che consentano il reinserimento tempestivo dei pazienti nelle RCP della AUSL di provenienza.
- ✓ Condividere gli indicatori e gli standard delle diverse RCP e dei diversi Hospice, per tentare di renderli quanto più possibile omogenei nel territorio dell'area vasta;
- ✓ Identificare percorsi e collaborazioni multiprofessionali per particolari esigenze assistenziali e terapeutiche, quali le tecniche antalgiche invasive che, ove necessario, potranno avvalersi della specifica competenza degli specialisti presenti nell'area vasta romagnola.

# Capitolo N°3

## Medicina Radiometabolica

### ***a) Obiettivi della Medicina Nucleare IRST***

La Medicina Radiometabolica sarà nodo di rete Hub presso l'IRST ove vedrà transitare le attività ad oggi presenti presso la AUSL di Forlì. Saranno quindi concentrate all'IRST tutte le attività sperimentali ad esclusione della gestione delle neoplasie della tiroide (es. Iodio 131 che sarà concentrata presso la AUSL di Cesena come di seguito esplicitato) Saranno inoltre mantenute presso la AUSL di Cesena le attività di MN già ad oggi svolte, compreso il trattamento dei tumori neuroendocrini.

Le strutture Hub concentrano le tecnologie avanzate sperimentali e/o emergenti diagnostico terapeutiche. Per quanto concerne alte tecnologie anche sperimentali presenti in alcuni nodi della rete di Area Vasta Romagna si evidenzia che i criteri di disponibilità debbano consentire a ciascuna equipe e ai propri pazienti l'eventuale utilizzo della metodica.

Gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso L'IRST in tema di Medicina Nucleare all'interno dell'Area Vasta Romagna sono:

- La realizzazione di una nuova degenza protetta dedicata alla ricerca clinica nelle terapie mirate (targetted therapy) con beta emettitori (elettroni).
- La realizzazione di una nuova radiofarmacia centralizzata e di un archivio immagini digitali in rete con tutti i centri dell'Area Vasta Romagna
- La copertura del fabbisogno di prestazioni del bacino di utenza Romagnolo in collaborazione con i servizi delle altre Aziende Usl della Romagna.
- La Costituzione di un network di istituzioni per lo sviluppo di progetti di ricerca

### ***b) La rete di medicina nucleare in ambito di Area Vasta Romagna:***

Si è di recente <sup>10</sup> giunti ad una vision complessiva della futura organizzazione dei servizi di medicina nucleare in ambito di Area Vasta Romagna.

Si è condivisa da parte di tutti i responsabili la necessità di:

Forte collaborazione e coordinamento delle varie Unità nel rispetto reciproco della propria autonomia. Tale collaborazione ha portato ad alcuni intendimenti strategici tra cui:

- ✓ **La Medicina Nucleare di Faenza** è certamente bene impostata e dovrà proseguire con un possibile aumento di attività nell'ottica di una medicina nucleare dedicata alla diagnostica tradizionale con l'obiettivo di meglio servire la zona di Ravenna e la vicina Imola. Per perseguire tale obiettivo ed in ottica di integrazione e coordinamento con le caratteristiche definite in premessa, saranno resi disponibili alcuni posti letto per i pazienti provenienti da Faenza nel reparto di terapia radiometabolica dell'IRST.

---

<sup>10</sup> Verbale, riunione tenutasi a Forlì il 30.05.05. Erano presenti il Dr. Giovanni Paganelli (consulente IEO), il Dr. Claudio Corbelli (Faenza), il Dr. Giuseppe Fiorentini (Forlì), il Dr. Massimo Dottorini (Cesena) ed il Dr. Massimo Pieratelli, in qualità di Referente del Settore Oncologico dell'Area Vasta Romagna.

- ✓ **La Medicina Nucleare di Cesena** è ad oggi attrezzata, sia per la diagnostica che per il trattamento dei tumori tiroidei, grazie anche ad una dotazione di 8 posti letto. Inoltre questa si caratterizza anche come ottimo centro di cardiologia nucleare, che si avvale dell'esperienza maturata nel corso di numerosi anni di attività. In tal senso si conferma la disponibilità della suddetta U.O. a mettere a disposizione professionalità, posti letto e percorsi dedicati al trattamento alla con Iodio-131 dei tumori della tiroide per tutta l'Area Vasta Romagna. L'attività PET oggi svolta a Cesena dovrebbe probabilmente essere potenziata.
- ✓ **Il servizio di diagnostica di Forlì** dispone di tre gamma-camere in grado di effettuare studi sia planari che tomografici ed è dotato oggi di un tomografo dedicato PET/CT (tomografia ad emissione di positroni e TAC). Questa nuova apparecchiatura di proprietà IRST permette di eseguire imaging morfo-funzionale, coregistrando immagini morfologiche di diagnostica convenzionale (TC) e immagini funzionali di medicina nucleare (PET) utili anche nei piani di trattamento in radioterapia esterna. Con i medesimi obiettivi di integrazione e coordinamento saranno resi disponibili spazi diagnostici con l'apparecchiatura PET/CT per i pazienti del territorio di Faenza e Ravenna. E' comunque auspicabile il rapido passaggio della PET/CT presso l'IRST di Meldola.

Nel panorama nazionale ed internazionale la diagnostica per immagini in oncologia sta avendo un notevole sviluppo grazie all'uso della PET/CT. La richiesta di questo tipo di esami è in crescita esponenziale sia per l'accuratezza delle risposte sia per l'opportunità di evitare altri esami strumentali con conseguente risparmio di tempo e risorse. Ne consegue che anche nel campo della programmazione dei piani di trattamento in radioterapia l'uso della PET deve essere previsto nell'AVR.

Esiste, quindi, il problema dell'approvvigionamento di FDG che attualmente è garantito dalla Medicina Nucleare di Bologna (Az. Osp. S.Orsola Malpighi), ma che difficilmente, visti i trend, potrà mantenere i medesimi impegni anche per il futuro. Nell'ottica di sviluppo IRST è necessario riflettere sull'opportunità in futuro di installare un proprio ciclotrone che serva tutta l'AVR. Tale prospettiva potrebbe essere percorsa attraverso il progetto per la realizzazione di un'officina farmaceutica in collaborazione con una Azienda privata esterna in grado di produrre GMP, sia farmaci  $\beta+$  che farmaci  $\beta-$ .

Il reperimento dei fondi necessari per la realizzazione di questa nuova Radiofarmacia centralizzata potrà essere completamente a carico della ditta esterna mentre l'AVR fornirà Know-how e collaborazione clinica. In termini di vision la prosecuzione del progetto in tal senso doterebbe il centro di Medicina Nucleare dell'IRST e tutta la ARV di un ruolo importantissimo e prioritario, a livello nazionale ed europeo, essendo in grado di realizzare piani di trattamento mirati denominati anche "Molecular Targetted Therapy".

Presso il reparto di Medicina Nucleare dell'IRST verranno condotti protocolli sperimentali con nuovi radiofarmaci in stretta collaborazione con l'Istituto Europeo di Oncologia, e con altre istituzioni nazionali ed estere. Questo atteggiamento porterà verosimilmente la possibilità di attrarre nuovi fondi per la ricerca ma sicuramente la possibilità di migliori standard di cura per tutti i pazienti.

### ***c) Il servizio di Medicina Nucleare***

Il coordinamento di medicina nucleare dell'Area Vasta Romagna dovrà essere inteso come una unica rete formata da più servizi con diverse specializzazioni e indirizzi, al fine di ottimizzare le cure dei malati sia provenienti dalla realtà locale che da altre regioni o paesi della comunità europea.

Il servizio di Medicina Radiometabolica dell'IRST sarà in grado di offrire alcune nuove tecniche sperimentali di localizzazione del linfonodo sentinella e di centratura radioisotopica delle lesioni non palpabili nelle pazienti affette da carcinoma mammario. Inoltre, saranno implementati esami PET in grado di fornire piani di trattamento accurati per la radioterapia esterna soprattutto nei tumori polmonari e capo e collo.

Una parte importante dell'attività sarà dedicata alla terapia radiometabolica dei tumori solidi. Saranno disponibili (**6 posti letto**) dedicati alla radioterapia metabolica, una gamma camera ed un tomografo PET/CT (oggi collocato presso la AUSL di Forlì). Saranno attuati protocolli di ricerca (già approvati dall'ISS), che prevedono l'utilizzo di diversi radiofarmaci che agiscono con meccanismi diretti di accumulo (legame recettoriale, legame antigene-anticorpo, accumulo intracellulare) o, in maniera indiretta, tramite una somministrazione loco-regionale o intratumorale di avidina (da qui la necessità di una radiofarmacia centralizzata GMP). In particolare sarà attuato un protocollo di radioterapia recettoriale nei tumori mammari in grado di sostituire/integrarsi con la IORT e la RT esterna come boost intraoperatorio, che porterà ad un notevole vantaggio logistico nei trattamenti radioterapici post quadrantectomia. Queste innovazioni attireranno un numero elevato di pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale. L'IRST si avvarrà della collaborazione delle medicine nucleari dell'Area Vasta Romagna. In particolare per quanto concerne la ricerca e il trattamento dei tumori neuroendocrini e cerebrali vedrà impostare una stretta collaborazione nel percorso del paziente "NeuroOncologico" la cui capofila è la AUSL di Cesena. L'uso di anticorpi e peptidi contro i linfomi NH associato o meno alla reinfusione di cellule staminali sarà un altro punto di forza della Medicina Radiometabolica dell'IRST. Infine, saranno stilati protocolli di ricerca comuni nei tumori ovarici, oltre che piani di trattamento combinati di RT esterna e metabolica nei tumori polmonari e prostatici. La sede IRST non eseguirà terapia con <sup>131</sup>I per i tumori tiroidei, che saranno tutti indirizzati a Cesena.

Per la AUSL di Rimini sarebbe auspicabile pensare ad una dotazione tecnologica di diagnostica medico-nucleare coordinata dal servizio di Medicina Radiometabolica della AUSL di Cesena o autonoma.

#### ***d) La Radiofarmacia***

Come già espresso anche nel capitolo relativo al laboratorio di farmacia oncologica La radiofarmacia centralizzata può rappresentare una interessante opportunità ed un punto di forza dell'Area Vasta Romagna. Potrebbe quindi essere un esempio concreto di come la ricerca e le idee possano essere fonte di attrattiva per eventuali finanziamenti esterni sia nell'immediato che ulteriormente in futuro.

## Capitolo N°4

# Radioterapia

Il Coordinamento dell'attività di Radioterapia di Area Vasta continuerà ad essere la AUSL di Ravenna. Come di seguito esplicitato la dotazione tecnologica dell'Area Vasta Romagna anche grazie all'ingresso nella rete dell'IRST sarà adeguato alle necessità della popolazione di riferimento e consentirà il trattamento entro le tempistiche regionali. Le tecnologie rappresentate in sede IRST (1 acceleratore e 1 TomoTherapy) consentiranno una attività di radioterapia ipofrazionata ad integrazione della rete AVR e una ampia attività di Ricerca.

### ***a) Obiettivi della Radioterapia IRST***

Gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso L'IRST in tema di radioterapia all'interno dell'area vasta Romagna sono:

- realizzare in Romagna ulteriori prestazioni di alto livello qualitativo in radioterapia con l'attivazione di trattamenti di secondo livello cioè prestazioni di Categoria D<sup>11</sup>;
- coprire il fabbisogno di prestazioni del bacino di utenza Romagnolo in collaborazione con i servizi delle altre Aziende Usl della Romagna con il risultato atteso di una significativa riduzione dei tempi di attesa.
- promozione e collaborazione alle attività di Ricerca e sperimentazione

L'attività sarà mirata in particolare allo sviluppo ed all'applicazione di tecniche di radioterapia ipofrazionata accelerata (PAM-IMMA-SMART), di tecniche di radioterapia statica e cinetica ad intensità modulata del fascio radiante (IMRT-IMAT), di tecniche di radiochirurgia e radioterapia stereotassica sul cranio e sul corpo. Tali cure debbono essere praticate senza attesa tra le procedure di centramento e l'esecuzione ed in tal senso è richiesta una struttura organizzativa "forte", ed una eccellenza tecnico-organizzativa.

### ***b) La rete dell'Area Vasta Romagna***

Le Aziende Ausl della Romagna ad oggi danno risposta al bisogno assistenziale in ambito Radioterapico attraverso una rete assistenziale ospedaliera coordinata dalla **AUSL di Ravenna** così articolata:

<b><i>Aziende</i></b>	<b><i>Acceleratori lineari</i></b>
Ausl Forlì	0 + cobaltoterapia
Ausl Ravenna	1
Ausl Cesena	0
Ausl Rimini <sup>12</sup>	1
Villa Maria C. <sup>13</sup>	2
<b>Totale</b>	<b>4</b>

<sup>11</sup> 02/20 - Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di Qualità in Radioterapia" 2002, 37 p.

<sup>12</sup> Per quanto concerne le alte tecnologie anche sperimentali presenti in alcuni nodi della rete di Area Vasta Romagna si sottolinea che i criteri di accesso dovranno consentire a ciascuna delle equipe operanti nel territorio di AVR di accedere alle tecnologie per il trattamento dei pazienti in loro carico. (esempio di ciò risulta la localizzazione della **IORT presso la AUSL di Rimini (S. Arcangelo)**). Tale opportunità valorizza inoltre il ruolo tecnico, logistico e di supporto della sede nella quale è allocata l'attrezzatura.

<sup>13</sup> Privato accreditato con cui sono in essere contratti di fornitura

In termini prospettici nel **secondo semestre 2006** la rete Oncologica romagnola potrà contare in ambito di dotazione tecnologica radioterapica su di una assistenza così articolata:

<i>Aziende</i>	<i>Acceleratori lineari</i>
Ausl Forlì	0
Ausl Ravenna	2
Ausl Cesena	0
Ausl Rimini	2
Villa Maria C.	2
IRST	1+1 <sup>14</sup>
<b>Totale</b>	<b>8</b>

### **c) Mission**

La radioterapia dell'Area Vasta Romagna deve mirare sostanzialmente a tre obiettivi:

#### I° Obiettivo

La prima "mission" è "la cura soddisfacente dei pazienti appartenenti al territorio". Essa deve produrre i seguenti effetti:

- ✓ Soddisfazione dei bisogni di trattamento radioterapico per i residenti nel territorio romagnolo
- ✓ riduzione della mobilità di pazienti per prestazioni radioterapeutiche verso altre regioni
- ✓ miglioramento della "compliance" del cittadino/utente e dei suoi prossimi a favore delle strutture sanitarie e della pubblica amministrazione.

La cura soddisfacente dei pazienti del territorio

si articola (in assenza di protocolli aziendali o d'istituto, pluridisciplinari e concordati) su 2 fasi operative

- ✓ dare rapida consulenza radioterapica a tutti i pazienti, afferenti alle Aziende USL di Area Vasta con prima diagnosi di neoplasia o con aggiornamento diagnostico della neoplasia
- ✓ presa in carico e rapido trattamento dei pazienti, sopramenzionati, visti in consulenza, per i quali la radioterapia sia indicata.

#### Indicatori

- a. Numero delle consulenze richieste ed effettuate
- b. Numero dei cartellini di trattamento/anno e tipologia del trattamento<sup>15</sup>
- c. Tempo intercorso tra la richiesta di consulenza e la I^ visita
- d. Tempo intercorso tra la I^ visita e l'inizio delle cure

<sup>14</sup> Si sta valutando l'opportunità di acquisire un acceleratore lineare ed una tomotherapy

<sup>15</sup> sec. le indicazioni del documento regionale-Bologna dicembre 2004

## Valutazione

Il primo obiettivo potrà considerarsi raggiunto se

- a. In assenza di protocolli aziendali o d'istituto, pluridisciplinari e concordati, il rapporto tra le consulenze effettuate e le prime diagnosi (comprehensive degli aggiornamenti diagnostici successivi alla prima diagnosi), desunte dal Registro Tumori, tenderà a uno.
- b. Le consulenze avverranno nei tempi previsti dal documento regionale-Bologna dicembre 2004
- c. I pazienti presi in cura avranno la terapia nei tempi previsti dal documento regionale-Bologna dicembre 2004

## II° Obiettivo

La seconda "mission" della radioterapia è "la cura soddisfacente dei malati extraregionali".

Essa deve produrre i seguenti effetti:

incrementare l'indice di attrazione di malati non residenti nel territorio dell'Area Vasta Romagna, ed extraregionali, attraverso 3 modalità:

- 1) concorrendo all'assorbimento della lista d'attesa presente presso alcune radioterapie dell'Area Vasta Romagna
- 2) mirando all'eccellenza tecnica.
- 3) mirando all'eccellenza organizzativa

## Valutazione

Il secondo obiettivo potrà considerarsi raggiunto se l'attrazione sarà in incremento progressivo sino ad un valore massimo programmabile, che sarà funzione sia delle risorse disponibili che dello sviluppo e dell'applicazione clinica delle tecniche complesse di cui si è accennato sopra.

## **d) La ricerca radioterapica, applicata e di base**

### III° Obiettivo

La terza "mission" è "la ricerca radioterapica, applicata e di base".

- La ricerca applicata a prevalente indirizzo clinico deve essere organizzata prima dell'inizio dell'attività clinica: prevede la gestione del dato clinico in un sistema che generi attraverso automatismi risposte a domande Es:curve di sopravvivenza, statistica analitica della casistica
- La Ricerca di base riguarda alcuni livelli, tra cui:
  - a. ricerca pura (es. modellistica radiobiologia di dose-effetto)
  - b. ricerca sull'uso di "radiazioni non convenzionalmente impiegate" generate e veicolate da acceleratori di -neutroni, protoni, adroni e programmazione a medio termine dello sviluppo futuro della radioterapia .
  - c. ricerca in collaborazione con le medicine nucleari su vettori biologici di radiazioni
  - d. ricerca di modelli di integrazione radio-chemio terapeutici e di approfondimenti radio-biologici

L'attività radioterapica dell'IRST si inserisce nella più ampia offerta di Area Vasta e collaborerà ai progetti di ricerca già avviati (vedi PRIER) ed alla elaborazione di eventuali ulteriori progetti da avviare.

# Capitolo N°5

## Ricerca Scientifica<sup>16</sup>

L'IRST rappresenta il punto di riferimento per tutte le attività di ricerca in ambito oncologico per l'area Vasta Romagna. Tutti i “nodi” della rete oncologica partecipano in piena autonomia e con pari dignità alla progettualità e alla realizzazione dei programmi di ricerca.

In continuità con l'attività di ricerca scientifica fino ad ora sostenuta e realizzata nell'ambito dell'Istituto Oncologico Romagnolo (IOR), gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso l'IRST in tema di Ricerca Scientifica Oncologica all'interno nell'Area Vasta Romagna si riferiscono ai seguenti settori che riguardano la ricerca epidemiologica, la ricerca traslazionale, e la ricerca clinica. Un ulteriore ambito di attività dell'IRST sempre in continuità con quelle attualmente svolte con IOR ed in collaborazione con esso riguarda l'educazione sanitaria, la formazione e l'educazione medica continua. In particolare le aree tematiche oggetto della attività di ricerca scientifica riguardano:

- L'epidemiologia
  - Descrittiva
  - Analitica
  - Clinica
  - Metabolica
  - Molecolare
  
- La Ricerca Traslazionale
  - Caratterizzazione biologica
  - Diagnostico-molecolare
  - Preclinico-farmacologica
  - Clinica
  
- La Ricerca clinica
  - Tumori solidi
  - Radioterapia e medicina Radiometabolica
  - Ematologia
  - Cure palliative
  
- Unità di biostatistica e sperimentazioni cliniche

---

<sup>16</sup> Research Projects 2005-2006 a cura: IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori) e IOR (Istituto Oncologico Romagnolo) Agosto 2005.

### ***a) Epidemiologia e Registro Tumori della Romagna:***

Il Registro Tumori della Romagna (RTRo) è nato nel 1984 con uno studio di fattibilità e dal 1985 rileva i dati relativi ai tumori maligni incidenti nella popolazione dell'Area Vasta Romagna. Dal 1985 esistono le sedi periferiche situate a Ravenna (presso il Centro di Prevenzione Oncologica), Lugo (presso il Servizio di Oncologia), Faenza (presso il Servizio di Anatomia Patologica), Cesena (presso il Servizio di Anatomia Patologica), Rimini (presso il Servizio di Oncologia) e la sede centrale di coordinamento e di elaborazione dei dati presso il Dipartimento Oncologico di Forlì. L'attività di base del RTRo è la presentazione dei dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza. Il RTRo si occupa di epidemiologia oncologica, ovvero :

1. Elaborazione e pubblicazione dei dati di incidenza, prevalenza, sopravvivenza.
2. Supporto epidemiologico alla ricerca traslazionale e clinica
3. Supporto epidemiologico alla ricerca in cure palliative.
4. Supporto epidemiologico alle attività di sorveglianza della salute Supporto epidemiologico alla creazione e realizzazione dei Piani per la Salute.

Dal 2003 fa parte del RTRo anche la popolazione residente nell'AUSL di Imola. La popolazione totale coperta attualmente è circa di 1.133.070 abitanti.

Il RTRo è stato accreditato fin dal 1986-87 dall'Associazione Internazionale Ricerca Tumori (IARC) di Lione e dalla Regione Emilia Romagna. E' finanziato dall'Istituto Oncologico Romagnolo, dalla Regione Emilia Romagna e dalle Aziende USL della Romagna.

Il RTRo fa parte dell'Associazione dei Registri Tumori (AIRT). Il RTRo collabora attivamente con i Servizi di Medicina del Lavoro e con i Dipartimenti di Prevenzione dell'Area Vasta Romagna, inoltre, collabora con le più importanti Istituzioni Italiane ed Internazionali Epidemiologiche e da alcuni anni collabora all'insegnamento epidemiologico oncologico presso l'Università di Bologna e di Ferrara.

Dal 2003 il Registro funge da supporto epidemiologico all'Assessorato alla Sanità della Regione Emilia Romagna per il coordinamento e la valutazione dei Programmi di Screening di Popolazione. Da quest'anno il RTRo è insieme al Registro Tumori del Veneto, il punto di riferimento del CCM-Ministero della Salute.

Le attività del Registro attualmente sono:

#### ***a) Progetto: Prostata***

Esplorare ed Analizzare le caratteristiche dello screening prostatico spontaneo in Romagna al fine di verificarne la compatibilità con quelle degli studi di screening pubblicati. (Ravenna, Forlì 2001-2002)

#### ***b) Progetto: Mammella***

Esplorare ed Analizzare i determinanti dell'invio delle pazienti ai servizi di oncologica medica ed i determinanti della chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario: screen-detected vs clinical detected (Forlì, Ravenna, Rimini, Cesena 1997-2001)

#### ***c) Progetto: Tumori Multipli***

Esplorare ed analizzare i follow-up dei casi dei tumori multipli della vescica registrati dal 1987 al 2001, in particolare per valutare associazioni con altre sedi neoplastiche (Rimini, Forlì, Cesena, Ravenna)

#### ***d) Percorso Paziente Acuto-Cronico Aziendale***

Studio di una coorte di pazienti incidenti ed attività assistenziale (Forlì)

- e) *Carcinomi in situ della mammella*  
Caratterizzazione bio-molecolare correlata al follow-up (Forlì, Cesena, Ravenna, Rimini)
- f) *Iperplasia atipica della mammella*  
Caratterizzazione e follow-up (Forlì)
- g) *Supporto Routinario alle Medicine del Lavoro Aziendali*
- h) *Progetto Coriano*  
Studio di coorte sul rischio di cancro per la popolazione residente in prossimità degli inceneritori situati nella zona di Coriano, Forlì (periodo 1991-2003). In collaborazione con il Comune di Forlì ed il Dipartimento di Prevenzione di Forlì che è responsabile (Progetto Europeo sui rischi ambientali)
- i) *Progetto Ceramiche*  
Esposizione a silice cristallina e cancro polmonare: studio epidemiologico e molecolare in una coorte di lavoratori del settore ceramico (periodo 1983-1994) (Forlì, Ravenna)
- l) *Valutazione dell'impatto dello screening mammografico (Progetto LILT Nazionale)*  
Lega Italiana Tumori – Coordinamento CSPO Firenze  
In particolare: Analisi descrittiva, stadio e sopravvivenza nelle diverse aree rappresentate per il periodo 1997-2001 (RTRo)
- m) Supporto all'attività di raccolta, gestione ed elaborazione dei dati di sorveglianza e di redazione della reportistica adeguata (Assessorato alla Sanità - RER)
- n) Supporto alla raccolta ed elaborazione dei dati dei Registri Tumori e di Patologia della Regione Emilia-Romagna per le valutazioni epidemiologiche di qualità e di impatto riguardanti i programmi di screening e della collaborazione nella predisposizione di report periodici e di pubblicazioni sul tumore della mammella in Emilia-Romagna. (Assessorato alla Sanità - RER)
- o) Supporto agli studi ed alle valutazioni di efficienza, di efficacia e di impatto dei programmi di screening nella Regione Emilia-Romagna (Assessorato alla Sanità - RER)
- p) Supporto epidemiologico e statistico, per il controllo di qualità nelle varie fasi dei programmi di screening (Assessorato alla Sanità - RER).
- q) Registro Regionale tumore della mammella, raccolta dati e gestione del data base. (Assessorato alla Sanità - RER)
- r) Registro Regionale tumore del collo dell'utero, raccolta dati e gestione del data base. (Assessorato alla Sanità - RER)
- s) Studio di coorte sull'incidenza dei cancri d'intervallo nello screening mammografico della Regione Emilia Romagna (Assessorato alla Sanità - RER)
- t) Studio di coorte sull'incidenza dei cancri d'intervallo nello screening cervicale della Regione Emilia Romagna (Assessorato alla Sanità - RER)

*u) Sorveglianza del programma di screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto (in collaborazione con il Registro Tumori del Veneto per conto del CCM-Ministero della salute)*

Valutazione ed analisi dei questionari organizzativi GISCOR.

L'IRST fungerà sarà strutturalmente e scientificamente da Centro di Coordinamento e di gestione del Registro Tumori della Romagna con gli obiettivi primari di:

- ✓ completare l'informatizzazione con le sedi periferiche,
- ✓ gestire Banche dati regionali e nazionali,
- ✓ progettare studi collaborativi locali e nazionali,
- ✓ supportare le Istituzioni e l'Area Vasta nella progettazione e realizzazione di Programmi Sanitari.

***b) Ricerca traslazionale***

La ricerca traslazionale, sviluppatasi negli ultimi anni grazie alla coesistenza di laboratori di ricerca e di unità cliniche all'interno delle stesse istituzioni, è il settore della ricerca biologica con una specifica finalizzazione all'applicazione dei risultati nella pratica clinica. In particolare si focalizza su:

- Identificazione di markers utili nella diagnosi precoce non invasiva e di fattori di predisposizione familiare all'insorgenza di tumori
- Ricerca di indicatori prognostici per differenti tumori solidi e sistemici con il fine di identificare accuratamente pazienti a rischio e con la possibilità di modulare il tipo e l'intensità dei trattamenti
- Identificazione di fattori responsabili della trasformazione tumorale e della metastatizzazione
- Ricerca di predittori biologici e molecolari di risposta ai diversi tipi di terapia per permettere un approccio terapeutico razionale e personalizzato
- Valutazione in studi preclinici dell'efficacia di nuovi farmaci e modulatori e definizione delle migliori combinazioni dei trattamenti ormonali chemio-radioterapici

***c) Ricerca clinica***

La moderna ricerca clinica, oltre all'utilizzo delle conoscenze biologiche e farmacologiche in studi innovativi, non può prescindere dalla partecipazione alle attività dei principali gruppi cooperativi nazionali ed internazionali.

La metodologia della ricerca clinica si basa su studi di fase I-II-III.

Gli studi di fase I richiedono requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi indicati nel Decreto ministeriale del 18 Marzo 1998 in possesso dell'IRST. Tali studi consistono nella valutazione della sicurezza e delle dosi ottimali dei farmaci nell'uomo

Gli studi di fase II-III consistono nella valutazione della attività ed efficacia dei farmaci antitumorali. Un requisito fondamentale di questi studi è quello della rapidità e della consistenza del reclutamento dei pazienti affinché possano essere realizzati possibilmente in tempi brevi, e possano fornire risultati significativi. Questo obiettivo è raggiungibile solo con una adeguata capacità di reclutamento da parte delle strutture coinvolte nella ricerca. Ciò può essere garantito nella rete dell'IRST, grazie a tutte le strutture oncologiche dell'Area Vasta.

Tutte le attività di ricerca oncologica sopra evidenziate, richiedono un'adeguata competenza nella fase di disegno, gestione e raccolta dati, elaborazione e valutazione dei risultati. A tale scopo

nell'IRST troverà collocazione l'Unità di Biostatistica, data management e Sperimentazioni Cliniche, alla quale competono le responsabilità di questa attività.

#### ***d) Unità di Biostatistica e sperimentazioni cliniche***

L'Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche (UBSC) è stata costituita nel 1990 dall'Istituto Oncologico Romagnolo con lo scopo di fornire il supporto metodologico e biostatistico per una corretta pianificazione ed esecuzione della ricerca clinica.

È un'unità operativa che attualmente ha sede presso la Divisione di Oncologia Medica dell'Ospedale L. Pierantoni di Forlì ed ha nel suo organico 3 statistici (di cui uno con specializzazione e due specializzandi in statistica sanitaria,) e 5 data manager.

Il personale dell'Unità collabora attivamente con tutte le Divisioni di Oncologia della Romagna per la stesura dei protocolli relativi alle sperimentazioni terapeutiche, si occupa dell'analisi dei dati derivanti da tali sperimentazioni e dei dati provenienti dal laboratorio biologico.

Inoltre partecipa a ricerche multicentriche nazionali ed internazionali ed è impegnata nella didattica su temi riguardanti la pianificazioni e la gestione delle sperimentazioni cliniche.

Presso la Unità Operativa sono effettuati tirocini per gli studenti del Corso di Laurea in Statistica dell'Università degli Studi di Bologna.

I componenti dell'UBSC risultano inoltre coautori di oltre 100 articoli scientifici su argomenti di epidemiologia, ricerca clinica e di laboratorio.

#### Statistica Biomedica

Il personale dell'Unità Operativa si occupa dell'analisi dei dati derivanti dagli studi clinici controllati (clinical trials), dagli studi osservazionali (caso-controllo, coorte) e dal laboratorio biologico.

In particolare segue i progetti clinici sin dal momento della sua ideazione, dal protocollo, alla scheda raccolta dati, all'analisi statistica, al rapporto finale e alla pubblicazione dei risultati. Partecipa alla discussione degli obiettivi clinici per suggerire le strategie statistiche più adatte ed affianca i responsabili dello studio nei contatti con gli sperimentatori in tutte le fasi del progetto. Opera secondo gli standard qualitativi più elevati, mettendo a disposizione la sua esperienza e trae la sua forza dal costante scambio di informazioni e dal continuo aggiornamento professionale.

In dettaglio le attività dell'UBSC negli studi clinici sono:

- preparazione della parte statistica dei protocolli clinici (calcolo della dimensione del campione, stesura e/o revisione della parte statistica del protocollo, revisione e/o disegno della scheda raccolta dati secondo norme di *Good Clinical Practice –GCP-*);
- allestimento delle liste di randomizzazione;
- valutazione di efficacia di terapie mediante analisi statistica e utilizzo di software statistico appropriati;
- valutazioni critica e diffusione di evidenze scientifiche disponibili di rilievo per la pratica clinica in oncologia.

Fornisce inoltre il supporto statistico e metodologico ai progetti coordinati dai Laboratori Biologici. Anche per questi studi, l'UBSC viene coinvolta nella fase di pianificazione dello studio, durante lo svolgimento, in particolare nella fase di raccolta e computerizzazione dei dati, e nella fase di valutazione finale e di scrittura dell'articolo scientifico.

Il personale statistico dell'UBSC è in grado di effettuare le principali analisi statistiche univariate e multivariate in campo biomedico, in particolare è in grado di applicare i modelli statistici propri dell'analisi della sopravvivenza, degli studi epidemiologici (studi caso-controllo e di coorte) e dei metodi applicati ai dati biologici.

## Data Management

Accanto alla figura dello statistico medico risulta di rilevanza fondamentale, nelle fasi intermedie di gestione e di raccolta dati: il data manager.

Questa figura possiede specifiche competenze nella raccolta e nella gestione degli studi clinici; partecipa alla stesura del protocollo, alla predisposizione della modulistica e dei supporti informatici, ha inoltre il compito di verificare l'aderenza, da parte dei centri partecipanti, al protocollo di ricerca, di archiviare i dati raccolti nelle schede, verificandone l'affidabilità, l'accuratezza e la corrispondenza con il dato reale, archivia la documentazione e mantiene i contatti con i diversi organi preposti alla sperimentazione (Comitati Etici, sponsors, farmacie interne, e altri) Il data manager quindi, oltre ad avere una profonda conoscenza di tutte le parti di un protocollo di ricerca, deve lavorare a stretto contatto con l'équipe medica ed infermieristica per garantire la migliore qualità dei dati.

Nell'UBSC sono operanti 5 data manager che collaborano con tutti i data manager e gli statistici delle altre Unità Operative Oncologiche della Romagna (a tutt'oggi 9 data manager). Il gruppo dei data manager dell'Istituto Oncologico Romagnolo, che si riunisce regolarmente, ha prodotto linee guida standardizzate riguardanti la modulistica, la computerizzazione e le procedure operative che vengono applicate in ogni sede, ha impostato l'attività di monitoraggio per gli studi spontanei nell'ottica di migliorare lo standard della ricerca.

Inoltre nel 1998 è nato il Gruppo Italiano di Data Manager (GIDM), fondato anche da data manager dello IOR. Il GIDM si è costituito per identificare e aggregare le figure di Data Manager che operano nel nostro paese e per proporre ed organizzare corsi di formazione ed aggiornamento professionale.

### ***e) Laboratori di Ricerca.***

Nell'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori troveranno collocazione tutte le attività laboratoristiche, con le relative strumentazioni dedicate, attualmente svolte presso il Laboratorio Biologico della U.O. di Oncologia dell'Ospedale Morgagni di Forlì ed il Settore di Farmacologia e Tossicologia del Laboratorio Analisi dell'Ospedale di Ravenna.

L'attività del laboratorio oncologico dell'IRST rappresenta lo strumento fondamentale della ricerca traslazionale e riguarda:

- Diagnosi e caratterizzazione biomolecolare dei tumori solidi finalizzate alla valutazione prognostica e al monitoraggio della patologia oncologica
- Individuazione e determinazione di indicatori biomolecolari predittivi di risposta ai trattamenti terapeutici.
- Definizione preclinica della attività citotossica di nuove molecole terapeutiche e/o di schemi polichemioterapici con farmaci citotossici convenzionali e farmaci di ultima generazione o farmaci a bersaglio biomolecolare (sequenze, associazioni, timing di somministrazione),
- Farmacologia e tossicologia con monitoraggio della compartimentazione e farmacocinetica dei chemioterapici utilizzati in oncologia clinica.
- Preparazione, manipolazione, conservazione di materiale biologico autologo a scopo terapeutico
- Preparazione di materiale biologico per terapia genica

*Diagnosi e caratterizzazione biomolecolare dei tumori solidi finalizzate alla valutazione prognostica e al monitoraggio della patologia oncologica:*

Uno dei principali obiettivi della ricerca in campo oncologico è l'identificazione di marcatori diagnostici precoci della malattia tumorale, determinabili su vari materiali biologici (tessuto fresco, tessuto paraffinato, sangue, urine, feci, escreato, condensato espiratorio, ecc.), raccolti con metodiche non invasive o modestamente invasive. A questa area è riconducibile anche l'attività analitica, associata al counselling genetico per donne con familiarità ad elevato rischio d'insorgenza del carcinoma della mammella e dell'ovaio.

I marker biologici riconducibili a questa area sono numerosi, si avvalgono, per la loro determinazione, di metodologie molto eterogenee e, sempre più, di strumentazioni ad elevata tecnologia e sono sintetizzati nelle seguenti categorie:

- Mutazioni geniche. Nel carcinoma della mammella si valutano i geni BRCA1 e BRCA2 la cui metodica di sequenziamento per singole basi in fluorescenza, è stata ideata e brevettata dall'Istituto Oncologico Romagnolo (**Brevetto n. MI99A 000512**). Altre determinazioni sono relative ai geni APC, K-ras e p53 nel carcinoma del colon. La recente acquisizione, da parte del Laboratorio Biologico di Forlì, del lettore "micro array" consente ora di effettuare lo screening contemporaneo di migliaia di geni su estratti cellulari.
- Polimorfismi. Lo studio dei polimorfismi può coinvolgere moltissimi geni. Fra questi la determinazione dei polimorfismi dei geni BRCA1 e BRCA2 determinati con tecnica MLPA e sequenziati per frammenti.
- Marcatori tumorali circolanti. La loro determinazione si effettua con tecnica "real-time" PCR o in ELISA, su RNA ottenuto da sangue. Marcatori di particolare importanza sono la mammoglobina, maspina, bFGF (carcinoma della mammella), survivina, COX2, EGFR, CEA (carcinoma del colon e del polmone), bFGF (mammella).
- Attività Telomerasica. Il livello della attività enzimatica della telomerasi, determinato nelle urine, si è dimostrato estremamente sensibile e specifico nella diagnostica del carcinoma della vescica e della prostata. La espressione della sub unità catalitica dell'enzima si valuta con tecnica IIC, con un monoclonale prodotto dal laboratorio biologico di Forlì. E' in corso di valutazione il ruolo di questo marcatore nella diagnostica precoce del tumore del polmone.
- Livelli di Amplificazione DNA. La determinazione si effettua su materiale fecale con tecnica "real-time" PCR, ed è utilizzata per la diagnosi precoce del carcinoma del colon con metodica ideata e brevettata dall'Istituto Oncologico Romagnolo (**Brevetto n. MI2003A 000434**).
- DNA circolante. E' dosato, con tecnica "real-time" PCR, nel sangue di pazienti affetti da tumori solidi.
- Metilazione di geni. E' determinata, in vari materiali biologici, con tecnica PCR e sequenziamento (Tecnica F-MSP). I geni studiati particolarmente rilevanti sono p16, CDH13 (carcinoma del polmone), APC, CDH1, RASSF1A, RARb (carcinoma della mammella).

Notevole importanza clinica riveste la individuazione di indicatori prognostici, utili per selezionare, in modo accurato, i pazienti ad alto rischio di evoluzione della malattia poiché consente al clinico di modulare il tipo e la intensità del trattamento terapeutico, locoregionale o sistemico, da pianificare per ogni singolo paziente.

- Marcatori tumorali. La loro determinazione si effettua su RNA ottenuto da sangue generalmente con tecnica “real-time” PCR o con saggio ELISA. Esempi di alcuni di questi marcatori sono: VEGF, bFGF, tenascina, HER-2, mammoglobina, ma spina, CK-19, ecc.
- Test di invasività. Su ogni singolo paziente per il quale si dispone di cellule vitali ottenute dalla lesione tumorale è possibile l’esecuzione del test di invasività su “Matrigel”.
- Ploidia. Determinazione citofluorimetrica del contenuto di DNA delle cellule prelevate dal tessuto tumorale dei singoli pazienti.
- Attività proliferativa (TLI). Valutazione, con metodica autoradiografica, della cinetica proliferativa delle cellule che costituiscono il tessuto tumorale (carcinoma della mammella e della vescica),
- Attività telomerasica. Si valuta, con tecnica TRAP (tecnica quantitativa), nelle urine (carcinoma della vescica e del polmone)
- Monitoraggio di malattia. Valutazione di: bFGF, VEGF (ELISA e IIC) in pazienti con carcinoma della mammella
- Alterazioni cromosomiche. Sono riscontrabili in tutti i tipi di neoplasia e valutati particolarmente con tecnica di ibridizzazione in situ fluorescente (FISH) nel carcinoma della mammella, della vescica e nei tumori cerebrali.

*Individuazione e determinazione di indicatori biomolecolari predittivi di risposta ai trattamenti terapeutici:*

A questa area fanno capo due linee di ricerca che vedono da un lato la valutazione, preclinica, della efficacia di nuovi farmaci con l’individuazione degli schemi di combinazione più efficaci fra chemioterapici, ormoni e/o radioterapia e dall’altro la determinazione di marcatori, biologici e molecolari, coinvolti nelle cascate metaboliche responsabili della farmaco resistenza e sensibilità. Queste determinazioni analitiche consentono l’attuazione di un trattamento terapeutico oncologico “personalizzato”.

- Tecniche di coltura cellulare. Le tecniche di coltura cellulare impiegate, sia in monostrato, sia in sospensione, sia in terreno semisolido (agar/metil-cellulosa) prevedono l’utilizzo di linee cellulari tumorali umane stabilizzate e/o di colture primarie ottenute direttamente dal tessuto tumorale di ogni singolo paziente.
- Test di citotossicità. In funzione del tipo di cellule utilizzate, della tipologia del chemioterapico studiato e del tempo di contatto tra chemioterapici e cellule bersaglio, si utilizzano varie tipologie di test di citotossicità : SRB, Conta di vitalità cellulare, MTT, test clonogenico.

La individuazione di marcatori capaci di predire la risposta al trattamento terapeutico si sta ampliando con l’aumentare delle conoscenze sulla funzionalità delle relative cascate metaboliche regolate dalla attività dei vari geni coinvolti nel processo di trasformazione neoplastica. Anche in questo caso le metodologie analitiche effettuate per la determinazione di questi marcatori sono molto eterogenee, possono avvalersi di strumentazioni di elevata tecnologia (piattaforma “micro array”, PCR “real-time”) e sono così riassumibili:

- Valutazione di bFGF, VEGF (carcinoma della mammella), HER-2 (FISH e IIC), EGFR (espressione in IIC e determinazione-sequenza-delle mutazioni) in pazienti con carcinoma della mammella, polmone e pancreas, c-Kit (determinazione-sequenza-delle mutazioni) in pazienti affetti da carcinoma del polmone.
- Determinazione, su RNA ottenuto da estratto cellulare, con tecnica “micro array” e PCR “real-time” dei marcatori di resistenza ai chemioterapici: TP, TS, DHFR, DDP,

Topoisomerasi I –IIa e IIb, MGMT, GSTP1, ERCC1, BCRP, LRP, MRP 1 e 2, MDR 1, ALOX-5 per la pianificazione di terapie personalizzate.

- Determinazione su estratto cellulare di p53, p21, survivina, Rad 51, BRCA1, Ciclina A, Ki67 in pazienti, affetti da carcinoma del retto, sottoposti a trattamento radio-chemioterapico.
- Determinazione quantitativa (metodica charcoal destano), su estratto proteico cellulare, dei recettori per estrogeno e progesterone (tumore della mammella).
- Determinazione della attività proliferativa (TLI autoradiografico, indice di attività mitotica, Ki67, GP170, p53, bcl-2) nel carcinoma della mammella.

*Definizione preclinica della attività citotossica di nuove molecole terapeutiche e/o di schemi polichemioterapici e di integrazione chemio-radio terapeutica con farmaci citotossici convenzionali e farmaci di ultima generazione o farmaci a bersaglio biomolecolari:*

Per il disegno di nuovi protocolli polichemioterapici e di terapia antalgica, ha acquisito un ruolo sempre più importante lo studio, in vitro ed in vivo, del dosaggio, della compartimentazione, farmacocinetica e metabolismo dei farmaci utilizzati in oncologia clinica. L'insieme delle indagini analitiche, sopra descritte, faranno capo all'attività del Laboratorio dell'IRST che si avvarrà della strumentazione tecnica specifica già esistente ed operante presso il Laboratorio Biologico della U.O. di Forlì e del laboratorio analisi (Farmacologia e Tossicologia) di Ravenna.

*Farmacologia e tossicologia con monitoraggio della compartimentazione e farmacocinetica dei chemioterapici utilizzati in oncologia clinica:*

Le conoscenze sui meccanismi biologici che sottendono la reazione immunitaria dell'ospite consentono oggi di realizzare trattamenti biologici autologhi di tipo immunologico con attività antitumorale. Le metodologie analitiche idonee a tale attività possono essere sommariamente riassunte in:

- Preparazione lisato tumorale. Si esegue un trattamento meccanico enzimatico che, a partire dal tessuto tumorale del paziente consente di ottenere materiale proteico da utilizzare per incrementare la "competenza" delle cellule dendritiche da reinfondere al paziente
- Fenotipizzazione delle cellule dendritiche. Partendo dal prodotto aferetico del paziente si opera una separazione delle cellule mononucleate precursori delle cellule dendritiche. Sul materiale cellulare isolato si determinano, con tecnica citofluorimetrica, specifici marker cellulari (es: CD3, 4, 8, 14, 20, 25, 86, HLADR, CCR7, ecc.)
- Congelamento. Il materiale cellulare isolato, caratterizzato e controllato per la sterilità è congelato in azoto liquido.
- Preparazione del materiale da reinfondere. Questa procedura, attuata con coltura in vitro, prevede vari livelli metodologici che possono essere brevemente riassunti in:
  - Pulsazione delle cellule ottenute dal paziente, per aferesi, con lisato preparato dal tessuto tumorale del medesimo paziente
  - Determinazione dell'HLA
  - Maturazione delle cellule coltivate con citochine
  - Fenotipizzazione citofluorimetrica
  - Controllo di sterilità

*Preparazione, manipolazione, conservazione di materiale biologico autologo a scopo terapeutico:*

Trattamenti chemioterapici ad alte dosi possono indurre importante mielotossicità con conseguente depauperamento delle cellule ematiche della serie bianca. La mielotossicità può essere controllata

con la reinfusione di cellule staminali autologhe ottenute per aferesi prima del trattamento con alte dosi. La metodologia prevede:

- Raccolta e concentrazione delle cellule staminali. Le cellule staminali ematopoietiche raccolte mediante aferesi dal paziente sono concentrate e crioconservate
- Test clonogenico. Si esegue mediante cultura cellulare in terreno semi-solido per la valutazione della staminalità del prodotto.

*Preparazione di materiale biologico per terapia genica:*

Le conoscenze acquisite durante gli ultimi anni sulle caratteristiche biomolecolari specifiche delle cellule tumorali e la disponibilità di nuove metodologie ci consentono di interagire direttamente con il DNA cellulare spegnendo “segnali” anomali o riattivando “segnali” fisiologici spenti dalla trasformazione tumorale. Le metodologie analitiche attivate sono finalizzate alla preparazione di materiale biologico a scopo terapeutico.

- Preparazione del materiale biologico. Questa procedura, attuata con coltura in vitro di cellule prelevate dal paziente, prevede vari livelli metodologici che possono essere sinteticamente riassunti nella:
  - preparazione di cellule ingegnerizzate (trasfezione) attraverso l'uso di vettori retrovirali o altri.
  - verifica, in vitro, della funzionalità del materiale genetico inserito nelle cellule somatiche
  - espansione, in vitro, delle cellule trasfettate

## Capitolo N°6

### Chirurgia Oncologica

L'attività chirurgica in ambito di Area Vasta Romagna oggi è rappresentata dalle seguenti Unità Operative:

<i>Aziende</i>	<i>Unità Operative di Chirurgia</i>	<i>Posti letto</i>	<i>Totale</i>
Ausl Forlì	- 2 Chirurgia Generale		4
	- Chirurgia Toracica		
	- Chirurgia Senologica		
Ausl Ravenna	- Chirurgia Generale (Ravenna)		3
	- Chirurgia Generale (Lugo)		
	- Chirurgia Generale (Faenza)		
Ausl Cesena	- Chirurgia Generale S		2
	- Chirurgia Generale B		
Ausl Rimini	- Chirurgia Generale (Rimini)		3
	- Chirurgia Generale (S.Arcangelo)		
	- Chirurgia Generale (Riccione)		
<b>Totale</b>			<b>12</b>

**NB: Tabella (Da completare con dati di chirurgie specialistiche e posti letto di area vasta)**

Tale rappresentazione sia in termini geografici che di competenza in Area Vasta Romagna determina che questa attività non possa che essere “decentrata” cioè diffusa sul territorio. Andranno comunque salvaguardati nella definizione dei percorsi chirurgici di area vasta appropriatezza e “surgical competence”. In tale ottica dovranno essere inoltre codificati i livelli di volume soglia, al disotto dei quali una attività chirurgica diviene a rischio.

L'IRST si propone come partner scientifico dei gruppi di coordinamento chirurgico generale e non, di Area Vasta, con l'obiettivo di sviluppare gli standard dei trattamenti chirurgici (generali e specialistici), attesi per le patologie oncologiche di particolare rilevanza (indicazioni, tecnica chirurgica, tempi di intervento, follow up ecc.) Il coordinamento chirurgico di Area Vasta dovrà inoltre identificare le sedi leader di chirurgia oncologica.

In questo quadro di riferimento le singole aziende AUSL dell'Area Vasta Romagna potranno realizzare programmi e percorsi terapeutici specifici in conformità con le scelte strategiche delle direzioni generali.

Questa importante attività consentirà nel tempo di garantire sostanziale omogeneità ed equità di trattamento all'interno dell'Area Vasta Romagna per tutti i cittadini.

## Capitolo N°7

# Formazione, educazione continua e cooperazione internazionale

Proseguendo nella vision di sistema a rete e nell’ottica di forti sinergie sino ad ora delineate, l’IRST si candida ad essere partner privilegiato delle Università dell’Emilia Romagna per gli aspetti di formazione professionale, educazione continua e cooperazione internazionale.

Mutuando le grandi esperienze di insegnamento anglosassone l’IRST potrebbe essere “Teaching Hospital” per le Università Emiliano-Romagnole per quelle attività che di concerto con le autorità accademiche e le scuole di specializzazione gli saranno riconosciute di eccellenza.

L’IRST nel rispetto delle singole autonomie e con adeguati protocolli di intesa e convenzioni potrà attraverso le attività di Ricerca ed Assistenza essere partner per l’educazione e la formazione nell’area Oncologica e non solo delle Università che vorranno avvalersene.

Le collaborazioni nazionali ed internazionali già patrimonio dello IOR e della storia delle oncologie Romagnole continueranno ad essere di grande ausilio anche nella crescita professionale continua del personale coinvolto nelle attività della rete oncologica romagnola.

A tale scopo saranno realizzati attività convenzionali di aggiornamento (journal club, conferenze, stage, corsi e convegni) e una particolare iniziativa, i “caenacula” oncologici, che consisteranno in seminari residenziali a numero chiuso della durata di una settimana durante i quali i massimi esperti nazionali ed internazionali di specifiche patologie oncologiche soggiorneranno presso l’IRST e svolgeranno attività di “visiting professor”.

Un progetto come quello dell’IRST e della Rete Oncologica Romagnola, motore di attività di Ricerca ed Assistenza non può non avere a nostro avviso un respiro di “santé international” e quindi ancora una volta in collaborazione con le Università, gli Enti Istituzionali di cooperazione internazionale e le O.N.G. l’IRST potrebbe divenire supporto in termini di “Know-how”, professionalità e risorse, per quelle realtà del mondo ove le condizioni socio-economico hanno reso proibitivo intraprendere iniziative simili.

# Capitolo N°8

## Area Laboratori

L'individuazione precisa delle attività di laboratorio (responsabilità e vocazioni) e lo stretto coordinamento tra i Laboratori di ricerca IRST ed il nuovo laboratorio unico di Area Vasta sono fondamentali. Oggi è ancora difficile poter essere esaustivi su questo tema anche in conseguenza dello stato di avanzamento del progetto.

Certamente i “drivers” che hanno guidato e guideranno la stesura di questo documento e dei prossimi di dettaglio sono:

- ✓ Adeguata distribuzione delle tecnologie evitando inutili duplicazioni
- ✓ La necessità che le tecnologie siano fruibili dall'AreaVasta con una distribuzione razionale ed efficiente.
- ✓ La necessità di proseguire il percorso di analisi del bisogno e della domanda (Area Vasta) e la definizione dei criteri idonei all'acquisizione e definizione della sede nella quale la tecnologia in oggetto dovrà essere installata.

Di seguito le attività di laboratorio Analisi che dovranno essere svolte presso il Laboratorio unico di area Vasta di Pieve sestina:

### **a) Laboratorio centralizzato di riferimento di Pieve Sestina**

#### *Esami generali di base*

Ematologia, coagulazione, biochimica clinica (substrati, elettroliti, enzimi, marcatori cardiaci), elettroforesi e proteine specifiche, sierologia batterica e virale, diagnostica epatiti, urine ed altri materiali biologici, endocrinologia (tiroide, fertilità, metabolismo), farmaci, droghe d'abuso, ecc.

Tra gli esami con tecniche immunometriche sono compresi anche i più comuni marcatori tumorali:

- PSA
- PSA libero
- AFP
- CEA
- CA 125
- CA 15.3
- CA 19.9
- NSE
- TPA (o CYFRA 21.1)
- Calcitonina
- Tireoglobulina

#### *Esami di secondo livello o specialistici*

Ematologia: citologia midollo osseo, diagnostica delle emoglobinopatie (sia in HPLC che in futuro con tecniche di biologia molecolare)

Coagulazione	singoli fattori della coagulazione, attivatori o inibitori specifici, biologia molecolare delle trombofilie (mutazioni per fatt. II, fatt. V, MTHFR)
Citofluorimetria	tipizzazione delle leucemie, BAL (broncolavaggi alveolari), indice di ploidia
Allergologia	determinazione delle IgE specifiche, marcatori di shock anafilattico
Autoimmunità	indagini in immunofluorescenza e con tecniche EIA per le diverse patologie di origine autoimmune (ANA, AMA, ASMA, ASCA, APCA, ENA, ecc.)
Citogenetica	cariotipo costituzionale, indagini prenatali, diagnostica malattie metaboliche

Genetica molecolare: determinazione di trascritti con tecniche di PCR qualitativa e quantitativa (in “real-time”) per individuare target specifici nelle diverse patologie onco-ematologiche; in particolare:

- AML1-ETO associato alla t(8;21)(q22;q22)
- CBF $\beta$ -MHY11 associato alla inv(16)(p13;q22)
- PML-RAR $\alpha$  associato alla t(15;17)(q22;q21)
- MLL-AF4 associato alla t(4;11)(q21;q23)
- BCR-ABL p210 associato alla t(9;22)(q34;q11) – analisi qualitativa
- BCR-ABL p210 associato alla t(9;22)(q34;q11) – analisi quantitativa
- BCR-ABL p190 associato alla t(9;22)(q34;q11)
- Riarrangiamento gene BCL2 associato alla t(14;18)

Biologia molecolare: determinazioni di conferma in campo infettivologico, in particolare:

- HIV-RNA quantitativo
- HBV-DNA quantitativo
- HCV-RNA qualitativo
- HCV-RNA quantitativo
- HCV-RNA genotipizzazione

Farmacologia dosaggio di farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), anti-neoplastici (metotrexate), antibiotici (aminoglicosidi), antiinfiammatori (salicilati), possibilità di dosare farmaci particolari con tecniche cromatografiche quali la GC-MS (gascromatografia-spettrometria di massa) e la LC-MS (cromatografia liquida associata alla spettrometria di massa)

Tossicologia conferma cromatografica delle droghe d’abuso, analisi di metalli pesanti con tecniche in assorbimento atomico, in particolare:

- rame
- platino
- alluminio
- zinco
- cadmio
- piombo

Microbiologia esami colturali ed antibiogrammi sui diversi campioni biologici (urinocolture, emocolture, coprocolture, materiali e tamponi vari), ricerche particolari mirate (Helicobacter, Campylobacter, Yersinia, Micoplasmi, Chlamydie),

ricerca e identificazione dei micobatteri anche con tecniche di biologia molecolare

#### Proteomica

Le indagini diagnostiche , prognostiche e predittive che saranno eseguite con questa tecnica sono ancora da definire nei dettagli ; a tutt'oggi sono disponibili pochi test (valutazione predittiva personalizzata dell'efficacia di terapie quali antidepressivi, antidolorifici e predittività di patologie leucemiche ecc.) ; per quanto concerne la diagnostica dei tumori solidi sarà opportuno concordare con l'IRST l'utilizzo di tali tecniche, tenendo conto che sono già disponibili alcuni test finalizzati a tali patologie.

#### **Nota:**

La presenza all'interno della rete delle strutture sanitarie della Romagna di un nodo di eccellenza e di ricerca quale l'IRST di Meldola offre l'opportunità di sinergie e di collaborazione scientifica per tutti i professionisti che operano nel campo della diagnostica di laboratorio.

D'altro canto la disponibilità presso il Laboratorio Centralizzato di Riferimento di Pieve Sestina non solo di strumenti ad elevata automazione necessari alla grande routine, ma anche di strumentazione "aperta" e quindi adatta a ricerche particolari e mirate (HPLC, GC-MS, LC-MS, analizzatori PCR "real-time", assorbimento atomico, sequenziatori, ecc.) porterà sicuramente nel tempo alla ricerca di una fattiva collaborazione tra i Laboratori Specialistici che verranno attivati presso l'IRST di Meldola e la Rete Integrata dei Laboratori della Romagna con al suo centro il Laboratorio di Riferimento di Pievesestina.

Si propone di sviluppare presso il laboratorio centralizzato di Pieve sestina con coordinamento scientifico IRST un settore dedicato alla realizzazione ed esecuzione di indagini biochimiche anche di alta complessità previste nei trials clinici nazionali ed internazionali condotti in GCP. Tale funzione sarebbe unica tra le strutture pubbliche del nostro paese e rappresenterebbe un importante fonte di finanziamento attingendo alle risorse destinate alla conduzione dei trials clinici.

#### **b) Sistema di laboratorio integrato di diagnostica ematologia:**

La diagnostica ematologica è attualmente portata avanti, presso ciascun ospedale, dai Laboratori Centralizzati, per quanto riguarda il 1° livello e da laboratori a prevalente sovvenzione privata (IOR, associazione Italiana Leucemie-AIL, Fondazioni) per quanto riguarda indagini diagnostiche più approfondite. In particolare, Ravenna e Rimini hanno laboratori ematologici parzialmente sostenuti da finanziamenti privati. Quello di Ravenna è già integrato nel Laboratorio Centralizzato; quello di Rimini è all'interno della struttura oncologica.

E' già in atto la strutturazione di un Laboratorio di AVR a Pieve Sestina. Occorre chiarire compiti e competenze di ciascuna realtà, tenendo conto delle esigenze dei reparti di riferimento, dell'urgenza che certi esami rivestono nella gestione del paziente acuto, dei tempi che i percorsi tra ospedale e Laboratorio di AVR richiedono. Non c'è dubbio che, per quanto riguarda l'Ematologia, devono essere eseguiti presso gli ospedali sede di reparti specialistici tutti quegli esami la cui esecuzione in strutture esterne possa compromettere la diagnostica, l'efficacia e l'efficienza della presa in carico del paziente.

Un problema tuttora aperto è la locazione di esami specialistici di 2° livello. Una struttura unica, in grado di sostenere la richiesta di tutta la AVR comporterebbe certamente un risparmio in termini di personale e materiale; inoltre, favorirebbe l'acquisizione di una maggiore esperienza e, infine, di una maggiore affidabilità dei risultati. L'interazione tra clinico e laboratorio è, inoltre, un formidabile volano di cultura e di aggiornamento, dovranno quindi essere esplicitati gli esami nei quali tale

approccio multidisciplinare genera un reale ed evidente aumento di qualità; solo per questi andrà garantita l'esecuzione in ambito clinico decentrato. Gli esami ematologici di II e III livello che potranno essere eseguiti in area centralizzata dovranno comunque prevedere una diretta supervisione dell'ematologo.

Quanto mai importanti sono i rapporti che questi laboratori specialistici (citogenetica, biologia molecolare, ecc.), siano essi dislocati nei singoli ospedali o all'interno del Laboratorio di AVR, dovranno intrattenere con l'IRST. Dal momento che all'interno dell'IRST non è previsto un laboratorio ematologico, appare naturale che anche la parte di ricerca ematologica debba ricadere sui laboratori ematologici. Nella definizione dei centri con valenza "area vasta" si prosegue secondo il principio di valorizzazione dei volumi e conseguente qualità d'esame e con il secondario obiettivo di ridurre le possibili duplicazioni garantendo quindi un buon uso delle risorse ed una sostenibilità complessiva di sistema.

I progetti collaborativi tuttora in corso in ambito IOR sono stati propedeutici ad una collaborazione che dovrà essere molto più stretta, integrata e coordinata del passato. Supporti da privati saranno sempre possibili, ma la necessità di risorse sempre maggiori per programmi di ricerca avanzata renderanno sempre più difficile la gestione autonoma di singoli laboratori. Strategie condivise tra IRST e Laboratori ematologici renderanno possibili studi biologici, ora improponibili, attraverso l'utilizzo ottimale di apparecchiature particolarmente sofisticate.

### **c) Farmacia Oncologica**

Gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso l'IRST in tema di farmacia oncologica all'interno dell'Area Vasta Romagna sono in termini di mission i seguenti:

#### *Mission*

Garantire ai pazienti in cura presso l'IRST i farmaci necessari, sia per finalità terapeutiche che sperimentali, producendo direttamente i preparati medicinali specifici e curando la dispensazione di quelli non specifici.

Assicurare la disponibilità e la qualità dei radiofarmaci impiegati a scopo diagnostico, terapeutico e sperimentale.

Garantire l'informazione, la vigilanza e gli adempimenti correlati ai farmaci erogati, compresi i radiofarmaci. Supportare le azioni di governo clinico ed economico per il perseguimento degli obiettivi assistenziali ed economici dell'IRST e per il sostegno alla ricerca scientifica.

Coordinare le medesime funzioni nel territorio dell'Area Vasta Romagna.

Per potere assicurare le azioni correlate, la farmacia oncologica dell'IRST si avvarrà di struttura e organizzazione dedicata comprendente, tra l'altro:

- uno specifico settore di radiofarmacia deputato ad assicurare i preparati e a fornire le garanzie specificatamente previste dal Decreto 30 marzo 2005 pubblicato in G.U. n. 168 del 21 luglio 2005:

"Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana";

- un servizio di pronta disponibilità che dovrà assicurare la continuità della preparazione di terapie antitumorali nei giorni festivi e far fronte alle eventuali urgenze. A tale scopo si può avvalere di un servizio di pronta disponibilità interaziendale di Area Vasta - che potrebbe essere sperimentato anche all'inizio del 2006 - subordinato all'impiego dello stesso programma informatico per la prescrizione e l'allestimento dei preparati antitumorali (v. anche capitolo N°8 "Informatizzazione"). A tal proposito il progetto di modernizzazione di Area Vasta di "Miglioramento della qualità delle terapie antitumorali" (in corso di realizzazione), consente di fornire garanzie uniformi di qualità su tutto il territorio romagnolo.

### *Approvvigionamento e Distribuzione*

L'approvvigionamento del materiale sanitario occorrente, compresi i farmaci in forma preconfezionata o in dose unitaria, dovrà essere assicurato da un' unica Azienda USL - o altra struttura equivalente di Area Vasta - identificata all'interno degli accordi di fornitura AUSL-IRST. .

### *Produzione*

Il laboratorio di farmacia oncologica costituisce un settore specifico della farmacia dell' IRST deputato alla produzione dei preparati medicinali necessari per le terapie antitumorali e complementari e a fini di ricerca, nel rispetto delle norme vigenti in materia di prevenzione dei rischi lavorativi e di qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti.

A tale scopo deve soddisfare i requisiti strutturali e organizzativi specificatamente previsti dalla specifica normativa. Tale struttura potrà fornire gli stessi preparati anche all'AUSL di Forlì .

Nel caso di una eventuale produzione rivolta a soggetti esterni all'IRST (Aziende USL di Area Vasta Romagna ), si stima che questa possa essere prioritariamente orientata ai farmaci "pianificabili", ovvero di cui è possibile conoscere la prescrizione con un anticipo di almeno 24 ore, dotati di una stabilità dopo diluizione non inferiore alle 24 ore ed economicamente significativi, sia in assoluto, sia per il recupero di scarti di produzione. Questi ultimi si stima che a livello di Area Vasta possano essere non inferiori ai 300.000 euro/anno. Dimezzare tale perdita potrebbe costituire un primo significativo obiettivo ,sia per l'IRST che per l'Area Vasta.

A titolo esemplificativo, si evince dai dati di attività del 2004 del laboratorio di farmacia oncologica della AUSL di Fo :

- solo il 2,4% della produzione (n. 576 allestimenti / 23.561 antiblastici totali) ha riguardato farmaci con una stabilità inferiore alle 24 ore
- di questi un centinaio è stato effettuato con farmaci con preparazione e somministrazione contemporanea
- la maggior parte degli allestimenti con stabilità inferiore alle 24 ore è stata impiegata a livello di onco- ematologia.

Questi dati fanno supporre che in Area Vasta ci possano essere ampi margini di integrazione produttiva, ma evidenzia anche la necessità di mantenere laboratori satellite in ogni ambito territoriale.

Da valutare - sempre a fini di realizzazione di economie di scala - l'opportunità di centralizzare le scorte di farmaci a bassa rotazione in un solo punto di Area Vasta .

Nella prospettiva dello sviluppo della rete oncologica di Area Vasta non è da escludere quindi, che si possano creare condizioni favorevoli all'accentramento nel laboratorio di farmacia oncologica dell'IRST di tutta la produzione di terapie antitumorali di Area Vasta.

### **Vigilanza, Sperimentazione, Informazione, Flussi informativi e Governo clinico**

Vigilanza : la farmacia dell'IRST cura la vigilanza sui farmaci impiegati e supporta il personale medico e infermieristico nello svolgimento degli adempimenti previsti a livello normativo, in particolare per i nuovi farmaci sottoposti a vigilanza post-marketing da parte dell'AIFA e a monitoraggio intensivo.

Sperimentazione : la farmacia dell'IRST cura la gestione dei farmaci sperimentali, nel rispetto della normativa ed avvalendosi dell'apposito software che è anch'esso un modulo del programma informatico di allestimento e la cui adozione in Area Vasta potrebbe consentire di ottenere significative efficienze.

Informazione, Flussi informativi e Governo clinico : la farmacia dell'IRST contribuisce a sviluppare conoscenze e a produrre informazioni per migliorare le condizioni di sicurezza ed efficacia di impiego dei farmaci nel campo oncologico, collabora alle iniziative di appropriatezza fornendo supporto alla programmazione degli interventi terapeutici e di ricerca.

A tale scopo partecipa alla Commissione Terapeutica di Istituto, all'eventuale Comitato Etico di Istituto, ed alle Commissioni specifiche ai vari livelli e ad ogni altro momento dell'attività dell'IRST in cui sia richiesto un contributo specifico.

L'alimentazione dei data base regionali (es. flusso AFO) è assicurata attraverso le registrazioni effettuate negli appositi programmi informatici ed in conformità alle istruzioni regionali e di Istituto.

Collabora con il controllo di gestione all'efficienza degli aspetti farmaceutici dell'attività (DRG e File F).

Le funzioni informative possono essere oggetto di integrazioni in Area Vasta con i corrispettivi laboratori di farmacia oncologica o anche con le farmacie e i servizi farmaceutici, fatte salve le competenze dei servizi specificatamente preposti.

#### *Sistema di Gestione della Qualità e Accreditemento*

Si avvale di quanto prodotto presso l' AUSL di Forlì attraverso lo sviluppo dello specifico progetto di modernizzazione per il "Miglioramento della qualità delle terapie antitumorali in Area Vasta" (vedi sopra) e di analogo sistema (ancora da approntare) che dovrà essere previsto (già da ora) nei confronti della produzione dei radiofarmaci.

#### *Informatizzazione e tracciabilità*

La dotazione di analoghe tecnologie in IRST e nelle AUSL di Area Vasta è lo strumento fondamentale per la produzione delle terapie e per assicurare la tracciabilità e rintracciabilità dei dati, nonché per la gestione del Sistema della Qualità. Sarà quindi fondamentale l'adozione del software di gestione del processo terapeutico e sperimentale sviluppato dall'Azienda USL di Forlì e accreditato tra i modelli percorribili dalla Regione Emilia Romagna. Altrettanto importante è da considerare l'accesso ai moduli già in dotazione all' AUSL di Forlì, compreso quello di dose unitaria, nonché il collegamento con Oliamm, o altro gestionale di magazzino, per il raccordo con la farmacia fornitrice (v. Capitolo N°8 "Informatizzazione")

#### *Il network di farmacia oncologica e il sistema di relazioni in Area Vasta*

La dimensione economica dei farmaci impiegati in campo oncologico è di portata rilevante e a livello ospedaliero corrisponde a circa il 20%-30% di tutta la spesa farmaceutica diretta, con un trend di crescita importante. Questo obbliga ad eliminare tutti i costi non necessari (come ad esempio quello sostenuto per gli scarti di produzione) e ad utilizzare in modo efficiente ed efficace tutte le energie disponibili per migliorare i prodotti e il servizio.

La dimensione economica e una sempre maggiore specializzazione del settore richiedono, pertanto, la istituzione di una farmacia specialistica.

Tale farmacia che dipende dalla direzione dell'IRST, ha una propria struttura e organizzazione in gran parte coincidente con il centro di produzione e assolve ai servizi specifici qui descritti in modo proprio e avvalendosi di un network specialistico dotato di un unico coordinamento, coincidente appunto, con la direzione della farmacia dell'IRST.

Tale coordinamento si avvale, perciò, della messa in rete dell'organizzazione e delle risorse delle Ausl di Area Vasta orientate alla farmacia oncologica - allo scopo integrate fra loro - e gerarchicamente inserite, invece, nelle farmacie delle singole Ausl di Area Vasta. I laboratori di farmacia oncologica coincidono con i settori specialistici delle farmacie di Ausl e, insieme alla farmacia dell'IRST, formano la rete di farmacia oncologica di Area Vasta. Tali laboratori sono dotati di autonomia professionale riconosciuta.

Le relazioni con la rete oncologica potrebbero quindi generare sinergie, integrazioni e centralizzazioni, tra cui:

- direzione specialistica unica
- omogenea informatizzazione anche per la prescrizione e somministrazione;
- servizio interaziendale di pronta disponibilità specialistica;
- punto di scorta unificato per i farmaci a bassa rotazione
- unica produzione dei farmaci ad alta possibilità di scarti
- unico Sistema per l'Assicurazione di Qualità dei laboratori di farmacia oncologica ;
- uniche/uniformi procedure per la produzione di preparati medicinali marcati e non e per i controlli da effettuare con il contributo del laboratorio di farmaco-tossicologia dell'IRST e condivisione del sistema degli indicatori .
- integrazione forte per vigilanza, informazione, flussi informativi e governo clinico ed economico con definizione di criteri e procedure comuni ed eventuali reportistiche specialistiche condivise

In apposito contesto dovrà essere approfondito il sistema delle responsabilità per i servizi integrati, compresi gli aspetti assicurativi

#### *Radiofarmacia: ipotesi di sviluppo*

La produzione dei radiofarmaci - preparazioni ottenute per mezzo di kit, per uso diretto in vivo e preparazioni estemporanee, incluse quelle in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente - è assicurata dal competente settore di radiofarmacia che è parte della farmacia oncologica dell'IRST e che può svolgerla, sia direttamente che avvalendosi di strutture esterne a ciò abilitate, nell'ambito delle regole definite da apposite convenzioni .

La produzione di radiofarmaci effettuata presso l'IRST potrà essere funzionale - in analogia ai preparati con farmaci non marcati e in misura da definire successivamente - anche ai bisogni di Area Vasta, in modo integrato con altri fornitori attualmente convenzionati (es.: Aziende Ospedaliere di Bologna e Reggio Emilia per F<sup>18</sup>FDG), consentendo così di soddisfare il continuo trend di crescita dei fabbisogni in questo campo.

La struttura , l'organizzazione e le competenze del personale preposto devono rispondere ai requisiti specifici previsti dal sopra citato Decreto 30 marzo 2005 pubblicato nella G.U. n. 168 del 21 luglio 2005 che prevede, tra l'altro, la nomina di tre diversi responsabili, rispettivamente delle preparazioni, dei controlli e del Sistema di Assicurazione della Qualità. Inoltre, anche in questo campo, a livello di Area Vasta, si dovranno armonizzare le procedure di lavoro e di controllo e a tale fine, sotto l'egida IRST, si potrebbe già avviare uno specifico gruppo di lavoro.

Da ultimo, i radiofarmaci, come recita anche il succitato decreto, sono medicinali e devono, pertanto, rispondere ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Le azioni della farmacia oncologica devono perciò considerarsi rivolte anche a questo campo, in particolare per quanto attiene la sperimentazione, la vigilanza, il governo clinico ed economico, nonché le dinamiche dei flussi informativi.

# Capitolo N°9

## Informatizzazione. Area clinico assistenziale

### *Filosofia di sistema:*

In considerazione del ruolo clinico che l'IRST riveste in ambito di Area Vasta Romagna, al di là dell'importanza della soluzione informativa progettata a supporto del governo clinico interno, appare evidente la rilevanza della predisposizione di una architettura di sistema atta a garantire la necessaria condivisione delle informazioni cliniche.

A seguito della specifica esposta a livello sistemico, discendono due livelli di progettazione tra loro interconnessi in termini sia di realizzazione sia di verifica della compliance, ovvero:

- il sistema informativo dell'IRST
- l'adesione ai progetti di interconnessione fisica e informativa sviluppati in ambito regionale con l'obiettivo di implementare uno strumento operativo in grado di offrire ai professionisti la possibilità di verificare con immediatezza le condizioni cliniche dei pazienti monitorando la progressione dell'erogazione delle prestazioni e degli esiti conseguenti, il tutto conforme alla normativa vigente in materia di privacy e sicurezza dei dati e degli accessi sia internamente sia nelle interconnessioni con sistemi esterni.

### *Il Sistema Informativo dell'IRST:*

Si basa su sistemi web-based a forte interconnessione tra tutte le basi informative di supporto alla gestione tecnico-amministrativa. In tale ottica il governo del paziente sarà completamente informatizzato con stesura di cartelle cliniche e referti elettronici.

Le scelte tecnologiche adottate sono conformi ai dettami regionali con particolare riferimento alle indicazioni emerse all'interno del progetto SOLE nonché alla parte più innovativa di gestione/somministrazione del farmaco al paziente in dose unitaria con bed side verification.

Il software applicativo di area clinica, a seguito dei colloqui coi professionisti, vede prefigurarsi l'utilizzo degli applicativi in uso presso l'Azienda USL di Forlì per quanto disponibile e lo sviluppo di applicazioni ad hoc per le parti rimanenti in considerazione anche del fatto che in tale materia tanto complessa quanto innovativa non esistono idonei strumenti di supporto sul mercato.

### *Applicativi disponibili presso l'AUSL di Forlì*

- Prenotazione esami e visite specialistiche
- Ricoveri mobilità e flussi verso enti esterni
- Laboratorio analisi (collegato al progetto Pieve Sistina)
- Ambulatori
- Day Hospital
- Reparto
- Laboratorio preparazione antiblastici

### *Applicativi oggetto di nuovo sviluppo*

- Radioterapia
- Medicina nucleare
- Radiofarmacia
- Integrazione con software laboratori di ricerca
- Integrazione con software di diagnostica per immagini

- Modulo di biostatistica supportato da strumenti di Decision Support System e Business Intelligence disponibili sul mercato

Il software applicativo di area amministrativa prefigura, in considerazione anche dell'esiguo numero di operatori previsti, una situazione in cui molta parte delle attività verranno delegate all'Azienda USL di Forlì previa verifica e definizione delle modalità di gestione delle partite ordini, fatturazione e giacenze in modo fiscalmente corretto. In tale condizione i servizi forniti in outsourcing potrebbero essere.

*Servizi forniti in outsourcing*

- Gestione del Personale – Pinta Organica – Rilevazione Presenze Assenze – Stipendi
- Economato
- Farmacia
- Magazzini
- Protocollo

*Software da acquisire*

- Bilancio
- Contabilità analitica
- Data warehouse
- Controllo direzionale

*La rete delle oncologie:*

Per quanto indicato quale filosofia di sistema, dato il ruolo dell'IRST, particolare rilevanza riveste la fattibilità di una rete delle oncologie con interscambio dati a livello bidirezionale. Il tema dovrà essere sviluppato secondo i diversi livelli tecnologici necessari e in particolare:

- L'infrastruttura di rete (LEDIPA)
- La definizione delle caratteristiche dell'interscambio dei dati (es. SOLE, HL7, collaborazione allo sviluppo del dominio oncologico ancora non disponibile)
- Il livello dei dati oggetto di scambio con prospettive di visibilità delle cartelle paziente prodotte in ogni punto della rete in particolare:
  - o per le scelte operate i dati prodotti dall'IRST potranno essere resi disponibili a tutte le oncologie della rete previa definizione dell'accounting e delle modalità di gestione dello stesso
  - o viceversa, le varie oncologie renderanno disponibili i dati secondo diversi livelli in funzione delle singole scelte tecnologiche operate (dal terminal server alla condivisione di informazioni secondo standard definiti)

Le considerazioni sviluppate per la cartella oncologica dovranno trovare un terreno di integrazione con le aree:

- Prevenzione oncologica
- Hospice
- Assistenza domiciliare
- Registro tumori
- Anatomia patologica

In tal modo si giungerà al controllo, in tutta la rete, dell'intero percorso oncologico dei pazienti.

*La rete delle chirurgie:*

L'atto chirurgico risulta essere componente fondamentale nell'iter del paziente oncologico e pertanto diviene indispensabile prevedere la realizzazione di un sistema informativo di supporto alla interconnessione dei vari poli chirurgici di area vasta.

Gli elementi che si dovrebbero mettere a sistema sono:

- Visite specialistiche: dalla prenotazione al referto
- Percorso chirurgico: dall'inserimento del paziente in lista, al referto operatorio, al follow up chirurgico

# Capitolo N°10

## Strumenti della rete oncologica di area vasta Romagna

Gli strumenti che la rete delle oncologie Romagnole oggi può vantare è ampio e molti di questi sono il frutto di una azione di impulso che l'IRST a promosso all'interno della sperimentazione di un nuovo modello di Network assistenziale. Tra questi ricordiamo:

- Il comitato medico-scientifico IRST
- Governance della ricerca scientifica e Comitato Etico Unico
- La rete informatica IRST-Forlì-Cesena

### *Comitato medico-scientifico IRST*

## **II Comitato Medico-Scientifico – IRST**

#### □ La Composizione

Il Comitato Medico Scientifico (CMS) dell'IRST è formato dal Direttore Scientifico, dai tre coordinatori di area tematica ( Ricerca Preclinica, Ricerca Traslazionale, Ricerca Clinica), dal responsabile dell'area Biostatistica e Data Management, dal Direttore della Radioterapia dell'IRST, dal Responsabile dei Programmi di Screening e del Registro Tumori. L'organigramma del primo Comitato Medico Scientifico dell'IRST sarà quindi così composto:

Area Tematica	Nominativo
Direttore Scientifico	Dino Amadori
Ricerca Preclinica	Rosella Silvestrini
Ricerca Traslazionale	Maurizio Marangolo
Ricerca Clinica	Alberto Ravaioli
Biostatistica e Data Management	Oriana Nanni
Ricerca Radioterapica	Rolando Polico
Registro Tumori e Screening	Fabio Falcini

Al CMS sopra descritto si affianca un Comitato Internazionale di Referee (CIR) il cui compito è consultivo e che è composto da esperti di chiara fama nei vari campi della Medicina Oncologica. In via provvisoria e in attesa di conferma da parte dei ricercatori il CIR potrà essere così composto:

Specialità	Nominativo	Provenienza
Biologia Oncologica	Carlo Croce	Columbus
Ricerca Traslazionale	Rafael Rosell	Barcellona
Ricerca Clinica	Franco Cavalli	Bellinzona
Radioterapia	Silvia Formenti	New York
Palliazione	Lodovico Balducci	Tampa
Biostatistica	Richard Gelber	Boston

Il CIR si riunisce plenariamente una volta all'anno in occasione della formulazione delle linee strategiche dell'IRST in campo di ricerca oncologica; i singoli componenti vengono di volta in volta consultati, anche solo per via telematica per pareri su specifiche linee di ricerca

Come norma transitoria, questo modello, una volta approvato dal CdA dell'IRST sarà operativo a partire dal mese di Ottobre 2007.

## La Mission

- Il compito principale del CMS è quello di organizzare la ricerca scientifica dell'IRST assicurandone la coerenza con le finalità che lo stesso CMS avrà identificato in una o più sedute in comune con il CIR, la qualità secondo parametri internazionalmente accettati, l'originalità ed innovazione rispetto alla letteratura disponibile, la trasferibilità alla pratica clinica.
- All'inizio di ogni anno il CMS si riunisce per formulare la programmazione scientifica e l'indirizzo che si intende dare alla ricerca dell'Istituto. In questa operazione il CMS si avvale della consulenza del CIR al fine di stendere piani di ricerca che siano innovativi e che tengano conto al tempo stesso delle potenzialità dell'IRST, in termini di attrezzature e di casistica, e delle richieste di nuovi indirizzi terapeutici che i clinici oncologi che insistono sulla Area Vasta Romagna possono richiedere. Il CMS inoltre decide sulla opportunità o meno di stabilire delle collaborazioni con Gruppi di Ricerca nazionali e/o internazionali sulla base delle proposte che da questi possano venire. Rientrano fra le collaborazioni che diverranno stabili quelle con l'International Breast Cancer Cooperative Group per tutte quelle Unità Operative che vorranno partecipare nel settore della terapia adiuvante del carcinoma mammario.
- Una volta che il CMS ha stabilito le linee di sviluppo della ricerca per l'anno in corso, le deve rendere tempestivamente note a tutta la comunità scientifica che afferisce all'IRST al fine di dare un indirizzo ai ricercatori su quali filoni di ricerca questi si dovranno orientare. Ciò non toglie, tuttavia, che progetti di ricerca che esulino dalle linee di indirizzo predefinite non possano e non debbano essere prese in considerazione; queste saranno esaminate e giudicate ed una risposta motivata deve essere comunque data al ricercatore proponente il quale, peraltro, può decidere di eseguire ugualmente la ricerca che verrà finanziata con fondi autonomamente reperiti. In ogni caso si dispone che tutti i gruppi oncologici ed ematologici che afferiscono all'IRST debbano avere non meno dell'80% di protocolli comuni.
- Alla fine di ogni anno il CMS si riunisce insieme al CIR ed in presenza di tutti i Principali Investigatori che nel corso dell'anno hanno avuto approvati progetti di ricerca, al fine di valutare in una sorta di Progress Report l'andamento della ricerca dell'IRST.
- Il CMS è tenuto a dare risposte ben motivate a tutte le richieste di nuovi progetti di ricerca che da parte dei ricercatori dell'IRST, seguendo il percorso più oltre descritto, perverranno per giudizio definitivo.
- Il CMS è l'unico organismo dell'IRST autorizzato ad intrattenere rapporti con eventuali sponsor della ricerca scientifica. Qualora il singolo ricercatore riesca a trovare una fonte di finanziamento è tenuto ad informare tempestivamente il CMS, da quel momento sarà l'interlocutore privilegiato per quella ricerca nei rapporti con lo sponsor in una triangolazione: ricercatore, committente, CMS.
- Il CMS, in funzione degli indirizzi di ricerca stabiliti, identifica i possibili sponsor per tutta la ricerca biomedica dell'IRST,
  - stabilendo rapporti con lo IOR al quale può inoltrare richieste di finanziamento sulla base di un rapporto privilegiato con quella Onlus;
  - offrendo all'Industria Farmaceutica progetti di ricerca nell'ambito di sviluppo di nuovi farmaci o di test di nuovi indirizzi terapeutici;
  - partecipando a tutti i Bandi emanati dagli organismi deputati ( MIUR, AIFA, MINSAL, ISS, RER, Comunità Europea, altri)
  - i fondi così reperiti andranno a costituire un pool che verrà utilizzato per finanziare la ricerca spontanea che ogni Unità Operativa vorrà presentare seguendo le procedure istituzionali; la ripartizione delle risorse verrà regolamentata con un regolamento specifico che dovrà tenere conto di diverse variabili quali: costi

emergenti, costi aggiuntivi, utilizzo di risorse umane (tempo-uomo) e materiali (laboratori) messe a disposizione dall'IRST, costi di gestione, altri costi eventualmente identificati

- Il Ricercatore che ha presentato un progetto di ricerca accettato dal CMS è chiamato Principale Investigatore, è il titolare della ricerca ed è l'unico interlocutore responsabile, per quella specifica ricerca, in tutti i suoi aspetti scientifici ma anche di rendicontazione economica nei confronti del CMS e del Consiglio di Amministrazione
- Tutti i progetti di ricerca che, licenziati dal CRP, vengono discussi in seno al CMS per l'approvazione definitiva e per il relativo finanziamento sono proposti al Comitato Etico di AVR da parte del Direttore Scientifico dell'IRST

## **I Rapporti del CMS:**

Per lo svolgimento della sua mission il CMS deve necessariamente ed obbligatoriamente intrattenere stretti rapporti con altre strutture che nell'ambito di AVR si occupano in maniera più o meno diretta di ricerca oncologica. E in particolare

- Il Comitato Revisione Protocolli (CRP): organismo già esistente e funzionante, la cui attività principale è quella di fornire un supporto scientifico e tecnico ai ricercatori dell'Istituto al fine di aiutarli a stendere protocolli di ricerca che seguano le normative internazionali della GCP, e che, in tal modo, possano essere immediatamente presentati al Comitato Etico di AVR. Il CRP si riunisce periodicamente con scadenze che assicurino una risposta più che tempestiva; in linea di principio l'intervallo di tempo fra il momento della presentazione del progetto e il giudizio del CPR non deve superare i 30 giorni. Il CPR analizza i protocolli presentati seguendo una procedura già stabilita e collaudata; è presieduto dal Direttore Scientifico dell'IRST o da un componente del CMS ad hoc delegato che mantiene l'incarico fino a revoca motivata da parte del Direttore
- Il Comitato Etico di Area Vasta Deliberato in data 29/3/2007 ha il compito di dare un giudizio vincolante su tutti i progetti di ricerca proposti da qualsiasi struttura di AVR. Lavora secondo un Regolamento suo proprio al quale si fa riferimento
- Il Nucleo di Valutazione IOR è un organismo costituendo che ha il compito preciso di valutare la opportunità scientifica, ma anche di politica territoriale, di finanziare determinate iniziative e progetti di ricerca che pervengano allo IOR e non solo da parte dell'IRST. Per motivi di opportunità la partecipazione a tale Nucleo di Valutazione è incompatibile con la appartenenza al CMS dell'IRST

## **Le Modalità Operative:**

Per lo svolgimento della sua attività istituzionale il CMS si da una metodologia di lavoro che riesca a mettere a frutto le competenze di ciascun membro al fine di ottimizzarne la resa. E' inoltre possibile che il CMS, per specifiche problematiche, possa e debba rivolgersi a consulenti esterni che verranno di volta in volta nominati esclusivamente per quello specifico argomento.

- Articolazione per Gruppi di Lavoro: al fine di un maggiore snellimento dei lavoro è possibile che il CMS formi dei Gruppi di Esperti su argomenti specifici il cui compito è quello di istruire la pratica che poi verrà discussa in seno al CMS stesso
- Il Ruolo dei Consulenti Esterni: Come più sopra detto, il CMS è affiancato da un parallelo CIR la cui funzione principale è quella di svolgere attività consulenziale soprattutto nella formulazione della strategia della ricerca in campo oncologico, a tutto campo: dalla ricerca biologica a quella sulle terapie palliative. Inoltre, e per

specifici problemi, il CMS si può avvalere di una consulenza da parte di specifici professionisti esperti qualificati in specifiche competenze

- La tempistica: Il CMS, al fine di accelerare quanto più possibile l'iter di di presentazione dei progetti al Comitato Etico di AVR, stabilisce autonomamente delle scadenze fisse per le sue riunioni con la possibilità di ulteriori sedute straordinarie al bisogno.

**Il CMS e il CIR si riuniscono annualmente per la stesura degli indirizzi strategici della ricerca IRST**

Proposta di ricerca da parte di un ricercatore singolo o di un gruppo

Il progetto viene sottoposto al CRP che si riunisce mensilmente.

Il progetto viene approvato

Il progetto viene modificato

Il progetto viene respinto

Il ricercatore modifica il progetto secondo le indicazioni del CRP

Il progetto viene discusso dal CMS che si riunisce mensilmente

Il progetto viene approvato con riserva

Il progetto viene ridiscusso con il PI e definito nei dettagli

Il progetto viene bocciato con motivazione discussa con il presentatore

Il progetto viene approvato e finanziato

Il Direttore Scientifico IRST presenta al CE di AVR il progetto di ricerca

Il PI viene incaricato della ricerca e relazione periodicamente al CMS

Il CMS e il CIR si riuniscono annualmente per un progress report sulla ricerca IRST

## **Accordo IRST - AUSL AVR su Sperimentazione Clinico-Scientifica in ambito Oncologico**

Premesso che:

- La Giunta Regionale con propria deliberazione n. 86 del 25.1.2000, è stato approvato il progetto di sperimentazione gestionale avente ad oggetto "Costituzione dell'Istituto Scientifico Romagnolo 'per lo Studio e la Cura dei Tumori (I. R. S . T. S. r .1. ) ", presentato dall'Azienda USL di Forlì, al quale partecipano anche le Aziende USL di Cesena, Rimini e Ravenna;
- ai sensi dell' art. 9-bis del D. Lgs. n. 502/92 come da ultimo modificato dall' art. 3 della Legge n. 405/01, le Aziende USL di Forlì, Cesena, Rimini e Ravenna autorizzano alla proroga della sperimentazione gestionale di cui alla propria deliberazione n. 657/2000, sulla base del progetto aggiornato e relativi allegati, comprendente altresì il documento di risposta ai chiarimenti fornito dalle Aziende e il nuovo cronogramma delle attività
- le Aziende USL di Forlì, Cesena, Rimini e Ravenna, con specifici e rispettivi provvedimenti, di cui alla nota prot.8719 del 4/03/2003., conservati agli atti del Servizio Giuridico Amministrativo e Sviluppo delle Risorse Umane, hanno chiesto l'autorizzazione alla proroga della sperimentazione gestionale;
- la proroga del periodo di sperimentazione è accordata per ulteriori tre anni, con decorrenza 1° marzo 2007;

Atteso che:

- L'Oncologia Romagnola è costituita da strutture assistenziali a valenza provinciale definite dalle quattro Aziende Usl territoriali e così delineate:

- Dipartimento di Oncologia di Forlì
  - Servizio di Oncologia di Cesena
  - Dipartimento di Oncologia di Rimini
  - Dipartimento di Oncologia e Ematologia di Ravenna
- i provvedimenti delle quattro Aziende sono corredati del progetto di sperimentazione, aggiornato nelle seguenti parti:
- progetto esecutivo' di ristrutturazione dell'Ospedale di Meldola, costi di realizzazione, finanziamenti e strumenti di copertura;
  - simulazione economica a regime;
  - fasi di attuazione della sperimentazione; nuovo cronogramma.

Considerato che:

- l'Oncologica della Romagna incorpora il modello di riferimento a rete; questo modello si inserisce all'interno di una rete oncologica già esistente con l'intento di articolare un servizio di eccellenza, in Area Vasta Romagna.
- il modello di riferimento a cui il progetto dell'Istituto Romagnolo Scientifico Tumori (IRST) si è ispirato è quello di un network assistenziale riconducibile alle reti Hub e Spoke che si inserisce come nodo nelle maglie della rete delle strutture oncologiche territoriali.
- l'IRST rappresenta a tutti gli effetti una struttura totalmente integrata dal punto di vista organizzativo nel Sistema Sanitario Regionale. Infatti dal punto di vista giuridico l'Istituto è frutto di una partnership pubblico-privato i cui soci sono rappresentati dalle quattro Aziende Ausl della Romagna, dall'Istituto Oncologico Romagnolo, dal comune di Meldola e dalle fondazioni bancarie: Cassa di risparmio di Cesena, Faenza, Forlì, Lugo e Ravenna. L'IRST è quindi nodo della rete oncologica della area Vasta Romagna, struttura Hub per alcune attività di eccellenza, e Spoke per altre attività che questo assolve di concerto e per conto delle AUSL dell'area vasta. L'IRST nella veste di Hub assolve ad attività di governo della ricerca oncologica e delle sperimentazioni cliniche.

- tale modello consentirà all'IRST di presentarsi e di interagire con le controparti come un'unica entità costituita da una struttura a rete i cui nodi sono rappresentati dall'IRST stesso e dalle Oncologie territoriali e che potranno essere realizzate anche particolari sperimentazioni che richiedano requisiti strutturali tecnologici ed organizzativi (es. Fase I) altrimenti non diffusamente disponibili sulla rete oncologica.

Preso atto che:

- Per quanto riguarda l'attività di ricerca promossa dall'IRST, tutti i "nodi" della rete oncologica devono partecipare in piena autonomia e con pari dignità alla progettualità e alla realizzazione dei programmi di ricerca.

Il coordinamento scientifico in capo all'IRST, garantisce equa accessibilità alle attività di ricerca di ogni nodo della rete oncologica Romagnola, salvaguardando le peculiarità di ciascun nodo valorizzandone tutte le componenti professionali disponibili nella rete.

- tale attività di ricerca coordinata in sede IRST consentirà di arruolare pazienti in modo diffuso da tutti i nodi della rete, presso i quali opera personale dipendente IRST dedicato esclusivamente alla ricerca clinica, e contestualmente di accentrare, ove necessario, alcuni trattamenti sperimentali.
- Condizione per la realizzazione di tale obiettivo è che in questo contesto gli ambiti di ricerca e la tipologia di sperimentazioni cliniche siano condivise da tutti i nodi della rete e che tutte le U.O. oncologiche appartenenti all'Area Vasta Romagna possano riconoscersi in un'unica entità ed operare come tale, in funzione di accordi bilaterali tra questi e l'IRST, pur mantenendo la propria integrità e autonomia e affiliazione aziendale.

Ritenuto che:

- In ambito AVR, l'IRST rappresenta un polo di attrazione per Aziende farmaceutiche e promotori di ricerca ed è in grado di focalizzare l'offerta e la proposizione di progetti su farmaci innovativi.
- tale attrazione si tradurrà in un accesso diretto ai nuovi studi ed a nuovi trattamenti delle oncologie romagnole, che singolarmente risulterebbero penalizzate dalle limitate capacità di reclutamento, aumentando significativamente la possibilità delle oncologie romagnole di partecipare a ricerche che altrimenti non sarebbero in grado di realizzare.
- la possibilità di stage presso l'IRST per professionisti di diversa specializzazione e la assistenza e consulenza dei professionisti IRST anche presso le sedi delle oncologie romagnole permette uno scambio di cultura e know how e rappresenta un elemento di accrescimento formativo e scientifico
- L'IRST è inoltre un nodo di rete in grado di offrire servizi ed expertise particolari quali quelli:
  - del Laboratorio centralizzato di preparazione dei farmaci antitumorali e di supporto;
  - della Unità Operativa di Biostatistica e data management a supporto trasversale della rete oncologica romagnola nella ideazione, pianificazione, stesura, controllo e monitoraggio in tutti gli ambiti di ricerca;
  - della predisposizione e sottomissione di ogni documento necessario all'esame del Comitato Etico e della attenzione a tutti gli aspetti dell'iter procedurale;
  - del controllo amministrativo e giuridico delle convenzioni stipulate e degli aspetti contabili e finanziari.
- L'area Vasta Romagna in questo contesto, grazie anche all'ampliamento e completamento della struttura dell'offerta può puntare:
  - alla completa autosufficienza di trattamenti oncologici per la popolazione residente
  - ad una sensibile riduzione dei tempi di attesa

- all'aumento dell'import extra regionale legato alla qualificazione e all'eccellenza dei trattamenti erogati.
- All'omogeneità di offerta di trattamenti sperimentali su tutta l'AVR
- all'aumento dell'offerta di trattamenti innovativi
- a un maggiore coinvolgimento di tutte le unità operative della rete nelle sperimentazioni cliniche sui nuovi farmaci
- a una maggiore capacità di reclutamento negli studi promossi dalla rete IRST per il raggiungimento degli obiettivi con adeguata potenza e tempestività.

I soggetti presenti stabiliscono che

- l'IRST nella veste di hub nel governo della ricerca oncologica e delle sperimentazioni cliniche, sarà l'interlocutore di sponsor e promotori coi quali instaurerà un diretto rapporto contrattuale e che i rapporti tra IRST di Meldola e le singole oncologie della rete AVR saranno regolati da accordi con le Direzioni delle Aziende di riferimento.
- Ogni regolamento in materia di sperimentazione clinica in ambito oncologico sul territorio cosiddetto Area Vasta Romagna comprendente le U.O. Oncologie delle AUSL di Ravenna, Rimini, Cesena e Forlì, risulta superato e inefficace.

## Conclusioni:

La tesi in oggetto dimostra come sia possibile ripensare ad un pannel di servizi monospecialistici in un'ottica di rete. Tale rimodulazione costringe ad analizzare e selezionare le attività dei nodi di rete in relazione alla loro competenza professionale, dotazione tecnologica e posizionamento geografico.

La pianificazione delle attività affidate ai nodi supera quindi il concetto del "tutte le attività in tutti i nodi" arrivando a definire chiare vocazioni e livelli di intervento per complessità crescente, salvaguardando ove possibile la massima autosufficienza delle aree territoriali. (ciò che assistenzialmente può essere gestito in prossimità del paziente deve essere fatto in quella sede a parità di indici di qualità)

Coerentemente con la definizione delle aree di responsabilità è stata sancita la centralità della vocazione IRST in ambito sovraAziendale quale centro e governo delle ricerca scientifica per l'area oncologica.

Questa affermazione di principio tutt'altro che scontata ha consentito la messa a punto di strumenti atti a svolgere e declinare tale affermazione. In particolare di grande valore risulta il comitato etico unico in AVR a cui possono giungere solo studi in ambito oncologico che hanno superato l'iter del CMS e sono stati inviati a firma del direttore scientifico IRST. In termini di risultati si è ottenuta:

- La massima equità di accesso per i pazienti a tutti gli studi sperimentali per l'AVR.
- L'Omogeneità di approccio alla sperimentazione e/o ricerca
- L'Ampliamento della attrattività di sperimentazioni sponsorizzate nel bacino Romagnolo
- Aumento della velocità di reclutamento
- Minimo dispersione di risorse con centralizzazione delle attività amministrative

Alcuni dei risultati raggiunti anche in termini di centralizzazione tra i quali ricordiamo ad esempio il superamento della produzione di preparati Antiblastici nelle singole Unità Operative, sono talmente confortanti da generare un modello replicabile anche in aree diverse dalla Romagna. Inoltre l'esperienze descritte in questo lavoro aprono prospettive di modello molto interessanti in due sensi:

1. L'ampliamento della rete oncologica Romagnola verso l'intera Emilia Romagna
2. La trasferibilità del modello anche in discipline non oncologiche ma con caratteristiche di complessità e impegno di risorse paragonabili

Di seguito sono rappresentati alcuni primi dati che indicano i primi favorevoli risultati del percorso intrapreso.

Tab. 1 Attività 2007

<b>N. STUDI RECLUTAMENTO ATTIVO Al 15/02/08</b>	<b>N. PAZIENTI</b>	<b>N. STUDI AUTORIZZATI IRST Dal 8/07 Al 2/08</b>
<b>55</b>	<b>268 (+250 EPOS +400 Osteonc.)</b>	<b>33</b>

Tab. 2 Previsione attività 2008

<b>N. STUDI Approvati CMS IRST</b>	<b>N. NUOVI STUDI Attesi 08</b>	<b>N. NUOVI PAZIENTI Attesi 08</b>
<b>26</b>	<b>15</b>	<b>100-120</b>

Tab. 3 attività di ricerca 2007

<b>LABORATORIO BIOLOGICO</b>		<b>RICERCA CLINICA</b>		<b>RICERCA PALLIATIVA</b>	
<b>N STUDI</b>	<b>N. Pazienti</b>	<b>N STUDI</b>	<b>N. Pazienti</b>	<b>N STUDI</b>	<b>N. Pazienti</b>
<b>9</b>	<b>650</b>	<b>12</b>	<b>3200</b>	<b>5</b>	<b>1100</b>

Per quanto concerne invece le attività assistenziali IRST, la tabella di seguito sintetizza l'attività del 2007 confrontata con l'attività del 2005 e 2006.

	2005			2006			2007 totale		
	DO	DH	Totale	DO	DH	Totale	DO	DH	Totale
<b>Dimessi</b>	1.457	1.074	2.531	1.590	1.286	2.876	1.547	2.379	3.926
Degenza Media/Accessi Medi	5,09	20,03		4,95	20,319596		5,01	13,10	
Peso Medio	1,48	0,97	1,27	1,35	0,98	1,18	1,43	1,02	1,18
TOPL	95,13%			98,00%			*83,11%		
<b>Attrazione</b>	828	435	1.263	906	549	1.455	944	1.028	1.972
Infra	660	384	1.044	634	481	1.115	664	877	1.541
Extra	168	51	219	272	68	340	280	151	431
Indice di attrazione	56,83%	40,50%	49,90%	56,98%	42,69%	50,59%	61,02%	43,21%	50,23%
<b>Fuga</b>	90	119	209	47	109	156			
Infra	44	103	147	27	98	125			
Extra	46	16	62	20	11	31			
Indice di fuga	12,52%	15,70%	14,15%	6,4%	12,9%	9,9%			
ICM			1,14	1,07					