

## PIANO DEGLI INVESTIMENTI ANNO 2015

### INTRODUZIONE - SVILUPPI SIGNIFICATIVI

Come anticipato nel Piano Investimenti 2014, nel corso del primo trimestre 2014 si è provveduto a riattivare completamente le funzionalità del Blocco Operatorio, della Terapia Intensiva e dei locali sterili di degenza utilizzati per i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo (aree poste al V piano del blocco degenze), fatto seguito alla conclusione delle invasive opere di ristrutturazione che hanno interessato il Blocco Degenze dell'Istituto.

In conseguenza al trasferimento dei reparti di Chirurgia Oncologica Generale e di Chirurgia Oncologica Ginecologica, dal III al IV piano del blocco degenze, è stata data configurazione definitiva ai locali del III piano che ospitano gli ambulatori di Gastroenterologia e gli studi medici: nel corso del 2015 si concluderanno le attività, già avviate nel corso del 2014, di collocazione definitiva al III Piano le attività di degenza che nel corso dei lavori di messa a norma del blocco degenze erano state temporaneamente distribuite al II piano (Area Giovani, Degenze Oncoematologiche, Dozzinanti) e si affronterà il problema relativo alla Centrale di Sterilizzazione, prevista al III Piano del Blocco Degenze, per la quale in Nucleo di Valutazione ha richiesto un'ulteriore revisione con parere 0025-BMT0031-CRO del 21/11/2014.

Nel corso del 2015 si concluderanno i lavori relativi all'installazione di una RMN 3 T, con relativo ampliamento edilizio, e del Campus per ricercatori italiani e stranieri.

Nel corso del 2015 si darà inoltre seguito alle attività di sviluppo del progetto preliminare per la realizzazione di una Cell Factory per la produzione di ATMP da utilizzare per rispondere a particolari esigenze cliniche in ambito oncologico, in esito al parere del NVISS e in accordo alla strategia regionale di cui alle "Linee per la gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2015".

### SVILUPPI FUTURI

Nell'ambito degli obiettivi clinico assistenziali dell'Istituto viene avanzata la proposta di acquisizione di uno Strumento di chirurgia robotica, come da analisi esplicitata nel relativo allegato HTA parte integrante del presente documento di Piano.

Si rendono disponibili per tale progettualità, da ricondursi a valutazione regionale, €. 1.199.000,00 quale quota parte, da integrare con futuri finanziamenti, derivante dalla disponibilità di complessivi €.1.326.021,00 e relativa a lasciti di privati.

## INVESTIMENTI ANNO 2015

Il programma degli investimenti per l'anno 2015 viene formulato tenendo conto dell'importo di Risorse Proprie dell'Istituto di €. 127.021,00, derivante da lasciti di privati, che verrà utilizzata per la realizzazione dei seguenti interventi:

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa	Stato avanzamento
<b><i>BENI MOBILI E TECNOLOGIE</i></b>			
<i>Criostato</i>	Dipartimento Oncologia Traslationale	10.000,00	Da avviare
<i>Microtomo</i>		10.000,00	Da avviare
<i>Image Stream III – Vedi HTA allegato</i>		107.021,00	Richiesta di approvazione
<b>Totale interventi a fronte di donazioni da privati</b>		<b>127.021,00</b>	

## Stato avanzamento e variazione al “Programma annuale degli Investimenti anno 2014”

### **STATO AVANZAMENTO PIANO INVESTIMENTI 2014**

#### **Programma annuale 2014**

Il Piano annuale 2014 è stato approvato con Deliberazione n.247 del 30.12.2013 per un totale complessivo di €3.862.965,00 e prevede le seguenti quote di finanziamento:

1. Quota di €2.367.965,00 pari al 50% dell’Utile di bilancio 2012 (D.G.R. n.2305 in data 06.12.2013);
2. Quota di €695.000,00 derivante dalle Risorse proprie dell’Istituto (lasciti ed eredità);
3. Quota di €800.000,00 derivante dal finanziamento in conto capitale 2012 del Ministero della Salute , per il quale è previsto cofinanziamento con quote regionali al 50%, destinato al progetto “SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy – nel carcinoma della mammella iniziale e carcinoma della mammella oligometastatico” (D.D. 18.12.2012).

Si provvede in questa sede a variare il suindicato Piano annuale degli Investimenti 2014 mediante l’inserimento delle seguenti ulteriori quote che sommano quindi un totale complessivo del Piano Investimenti 2014 di **€8.442.443,00**:

4. Quota di €300.000,00 derivante dal finanziamento in conto capitale 2010 del Ministero della Salute , per il quale è previsto cofinanziamento con quote regionali al 50%, destinato al progetto “Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi” (D.D. 27.05.2011).
5. Quota di €228.653,00 derivante dal finanziamento in conto capitale 2013 del Ministero della Salute, per il quale è previsto cofinanziamento con quote regionali al 50%, destinato al progetto “Diagnostica per immagini avanzata in senologia” (D.D. 18.12.2013).
6. Quota di €300.000,00 derivante dal finanziamento in conto capitale 2013 del Ministero della Salute destinato al progetto “Ruolo della laparoscopia tridimensionale nella gestione delle pazienti con tumore ginecologico che necessitano di linfadenctomia aortica” (D.D. 18.12.2013);
7. Quota di €3.750.825,00 derivante dall’Utile di bilancio 2013 di cui alla D.G.R. n.2025/2014.

Di seguito si riporta il dettaglio degli interventi previsti in ogni quota e il relativo stato di avanzamento:

- 1) Quota di €2.367.965,00 pari al 50% dell’Utile di esercizio anno 2012 (di cui alla D.G.R. n.2305/2013):

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa	Stato avanzamento
Quota parte Realizzazione nuovo Stabulario (cofinanziamento quota residua di €386.067,54 Finanziamento Ministero della Salute Del.CIPE 58/08 –cfr. Piano 2009)	Istituto	1.200.000,00	Da realizzare. I requisiti funzionali sono in corso di verifica da parte del Dipartimento di Ricerca Traslazionale. Di seguito verrà inviata richiesta di parere al Nucleo di Valutazione Regionale.

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa	Stato avanzamento
Quota parte nuovo Acceleratore lineare (di cui €.800.000,00 quale cofinanziamento del 50% della quota di €.800.000,00 Ministero della Salute conto capitale 2012 – cfr. Piano 2014 voce 3)	Radioterapia	1.000.000,00	Da realizzare. In attesa di parere definitivo NVISS in esito ad approvazione del Piano Investimenti 2015
Workstation ad uso diagnostica RMN	Radiologia	167.965,00	L'apparecchiatura è stata acquistata per un totale di spesa di €.134.230,00. Con la disponibilità residua sono state acquistate apparecchiature informatiche per €.32.029,27. <b>Rimangono disponibili €.1.705,73 da utilizzare.</b>
<b>Totale</b>		<b>2.367.965,00</b>	

Come evidenziato nel prospetto, alla data 31.12.2014, risultano ancora da effettuare acquisti per €.2.201.705,73.

➤ 2) Quota di €.695.000,00 derivante dalle Risorse proprie dell'Istituto (lasciti ed eredità):

La quota è stata destinata per €.165.000,00 all'acquisto di Beni mobili e tecnologie e per €.530.000,00 per Opere edili ed impiantistiche, più precisamente:

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa	Stato avanzamento
<b><i>BENI MOBILI E TECNOLOGIE</i></b>			
Acquisizione di licenze integrative software relative al software di simulazione dei piani di trattamento radioterapici	Radioterapia	42.000,00	Acquisti conclusi per €.41.455,60
Acquisizione di un sistema di integrazione per la sala operatoria di Chirurgia Ginecologica	Blocco operatorio	40.000,00	Acquisto concluso per €.44.771,56
Acquisizione degli arredi tecnici necessari per la completa attivazione delle funzioni di Terapia Intensiva e Chirurgia nei locali al V piano del blocco degenze (blocco operatorio), a seguito della ristrutturazione di cui al punto 3, e arredi per la riqualificazione del DH oncologico	ARTI e DH oncologico	30.000,00	Acquisto concluso per €.35.863,48
Acquisto di piccole attrezzature sanitarie, tecniche ed informatiche	Istituto	53.000,00	Sono stati effettuati i seguenti acquisti per un totale di €.42.896,03: Biomediche €.6.672,42 Arredi e alti beni €.12.170,31 Informatiche €.24.053,30
<i>Totale per beni mobili e tecnologie</i>		<i>165.000,00</i>	
<b><i>OPERE EDILI-IMPIANTISTICHE</i></b>			
Quota da accantonare per la definizione di eventuali riserve a seguito della conclusione dei lavori di messa a norma del blocco degenze	Istituto	300.000,00	Effettuate opere (SAL 4 2° stralcio) per €.274.847,43
Quota parte costruzione Stabularium	Istituto	230.000,00	Da utilizzare
<i>Totale per opere edili-impianistiche</i>		<i>530.000,00</i>	
<b>Totale interventi a fronte di donazioni da privati</b>		<b>695.000,00</b>	

Per quanto evidenziato nel prospetto, alla data 31.12.2014, risultano conclusi per €. 164.986,67 gli acquisti di beni mobili e tecnologie, mentre per quanto riguarda le opere edili ed impiantistiche rimangono da utilizzare €.255.152,57 di cui:

- €.25.152,57 per concludere le attività, già avviate nel corso del 2014, di collocazione definitiva al III Piano delle attività di degenza che nel corso dei lavori di messa a norma del blocco degenze erano state temporaneamente distribuite al II piano;

- €.230.000,00 quali parte per la costruzione dello Stabularium.

Relativamente al progetto “Stabularium” è prevedibile che entro la fine del 2015 venga approvato lo studio di fattibilità, inviato il parere al NVISS ed attivata la procedura di gara.

- 3) Quota di €800.000,00 relativa al finanziamento in conto capitale 2012 del Ministero della Salute di cui al D.D. 28.12.2011, destinato al progetto “SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy – nel carcinoma della mammella iniziale e carcinoma della mammella oligometastatico”

Il progetto prevede l’acquisizione di un nuovo Acceleratore lineare in sostituzione dell’Acceleratore Varian 600C in uso dal 1993 presso la Radioterapia dell’Istituto e la quota di €.800.000,00 va ad integrare la quota di €.1.000.000,00 di cui al punto 1 (derivante dal 50% dell’Utile di esercizio anno 2012 di complessivi €.2.367.965,00), sommando un totale finanziato di €.1.800.000,00.

Nel Piano Investimenti 2015 è prevista un’ulteriore quota integrativa di €.1.000.000,00, mediante utilizzo di parte della quota di Utile di Bilancio 2013. Per l’acquisto dell’Acceleratore lineare risultano pertanto finanziati complessivamente €.2.800.000,00.

Relativamente alla realizzazione di questo progetto, con nota Prot.n.16180/T in data 17.10.2014, l’Istituto ha inoltrato richiesta di parere al Nucleo di Valutazione Regionale, il quale, riunitosi in data 04.11.2014, ha ritenuto di richiedere (nota Prot. CRO 19059/T del 25/11/2014) alcune integrazioni alla relazione in merito alle finalità clinico assistenziali, integrazioni che sono state inoltrate con nota Prot. CRO n. 1425/T in data 26.01.2015. Fatto seguito a tali precisazioni, è stato comunicato al CRO che il parere definitivo NVISS verrà rilasciato in esito ad approvazione del Piano Investimenti 2015.

Nella relazione allegata alla richiesta di parere al Nucleo di Valutazione è dettagliato il quadro economico preventivo di spesa per l’apparecchiatura, accessori e relative opere di adeguamento locale, per un totale di €.2.755.300,00.

Di seguito viene riassunto il quadro relativo alla copertura finanziaria riportato nella relazione stessa:

€ 1.000.000,00	quota finanziamento da utile Bilancio 2012 di cui €.800.000,00 quale cofinanziamento 50% da parte della Regione a finanziamento conto capitale 2012 Ministero della Salute (Piano 2014, voce 1)
€ 800.000,00	Finanziamento in conto capitale 2012 per progetto “SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy- nel carcinoma della mammella iniziale e carcinoma della mammella oligometastatico” (Piano 2014, voce 3)
€ 1.000.000,00	quota finanziamento da utile Bilancio 2013 (variazione Piano 2014, voce 7)

- 4) Quota di €300.000,00 relativa al finanziamento in conto capitale 2010 del Ministero della Salute di cui al D.D. 27.05.2011, destinato al progetto “Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi”.

Con D.D. 27.05.2011 del Ministero della Salute, di ripartizione del finanziamento in conto capitale anno 2010, registrato alla Corte dei Conti in data 18.07.2011 e destinato ai progetti presentati dagli IRCCS e cofinanziati dalle Regioni, è stato assegnato a questo Istituto l’importo di €.300.000,00 per il progetto “Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi”.

Il progetto prevede l'acquisizione di attrezzature di laboratorio come meglio dettagliato nei documenti HTA relativi al progetto allegati in coda al presente Piano Investimenti 2015

Come previsto dal Ministero detta quota dovrà essere cofinanziata al 50% con finanziamento regionale, individuata, come riportato nell'allegato alla Deliberazione del Direttore Generale dell'Istituto n.111 in data 30.04.2014 (di approvazione del Bilancio di esercizio 2013) nella quota di €300.000,00 da Utile di Bilancio di esercizio 2013 (cfr. Piano 2015, punto 1) e si dovrà dare corso alle acquisizioni delle attrezzature entro il 24.10.2015, pena la perdita del finanziamento Ministeriale.

Le quote di finanziamento del progetto vengono così riassunte:

€ 300.000,00	Finanziamento Ministero della Salute in conto capitale 2010 per progetto "Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi" (variazione Piano 2014, voce 4)
€ 300.000,00	Quota finanziamento da utile Bilancio 2013 quale cofinanziamento 50% da parte della Regione (variazione Piano 2014, voce 7)

- 5) Quota di €228.653,00 relativa al finanziamento in conto capitale 2013 del Ministero della Salute di cui al D.D. 18.12.2013, destinato al progetto "Diagnostica per immagini avanzata in senologia", (per il quale è previsto cofinanziamento con quote regionali al 50%).

Con D.D. 18.12.2013 del Ministero della Salute, di ripartizione del finanziamento in conto capitale anno 2013, registrato alla Corte dei Conti in data 14.02.2014 e destinato ai progetti presentati dagli IRCCS e cofinanziati dalle Regioni, è stato assegnato a questo Istituto l'importo di €228.653,00 per il progetto "Diagnostica per immagini avanzata in senologia".

Il progetto prevede la sostituzione dell'attuale Mammografo Hologic e relativo tavolo per biopsia stereotassica acquistati nel 2006, che per quanto ancora funzionante non consente di utilizzare le tecniche più avanzate (CAD e tomosintesi) nella diagnosi della patologia della mammella, con un nuovo Mammografo digitale con tomosintesi e relativi accessori (compresi moduli DICOM per interfacciamento al PACS) e di un ecografo per diagnostica senologica.

L'attuale mammografo in uso potrà essere comunque utilizzato come diagnostica di backup o reso disponibile ad altre Aziende Sanitarie Regionali.

Come previsto dal Ministero detta quota dovrà essere cofinanziata al 50% con finanziamento regionale, individuata, come riportato nell'allegato alla Deliberazione del Direttore Generale dell'Istituto n.111 in data 30.04.2014 (di approvazione del Bilancio di esercizio 2013) nella quota di €228.653,00 da Utile di Bilancio di esercizio 2013 (cfr. Piano 2015, punto 1).

Le quote di finanziamento del progetto vengono così riassunte:

€ 228.653,00	Finanziamento Ministero della Salute in conto capitale 2013 per progetto "Diagnostica per immagini avanzata in senologia" (variazione Piano 2014, voce 5)
€ 228.653,00	Quota finanziamento da utile Bilancio 2013 quale cofinanziamento 50% da parte della Regione (variazione Piano 2014, voce 7)

Relativamente al progetto in questione, a seguito di richiesta di parere inviata con nota Prot.n.12620/T in data 18.08.2014, il Nucleo di Valutazione Regionale ha espresso parere positivo n.0023-BMT0026-CRO nella riunione del 04.11.2014 e comunicato con nota pervenuta in data 25.11.2014.

- 6) Quota di €300.000,00 relativa al finanziamento in conto capitale 2013 del Ministero della Salute di cui al D.D. 18.12.2013, destinato al progetto scientifico “Ruolo della laparoscopia tridimensionale nella gestione delle pazienti con tumore ginecologico che necessitano di linfadenctomia aortica”

A fronte del finanziamento in questione nel corso del 2014 sono stati effettuati i seguenti acquisti per complessivi €102.233,56:

- Colonna video per laparoscopia completa di accessori €95.871,26
- Accessori tavolo operatorio Sala Laparoscopica €6.362,30.

Al 31.12.2014 rimangono disponibili per la realizzazione del progetto scientifico €197.766,44.

- 7) Quota di €3.750.825,00 derivante dall’Utile di esercizio anno 2013 (di cui alla D.G.R. n.2025/2014):

Come esplicitato nella Deliberazione del Direttore Generale dell’Istituto n.111 in data 30.04.2014 di approvazione del Bilancio di esercizio anno 2013, nonché espresso nella nota inviata alla Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria, Politiche Sociali e Famiglia, Prot.n.20249/DG in data 11.12.2014, si propone che la quota derivante dall’Utile di bilancio 2013 (DGR n.2025/2014), venga destinata ad acquisti in conto capitale.

In particolare l’Istituto intende utilizzare parte della quota di Utile 2013 per cofinanziare la realizzazione di progetti scientifici rilevanti approvati e finanziati in parte dal Ministero della Salute le cui quote sono esplicitate alle precedenti voci 4) e 5), pena la perdita delle stesse.

Di seguito viene dettagliata la ripartizione della quota di Utile di bilancio 2013:

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa
<b><i>BENI MOBILI E TECNOLOGIE</i></b>		
Quota parte nuovo Acceleratore lineare di cui già finanziati: -€800.000,00 Ministero della Salute conto capitale 2012 – cfr. Piano 2014 voce 3) -€1.000.000,00 quota da Utile di bilancio 2012 – cfr. Piano 2014 voce 1)	Progetto “SBRT carcinoma della mammella” - Radioterapia	1.000.000,00
Quota parte a cofinanziamento Progetto Fosfoproteomica di cui già finanziato: €300.000,00 Ministero della Salute conto capitale 2010 – cfr. presente variazione Piano 2014, voce 4). Vedi Allegato HTA.	Progetto Fosfoproteomica - Laboratori Oncologia Translazionale	300.000,00
Quota parte a cofinanziamento Progetto Diagnostica per immagini avanzata in senologia di cui già finanziato: €300.000,00 Ministero della Salute conto capitale 2013 – cfr. presente variazione Piano 2014, voce 5)	Progetto Diagnostica mammografica Radiologia	228.653,00
Quota per acquisti Hardware e Software per rinnovo sistema informativo/potenziamento del PACS	Diagnostica per immagini e Servizi vari Istituto	200.000,00
Videodermatoscopio per prevenzione oncologica/ strumentazione ambulatoriale	Ambulatori Istituto	40.000,00
Videoprocessore/Colonscopio/Attrezzature diagnostiche per Gastroenterologia	Dip.Chirurgico	180.000,00
Sistema per Anestesia e attrezzature per Terapia Intensiva	Dip.Chirurgico	100.000,00

Descrizione intervento	Destinazione	Importo IVA compresa
Acquisizione attrezzature di taratura e misurazione per Fisica Sanitaria (150.000,00) e up-grade Tomoterapia (320.000,00)	Dipartimento Diagnostica Immagini	470.000,00
Quota integrativa riscatto Impianti della Centrale Termica	Istituto	160.000,00
Quota di riserva per acquisti imprevidi di apparecchiature guaste non riparabili e acquisto di piccole apparecchiature e arredi	Istituto	197.172,00
Attrezzature tecnologiche : -Analizzatore acidi nucleici e proteine -HW/SW per Genomica - Tissue Arrayer -Microscopio multivie -Lettore Piastra Elispot - Attrezzature varie di laboratorio	Dipartimento Ricerca Traslazionale/ Farmacologia (FSC)	30.000,00 15.000,00 30.000,00 20.000,00 80.000,00 100.000,00
<b>Totale beni mobili e tecnologie</b>		<b>3.150.825,00</b>
<b>OPERE EDILI – IMPIANTISTICHE</b>		
Quota destinata all'espletamento di opere edili-impianistiche per Progetto riqualificazione locale mensa e cucina	Istituto	500.000,00
Lavori di riqualificazione locali piattaforma di oncematologica e locali ambulatoriali/sanitari	Istituto	100.000,00
<b>Totale opere edili-impianistiche</b>		<b>600.000,00</b>
<b>Totale complessivo da Utile di bilancio 2013</b>		<b>3.750.825,00</b>

Con riferimento alla quota di €500.000,00 Euro destinata ad opere edili ed impiantistiche, essa riguarda gli interventi in conto capitale da realizzarsi nell'ambito del progetto di esternalizzazione della gestione del servizio di cucina e mensa: nell'ambito di tale progettualità non è rinviabile ancora a lungo la riqualificazione impiantistica dei locali di preparazione e conservazione dei cibi.

Si prevedono, nell'ambito di tale finanziamento, una riorganizzazione ed ampliamento del locale mensa ed una revisione degli spazi di preparazione dei pasti e conservazione degli alimenti, in funzione di quelle che saranno le linee regionali nell'ambito della progettualità condivisa dei servizi di ristorazione ospedaliera, sotto la regia dell'EGAS. A seconda degli esiti dello studio di fattibilità del gruppo di lavoro regionale, con particolare riferimento alla preparazione dei pasti (regime fresco-caldo, cook and chill, parziale cottura a vista...) potrà essere definito con maggior dettaglio il livello di invasività ed il costo puntuale degli interventi.

➤ **7) Quote di Riserva Regionale a copertura di oneri derivanti da riscatto finale per leasing finanziario:**

Nel corso dell'anno 2014 sono stati riscattati beni relativi ad acquisizioni in leasing effettuate negli anni 2006, 2007, 2008 e 2009, per un valore di euro zero.

**Allegati:**

- HTA progetto "Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi".
- HTA progetto "Acquisizione di uno strumento di chirurgia robotica per attività chirurgiche del CRO e della AAS5".
- HTA acquisizione strumento *Image Stream III*

## **ALLEGATO HTA progetto “*Medicina Molecolare predittiva in oncologia: analisi mutazionale e fosfoproteomica di tumori solidi*”.**

**Finanziamento totale 600.000,00 Euro.**

### **Premessa**

La caratterizzazione delle alterazioni molecolari dei tumori costituisce la base fondamentale per la terapia moderna del cancro. Dopo il sequenziamento del genoma umano, avvenuto nel 2001 attraverso dieci anni di lavoro e un costo superiore ai 3 miliardi di dollari, è cominciata l’era della genomica, una branca della biologia che è andata incontro a una vera e propria rivoluzione tecnologica.

Simili progressi si sono avuti nello sviluppo di tecniche di proteomica con la possibilità di analizzare non solo l’espressione genica mediante tecniche ad alto processamento di campioni proteici ma anche l’attivazione delle vie di segnale intracellulare mediante lo studio del fosfoproteoma.

Siamo quindi entrati nell’era post-genomica ed ora la sfida è quella di trasferire le conoscenze genomiche e proteomiche nella pratica clinica per soddisfare le esigenze mediche nella fornitura di interventi preventivi, diagnostici e terapeutici sempre più accurati e personalizzati.

Va ricordato, infatti, che ancora oggi il 90% dei farmaci sono efficaci solo nel 40% dei pazienti. Questo concetto è particolarmente vero in oncologia, dove la spesa farmaceutica per le terapie antitumorali è lievitata considerevolmente ma l’impatto sulla sopravvivenza è spesso molto ridotto. Lo sviluppo delle nuove terapie a bersaglio molecolare è stato, infatti, un processo molto costoso e poco efficiente perché lo sviluppo è avvenuto ritenendo di poter colpire una singola alterazione genetica senza avere la necessità di conoscere l’assetto generale del tumore che di norma ne contiene un numero molto elevato.

Sia a livello Nazionale che Europeo è quindi forte l’esigenza di arrivare ad una medicina personalizzata che non può prescindere dalla stratificazione dei pazienti in gruppi malattia in cui lo sviluppo di mirati interventi diagnostici, terapeutici e/o profilattici, sia specificamente diretto ai fenotipi pertinenti.

Per raggiungere quest’obiettivo e comprendere i meccanismi alla base dell’insorgenza e della progressione della malattia, la comunità scientifica sta adottando un approccio multidisciplinare in cui l’omica intesa come proteomica, genomica, metabolomica etc., è affiancata ad un approccio di biologia dei sistemi (i.e. “system biology”) e a metodi di analisi integrative .

E', infatti, ormai chiaro che solo la combinazione di dati e conoscenze provenienti da diversi settori, utilizzando approcci sistemici e mettendo in comune le risorse aprirà la strada per la progettazione di nuovi interventi medici più personalizzati.

I benefici provenienti dalla sistematica caratterizzazione tramite genomica e proteomica dei tumori e del metabolismo dei farmaci saranno pertanto estremamente significativi e possono essere identificati in: 1) una riduzione dei costi della diagnostica molecolare, 2) una riduzione dei costi delle terapie oncologiche e 3) un miglioramento dell'appropriatezza e dell'efficacia delle terapie oncologiche

Si prevede inoltre che la profonda innovazione che sarà apportata alla diagnostica molecolare oncologica favorirà notevolmente la ricerca profit e non-profit del nostro Paese. La ricerca biotecnologica potrà, infatti, sviluppare procedure diagnostiche innovative e nuove molecole terapeutiche basate sui dati generati nell'ambito del programma, mentre la ricerca farmaceutica sarà facilitata dal numero molto elevato di Pazienti ben caratterizzati presenti nel nostro Paese.

Il Centro Riferimento Oncologico è al centro di questa sfida per le malattie oncologiche ed è perfettamente integrato in network nazionali ed internazionali che hanno come obiettivo prossimo quello di entrare finalmente nell'era della medicina personalizzata in oncologia fornendo diagnosi molecolari sempre più accurate e terapie all'avanguardia basate sull'assetto genomico e proteomico del tumore.

Per vincere questa sfida e proporci come leader e riferimento in Europa nell'ambito della medicina molecolare predittiva in oncologia abbiamo riscontrato la necessità di migliorare, rimodernare e/o implementare le apparecchiature disponibili per la ricerca e la diagnosi della patologia neoplastica nel dipartimento di Ricerca Traslazionale.

Tenendo conto delle risorse disponibili, delle competenze acquisite e della necessità di migliorare la medicina molecolare predittiva in oncologia abbiamo identificato le seguenti attrezzature come fondamentali per il miglioramento delle nostre prestazioni professionali. Per tutte queste apparecchiature un dettagliato Health Technology Assessment (HTA) è stato prodotto ed è accluso al presente documento. Di seguito sono riportati per ogni apparecchiatura richiesta il motivo della richiesta ed il valore aggiunto che apporterà al nostro Istituto:

1. Pyrosequenziatore: si tratta di una tecnologia già in essere al CRO che va sostituita per usura dell'apparecchiatura precedente e che comporta un miglioramento delle attività diagnostiche di farmaco-genetica propedeutiche al trattamento chemioterapico. In particolare la nuova apparecchiatura permetterà: 1) di sequenziare fino a 200 bp di DNA (invece delle 40 della precedente dotazione); 2) di analizzare in simultanea 24 campioni e 3) di migliorare la rilevazione di sequenze omopolimeriche.

2. Robot multitasking: si tratta di un'apparecchiatura non presente in Istituto che fornirà la possibilità di processare contemporaneamente un gran numero di campioni (che è una delle caratteristiche delle tecnologie omiche) e che permetterà di ridurre i tempi e migliorare l'efficacia e riproducibilità delle analisi di genomica (in particolare NGS), proteomica, fosfoproteomica e genomica funzionale. Rappresenta quindi un passaggio fondamentale verso un approccio di System Biology necessario all'attuazione di un programma di medicina personalizzata.

3. Estrattore DNA-RNA/Liquid Handling: si tratta di un'apparecchiatura non presente in Istituto che fornirà la possibilità di processare contemporaneamente un gran numero di campioni per l'estrazione ed il processamento di acidi nucleici e liquidi biologici. Nell'era dell'omica per far fronte alla necessità di avere sistemi ad alta processività non si può prescindere dalla standardizzazione ed automazione delle procedure di estrazione, aliquotazione e stoccaggio di acidi nucleici e liquidi biologici.

4. Sistema multiparametrico confocale: si tratta di una tecnologia già in essere al CRO che va sostituita per usura e bassa capacità di processamento dell'apparecchiatura precedente. La strumentazione verrà utilizzata per garantire l'attività legata alla microscopia confocale, afferente alla Piattaforma tecnologica di Imaging IvIvI. Inoltre, c'è la necessità di implementare la tecnologia acquisita con soluzioni tecnologiche che offrano una maggiore capacità di adattamento tecnologico in termini di necessità sperimentali. Rappresenta uno strumento fondamentale per l'integrazione fra medicina molecolare e fosfoproteomica e si colloca di diritto fra le apparecchiature necessarie per un approccio di System Biology. Molte delle tecnologie oggi disponibili non sono implementabili per il nostro confocale.

5. Telecamera digitale multi spettrale: si tratta di un'apparecchiatura non presente in Istituto che consente l'acquisizione e la migliore separazione spettrale da sezioni di tessuto con marcature molecolari multiple. I vantaggi principali sono la rilevazione ed analisi quantitativa di biomarcatori, la separazione e quantificazione delle colorazioni nucleari, citoplasmatiche e di membrana, consentendo così una migliore e più accurata diagnosi di preparati istologici e/o citologici. Rappresenta quindi uno strumento necessario per trasferire in clinica le conoscenze di proteomica e fosfoproteomica verso una più rapida attuazione della medicina personalizzata.

Si riporta di seguito il dettaglio di ciascuna attrezzatura da acquisirsi nell'ambito del progetto:

### **1) Pyrosequenziatore**

Ci si propone di acquisire una strumentazione di tecnologia esclusiva PyroMark Q24 Advanced (QIAGEN) da utilizzarsi per attività diagnostica farmaco genetica propeudeutica a trattamento

chemioterapico, migliorando il processo diagnostico in ambito farmacogenetico con somministrazione di una terapia chemioterapica più sicura e mirata per il paziente.

L'attrezzatura di nuova acquisizione verrebbe utilizzata per scopi diagnostici, la cui validità in ambito di analisi genetica è già riconosciuta e documentata da diversi anni, e viste le notevoli prestazioni verrebbe usata anche in ambito di protocolli di ricerca.

La strumentazione proposta trova ampia applicazione nell'ambito diagnostico farmaco genetico ma anche microbiologico e di diagnostica genetica in generale. La tecnologia di base (pyrosequenziamento) presenta già una riconosciuta valenza in tutti questi ambiti e viene normalmente utilizzata in ambito sanitario per queste applicazioni.

La metodologia di base attualmente in uso per l'attività sopra indicata si basa sullo stesso principio di quella proposta (pyrosequenziamento - PSQ96MA). La strumentazione attualmente in uso, è stata acquisita più di dieci anni fa soffre di usura, e questo mette a rischio la continuità dell'attività diagnostica offerta, in quanto richiede continui interventi tecnici di riparazione e sostituzione componenti.

Dal punto di vista dell'innovazione, la strumentazione richiesta presenta almeno 3 aspetti che la contraddistinguono rispetto alla strumentazione in uso:

- 1) La possibilità di sequenziare fino a 200 bp di DNA con alte prestazioni, verso le max40bp del PSQ96MA. Questo lo rende assimilabile ad un sequenziatore, con il vantaggio di una notevole sensibilità di detection quantitativa di alleli mutati. Questo permette l'analisi simultanea di più varianti "vicine" (con risparmio di costi e tempo) e versatile per un'analisi sia di DNA costitutivo che di DNA di origine tumorale (per altre potenziali applicazioni di diagnostica farmaco genetica)
- 2) Lo strumento lavora in simultanea su 24 campioni anziché 96 come il PSQ96MA. Questo lo rende più pratico per l'analisi diagnostica dove il numero di campioni che viene normalmente analizzato è minore, con un risparmio nei volumi morti di reagenti che vengono impiegati in ciascuna analisi per lavorare in piastra da 96
- 3) Miglioramento nella rilevazione di sequenze omopolimeriche (fino ad 8 base uguali consecutive) che rappresentava un limite nel disegno di saggi con PSQ96MA

L'utilizzo di uno strumento performante permetterebbe un'analisi diagnostica tempestiva e la possibilità quindi di avere i risultati in tempo utile per ricevere il trattamento chemioterapico in modo personalizzato riducendo il rischio di occorrenza di eventi tossici severi. Inoltre la possibilità di verificare tramite sequenziamento porzioni geniche più estese permetterebbe di estendere, grosso modo a parità di costo, il numero di varianti detestabili, permettendo di analizzare anche varianti più rare

normalmente non incluse nel pacchetto diagnostico proposto.

Presso il CRO vi è già il personale dedicato a questo tipo di attività e già sostanzialmente formato sul suo utilizzo: l'acquisizione del nuovo strumento non richiederebbe particolari investimenti in termini di addestramento del personale.

Il costo dello strumento, pari a circa Euro 70.000,00, non richiede costi di start up ed i costi dei contratti manutentivi e dei reagenti sono assimilabili a quelli per l'uso della strumentazione attuale.

## **2) Robot Multitasking.**

La strumentazione, consistente in una piattaforma robotica con testata per piastre 96 pozzetti e un braccio dotato di 4 canali di pipettamento indipendenti, verrà utilizzata per consentire la completa automazione dei principali protocolli di screening di shRNA ed integrerà la strumentazione disponibile, permettendo una processività maggiore e consentendo di eseguire le operazioni in Biosafety rispetto alla strumentazione disponibile al CRO, aumentando così la sicurezza degli operatori e impegnandoli per un tempo minore.

Il sistema in oggetto consentirà la completa automazione dei principali protocolli di screening di shRNA (High Throughput Screening) in ambiente BSL2 (Biosafety Level 2, per uso di vettori virali, protezione prodotto e operatore). La piattaforma consentirà inoltre la creazione di librerie NGS per sequenziatori Illumina.

La piattaforma velocizzerà il lavoro del personale coinvolto, evitando di dover spostarsi con numerose micropiastre contenenti liquidi biologici fra distinti laboratori, e la ricaduta sui pazienti sarà legata all'identificazione di geni utili al superamento della resistenza ai chemioterapici o alla prognosi.

L'utilizzo della piattaforma è inoltre legato ai vari progetti di ricerca in atto o futuri che prevedono analisi a media processività di shRNA, ed è auspicabile che altre strutture di ricerca della Regione possano poter accedere alla piattaforma.

Presso il CRO opera già personale formato sull'utilizzo della piattaforma, e non sono previsti costi di start-up.

Il costo dello strumento è circa di 100.000,00 Euro, con costi manutentivi da attribuirsi in spesa corrente o su fondi di ricerca pari a circa 10.000,00 Euro/anno.

## **3) Estrattore DNA-RNA/Liquid Handling**

La motivazione dell'acquisizione è la necessità di rendere disponibile, per attività diagnostica e di ricerca, di una piattaforma automatizzata per l'estrazione e la preparazione di DNA e RNA per grandi volumi, sia da sangue che da tessuto, di cui possa beneficiare l'intero Dipartimento.

Le Strutture dipartimentali potranno beneficiare di una piattaforma unica dipartimentale di riferimento per l'estrazione e la preparazione di acidi nucleici, collocata in uno spazio dedicato. In particolare, ciò sarà a vantaggio dei ricercatori e del personale (principalmente tecnico) utilizzatore della piattaforma a fini diagnostici o di ricerca.

Lo strumento estrarrà DNA e RNA (inclusi miRNA) da grandi volumi sangue, buffy coat, tessuto (fresco, congelato e FFPE) – materiali routinariamente stoccati in Biobanca, che attualmente non ha in uso un estrattore -, ma anche da diverse tipologie di campioni biologici, così da essere il più versatile possibile e soddisfare le molteplici esigenze delle diverse Strutture Dipartimentali.

La macchina sarà in grado di processare contemporaneamente molteplici campioni per ciclo analitico, senza spreco di reagenti (anche "correndo" soltanto un unico campione).

Gli studi scientifici supportati dalla Biobanca, sono finalizzati a migliorare la diagnosi, il trattamento e la cura dei pazienti oncologici. La possibilità per la Biobanca di offrire ai ricercatori campioni di acidi nucleici (DNA, RNA) di pazienti affetti da patologie tumorali a diversi stadi terapeutici, rappresenta una preziosissima base fondamentale per studi scientifici di qualità e con elevata forza statistica.

Per quanto riguarda la diagnostica, l'estrazione automatizzata consentirà una maggiore standardizzazione delle procedure rispetto alla metodica manuale.

I costi previsti per l'estrazione corrispondono a quelli attualmente sostenuti per l'estrazione di acidi nucleici in Biobanca e saranno pertanto sostenuti in parte su fondi di ricerca finalizzata e/o corrente per specifici progetti di ricerca, per un importo annuo stimato in circa 10.000,00 Euro.

Il costo di acquisizione dell'intera strumentazione (estrattore di acidi nucleici e preparatore/aliquotatore) è valutabile in 110.000,00 Euro.

#### **4) Sistema parametrico confocale.**

L'innovazione proposta consiste nell'acquisizione di un sistema che andrebbe a sostituire l'esistente microscopio confocale TCS SP2 (Leica Microsystem).

Il CRO è un centro IATRIS in quanto orientato allo sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e di cura e, di conseguenza, all'individuazione e sperimentazione di tecnologie all'avanguardia e la strumentazione, facendo parte della Piattaforma Tecnologica di Imaging IvIvI, rientra nell'utilizzo Dipartimentale: con l'assistenza degli operatori esperti potranno accedervi su richiesta e necessità anche altre strutture dell'Istituto ed è auspicabile che altre strutture di ricerca della Regione possano poter accedere alla struttura.

I responsabili della Piattaforma Tecnologica di Imaging IvIvI sono inoltre membri della Task Force "Imaging & Tracers" della Rete IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure).

La strumentazione verrà utilizzata per garantire innanzitutto l'attività legata alla microscopia confocale, afferente alla Piattaforma tecnologica di Imaging IvIvI, che già viene effettuata per le esigenze dipartimentali: il sistema attualmente in uso, a partire da Giugno 2015, potrebbe inoltre presentare dei problemi manutentivi a causa della cessata produzione di talune componenti prodotte da terze parti.

I nuovi microscopi confocali offrono inoltre soluzioni tecnologiche che in molti casi non sono disponibili per la nostra attuale piattaforma ed in generale offrono una maggiore capacità di adattamento tecnologico in termini di necessità sperimentali. L'orientamento dei produttori è verso piattaforme hardware che siano dei veri e propri backbone su cui innestare in modo semplice una serie di upgrade per mantenere lo strumento sempre attuale rispetto alle attese degli operatori.

Molte delle tecnologie oggi disponibili non sono implementabili con il nostro sistema confocale. Le analisi multiparametriche richieste all'interno degli studi di fosfoproteomica con le indagini relative di espressione ed attivazione, a solo titolo esemplificativo, non sono possibili con il sistema TCS SP2 attualmente in uso. Le tecniche di quantificazione della fluorescenza e le tecniche avanzate di risoluzione confocale indispensabili in questo tipo di indagini multiparametriche sarebbero possibili con le nuove componenti elettroniche (sensori di tipo GaASp, vedi in seguito, 2B) che purtroppo non sono integrabili nel nostro confocale Leica TCS SP2.

I punti di forza della proposta si possono riassumere in vantaggi per l'indagine multiparametrica, indispensabile per gli studi di proteomica (in particolare fosfoproteomica), dovuti alla maggior sensibilità del sistema confocale, all'aumentata velocità di acquisizione dei fenomeni cellulari e di trasduzione del segnale. Un altro importantissimo punto di forza è la possibilità di ottenere successivi up-grade della strumentazione. In dettaglio, la sinergia di innovazioni è data dalla possibilità di esplorare nuove aree di ricerca con le combinazioni offerte dal sistema AOBS e dalla duttilità del sistema di detection spettrale, lavorando con basse energie di eccitazione dei fluorocromi ottenendo una prolungata stabilità della fluorescenza. Inoltre, il sistema di scanner offre una più ampia visione dei campi (FOV, field of view) rispetto ad altri sistemi e la nuova ottica combinata ai laser permette grandi possibilità di multimarcature del campione e studi di colocalizzazione.

Il costo di acquisizione del sistema, per il quale non è prevista una fase di sperimentazione/formazione della strumentazione in quanto essendo il personale addestrato su una strumentazione simile lo strumento sarà subito disponibile per l'utilizzo, è quantificabile in circa 250.000,00 Euro e non sono previsti costi manutentivi in incremento ai costi che già attualmente

vengono sostenuti in relazione al sistema in uso (che verrebbe sostituito) mentre i costi del materiale consumabile sono risibili (olio per immersione, tessuti per pulizia, dispositivi di memorizzazione DVD (ca. 1.000,00 Euro/anno).

### **5) Telecamera digitale multi spettrale**

Il CRO è un centro IATRIS in quanto orientato allo sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e di cura e, di conseguenza, all'individuazione e sperimentazione di tecnologie all'avanguardia e la strumentazione, anche se localizzata nella SOC di Anatomia Patologica, facendo parte della Piattaforma Tecnologica di Imaging IvIvI, rientra nell'utilizzo Dipartimentale: con l'assistenza degli operatori esperti potranno accedervi su richiesta e necessità anche altre strutture dell'Istituto ed è auspicabile che altre strutture di ricerca della Regione possano poter accedere alla struttura.

I responsabili della Piattaforma Tecnologica di Imaging IvIvI sono inoltre membri della Task Force "Imaging & Tracers" della Rete IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure).

L'apparecchiatura verrà utilizzata per una migliore diagnosi patologica della malattia neoplastica con ricadute possibili sulla definizione del miglior percorso terapeutico da intraprendere in base alla valutazione di specifici biomarcatori (p.e. Ki67, ER, HER2 etc.)

Attualmente nel Dipartimento di Ricerca Traslazionale sono presenti diverse metodiche che prevedono l'acquisizione e la successiva analisi di immagini, tuttavia nessuna delle tecnologie a nostra disposizione prevede l'acquisizione multispettrale di preparati istologici e citologici con conseguente perdita di informazioni utili alla diagnosi e/o alla ricerca.

In Anatomia Patologica la metodologia di analisi di immagine disponibile ha mostrato di avere grosse limitazioni in termini di capacità discriminative dell'intensità del segnale, capacità di localizzazione subcellulare della colorazione e riproducibilità dei risultati, risultando quindi obsoleta e di scarso aiuto al percorso diagnostico-terapeutico.

Nella Piattaforma IvIvI manca inoltre la possibilità di analisi e quantificazione di tessuti/preparati citologici colorati mediante immunisto chimica.

La strumentazione verrebbe utilizzata nel dettaglio per:

- Analisi quantitativa e qualitativa dell'espressione di biomarcatori rilevanti nel campo oncologico su sezioni di tessuto
- Analisi e quantificazione della componente tumorale su preparati istologici derivanti da tumori umani e/o murini
- Pattern di riconoscimento della morfologia tumorale a fini di ricerca e diagnostica

- Segmentazione tissutale e cellulare per scoring morfologici e di espressione.
- Separazione e quantificazione di antigeni fosfoproteici su sezioni di immunoistochimica, immunofluorescenza, istocitochimica con analisi della localizzazione subcellulare.
- Analisi di colocalizzazione antigenica.

I risultati ottenibili consistono nell'acquisizione e nella migliore separazione spettrale da sezioni di tessuto con marcature molecolari multiple, sia in fluorescenza che in campo chiaro, anche se co-localizzate. Il software renderebbe un'immagine pulita dall'autofluorescenza e dal fondo, restituendo segnali altrimenti invisibili e permettendo di quantificarli con precisione, e fra i vantaggi principali si riportano:

- Rilevazione ed analisi quantitativa di biomarcatori debolmente espressi e sovrapposti in sezioni di tessuto fissato
- Acquisizione e separazione fino a 10 fluorocromi o cromogeni per campione
- Separazione e quantificazione delle colorazioni nucleari, citoplasmatiche e di membrana
- Tecnologia di rimozione dell'autofluorescenza per un'ottimale qualità del risultato
- Compatibilità con i software avanzati d'analisi.

Con riferimento alla letteratura disponibile in riferimento all'innovazione:

La tecnologia multi spettrale ha molteplici applicazioni nel campo della diagnostica e della ricerca che è difficile enumerare in poche righe e per questo motivo si riportano due applicazioni esemplificative della potenzialità della tecnologia in valutazione, tenendo presente che sono molte altre le possibilità di analisi consentite.

1) In molti tumori, i linfociti infiltranti il tumore (TIL) indicano livelli di immunogenicità del tumore e sono un forte predittore di sopravvivenza. La comprensione del fenotipo e spaziale la distribuzione di TIL nelle regioni del tumore sarebbe vantaggioso per caratterizzare risposta dell'ospite. Tuttavia, la valutazione visiva TIL è soggetto ad errori e la quantificazione multimarker è difficile con metodi standard. Questo limite è stato superato utilizzando un approccio di imaging multispettrale (MSI), accoppiato ad un'analisi dell'immagine computerizzato per determinare i fenotipi di linfociti in sezioni melanoma. Mediante questa tecnologia è stato possibile identificare i nuclei con ematosilina, i linfociti con un anticorpo anti-CD3, le cellule T regolatorie con un anticorpo anti-Foxp3 e le aree tumorali con un anticorpo anti-S100. Mediante unmixing spettrale è stato possibile separare e quantizzare le

singole colorazioni per una migliore diagnosi dei preparati.

2) I recenti successi con farmaci sperimentali mirati PD-L1 e PD-1, e immunoterapia adottiva sono due esempi di un enorme potenziale per sfruttare il sistema immunitario dell'ospite per combattere il cancro. Tuttavia, le interazioni tra cellule ospiti, le cellule tumorali invadono e cellule immunitarie sono abbastanza complesse, e non sono adeguatamente caratterizzate da tradizionali single-macchia colorazione immunohistochimica di sezioni di tessuto o di citometria a flusso dei tessuti freschi disaggregati. Questi limiti possono essere superati dalla immunofluorescenza multiplex accoppiata all'imaging multispettrale, che permette di analizzare fino a 10 colorazioni ed impostare una analisi di immagine automatizzata, per acquisire informazioni espressione e colocalizzazione.

La strumentazione dà la possibilità di automatizzare alcune procedure ripetitive che per il personale dedicato all'utilizzo del microscopio si traducono in riduzione di tempo impiegato, e standardizzazione del metodo sperimentale.

L'addestramento non richiede training particolari se non informazioni pratiche sull'utilizzo del software dedicato che si presenta tra l'altro molto più immediato e gestibile rispetto a quelli attualmente disponibili, per cui non sono da prevedersi costi a tal riguardo.

Il costo dello strumento è circa di 70.000,00 Euro e si prevede un costo manutentivo di circa 7.000,00 Euro/anno, da finanziarsi in spesa corrente, mentre i costi del materiale consumabile sono risibili (olio per immersione, tessuti per pulizia, dispositivi di memorizzazione DVD (ca. 500,00 Euro/anno)).

## **ALLEGATO HTA relativo al progetto di acquisizione di uno strumento di chirurgia robotica per attività chirurgiche del CRO e della AAS5**

### **Premessa**

La chirurgia robotica, dalla sua prima comparsa nel 1983, si sta rapidamente affermando come una tecnica di riferimento per molti ambiti chirurgici specialistici. La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il da Vinci nel 2000 per procedure urologiche, di chirurgia generale laparoscopica, di chirurgia toracica non cardiovascolare e cardiaca (cardiotomia toracoscopica e mediastinotomia per anastomosi coronariche in rivascularizzazione cardiaca) nel paziente adulto e pediatrico.

Di pari passo con la diffusione sul mercato degli strumenti di chirurgia robotica, è cresciuta la letteratura scientifica: ad oggi sono più di 8.000 i contributi rinvenibili su PubMed. Circa un centinaio sono di argomento urologico (principalmente prostatectomia ma anche nefrectomia totale o parziale) e una trentina di argomento ginecologico (principalmente isterectomia ma recentemente anche per cancro ovarico). Nuovi campi di intervento, per i quali vi sono “evidenze” importanti, sono i tumori del capo-collo e la chirurgia trans orale, la chirurgia addominale colo-rettale e in particolare del cancro gastrico.

Nuovi campi di intervento, per i quali vi sono “evidenze” importanti, sono i tumori del capo-collo e la chirurgia trans orale, la chirurgia addominale in particolare del cancro gastrico.

Valutazioni HTA sono state eseguite in area anglosassone (Canada<sup>1</sup>; UK<sup>2</sup>; Irlanda<sup>3</sup>), tedesca<sup>4</sup> ed europea<sup>5</sup> e anche in Italia (Regione Emilia-Romagna<sup>6</sup>; Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova<sup>7</sup>; Regione Piemonte<sup>8</sup>), ma ad oggi la più completa appare ancora quella canadese<sup>1</sup> del 2011 (CADTH Technology Report. Issue 137, September 2011. Robot-Assisted Surgery Compared with Open Surgery and Laparoscopic Surgery: Clinical Effectiveness and Economic Analyses. <http://www.cadth.ca/en/publication/2682>).

### **Finalità clinico assistenziali degli interventi o delle acquisizioni tecnologiche**

L’acquisizione di uno strumento up-to-date di chirurgia robotica all’IRCCS CRO di Aviano si pone gli obiettivi clinico assistenziali e di ricerca relativi al miglior outcome, anche in termini di qualità della vita, dei propri pazienti (provenienti per il 48% dalla Regione FVG e dal 52% dal resto d’Italia), alla *mission* di ricerca e di sperimentazione di un IRCCS prevista esplicitamente dal Piano Oncologico Nazionale 2011 e 2012 (cui è legata la prospettiva di un adeguato mix di patologie, dell’incremento della numerosità della casistica e della sperimentazione in campi non ancora ben definiti come quello delle metastasi), al potenziamento dei percorsi diagnostico terapeutici tipicamente multidisciplinari dell’Istituto e allo sviluppo delle sinergie tra IRCCS e AAS5, in particolare per quelle patologie per le quali sono già attivi Gruppi cooperativi come le patologie uro-nefrologiche e quelle del capo-collo. Si aggiunga che l’urologia robotica rappresenta una fuga emergente di area pordenonese, anche in relazione al progressivo aumento delle dotazioni in area veneta (Padova, Bassano, Treviso, Mestre).

Da ciò la proposta di allocazione del robot chirurgico in IRCCS CRO Aviano per il proprio mandato e per la propria attrazione ma con la condivisione con l'Azienda territoriale di riferimento (AAS5), in particolare per quanto attiene i tumori della prostata e del capo-collo.

Rispetto al primo punto, la chirurgia robotica possiede due indiscutibili vantaggi rispetto alla chirurgia tradizionale e a quella laparoscopica: la visione tridimensionale e l'articolazione intracorporea degli strumenti robotici. Questo consente la riproduzione esatta del gesto chirurgico effettuato dall'operatore con l'enorme vantaggio di una maggior precisione, particolarmente evidente quando si renda necessaria un'anastomosi sia essa viscerale che vascolare. Tra l'altro il braccio robotico elimina totalmente il tremore del chirurgo, paradossalmente enfatizzato dalla laparoscopia per l'effetto "leva" conseguente al lungo strumento endoscopico utilizzato. Il robot, quindi, permette al chirurgo di eseguire in laparoscopia interventi importanti come resezioni gastriche, pancreatiche, intestinali, polmonari e sui grossi vasi. Ed è la minor invasività che si traduce nei classici vantaggi di migliore risultato operatorio (significativa diminuzione di margini positivi specie in tumori pT2 prostatici<sup>1,2</sup>), minori complicazioni (significativo minor rischio di eventi avversi come danno d'organo in prostatectomia<sup>1,2</sup>; 23% in meno nella isterectomia<sup>9</sup>), minor sanguinamento (da 14,5% della tecnica tradizionale a 2,9% in quella robotica mentre da 4,6% della tecnica laparoscopica a 2,5% di quella robotica nella prostatectomia<sup>1,2</sup>) e quindi minor necessità di trasfusioni, minor degenza (sia rispetto la tecnica tradizionale, mediamente due giornate in meno, sia rispetto quella laparoscopica, mediamente 0,4 giornate in meno nella prostatectomia<sup>1</sup>) minor stress chirurgico, minor dolore postoperatorio e più rapido recupero delle funzioni e della vita anche lavorativa. Se è non chiaramente definibile l'effetto finale sulle complicazioni della prostatectomia (incontinenza e disfunzione sessuale a 12 mesi) in confronto alla chirurgia a cielo aperto e alla laparoscopia, è ben documentata la più veloce ripresa delle funzioni. Sono presenti contributi progressivamente più "evidenti" per quanto riguarda la chirurgia trans-orale dei tumori del capo-collo<sup>10</sup>. Anche la sicurezza degli operatori ne viene elevata, avendosi assenza di rischio di puntura accidentale con ago o similari: il numero di pazienti HIV positivi è elevato al CRO che è da sempre riferimento per la cura dei pazienti AIDS.

Rispetto al secondo punto, va tenuto in considerazione che il CRO come IRCCS ha compiti di sperimentazione e di ricerca che nel campo della chirurgia robotica sono ben illustrate dal Piano Oncologico Nazionale 2010 e 2011<sup>11</sup>. In essi si prevede una espansione dell'innovazione nel campo della chirurgia robotica e nella Tabella 4.5 "Rinnovo Tecnologico delle Attrezzature. Chirurgia Oncologica. Azioni Programmatiche Triennio 2010-2012" si indica espressamente: "Ricognizione su attività quali-quantitativa e razionalizzazione dell'uso di tecnologia ad alta complessità/costo mediante l'attivazione di protocolli specifici di ricerca (chirurgia robotica) e "Identificazione di strutture dedicate su base regionale dove concentrare le prestazioni chirurgiche ad alta complessità

(centri oncologici, IRCCS, università, centri di eccellenza)”, sottolineando gli aspetti di una ordinata e appropriata distribuzione ed utilizzo dell’innovazione robotica nella realtà sanitaria italiana. A questo proposito va sottolineato che in FVG non vi sono robot chirurgici attivi. Ad ovest sono attivi diversi robot chirurgici acquisiti recentemente (Bassano, Treviso, Mestre e Padova). Il possibile bacino di utenza è quindi almeno pari alla realtà regionale, senza contare la già citata attrazione sul territorio nazionale del CRO, in particolare dal Veneto (30% dei pazienti totali).

Rispetto al terzo punto, la proposta è caratterizzata dall’uso multidisciplinare del robot chirurgico che non sarebbe ristretto al solo campo urologico ma servirebbe anche quello ginecologico, addominale, mediastinico e delle alte vie aeree, inserendosi a pieno titolo nei percorsi multidisciplinari e nei gruppi operativi già attivi al CRO. Si ricorda che nel corso del 2014 sono stati riconosciuti come Progetti, costituenti l’ossatura dell’organizzazione orizzontale dell’Istituto, diversi Gruppi di Patologia già attivi tra i quali quelli che qui interessano del capo-collo, del colon-retto, dell’ovaio e che per alcuni di questi sono stati definiti i PDTA.

Infine, per quanto attiene la funzione di bacino che sarebbe assolta dal robot chirurgico del CRO si ricorda che in base ai dati del Registro Tumori<sup>12</sup> l’incidenza della patologia oncologica nell’area pordenonese è quella rappresentata in Tabella I:

<b>Sede di patologia oncologica</b>	<b>Incidenza/anno/ PN</b>
Prostata	220 (M)
Rene	75 (M/F = 4/3)
Utero	20 cervice + 26 endometrio (F)
Ovaio	20 ovaio (F)
Colon-retto	250 (M/F = 5/4)
Stomaco	80 (M/F 1/1)
Polmone	200 (M/F = 3/1)
VADS	76 (M/F 5/1)

Poiché l’attività chirurgica del CRO, per le ragioni sopra ricordate di attrazione, si rivolge largamente alla platea regionale (~17%) e nazionale (>51%), il CRO effettua negli ambiti di interesse oltre 350 interventi che in alcuni campi di eccellenza superano le dimensioni prevedibili in base al bacino d’utenza (Tabella II Attività chirurgica del CRO nell’anno 2011).

<b>Tipologia d’intervento</b>	<b>Numero di ricoveri</b>
Isterectomia	125

<b>Tipologia d'intervento</b>	<b>Numero di ricoveri</b>
Chirurgia del colon	80
Chirurgia del retto	60
Chirurgia gastrica	10
Chirurgia polmonare	50
Tumori capo-collo	15
Tumori rene e vie renali	15

In altri campi rappresentano le situazioni più complesse sotto il profilo clinico generale, richiedendo competenze plurime e multidisciplinari nella gestione del caso (come ad esempio nella patologia nefro-urologica e dei tumori del capo-collo) oppure l'expertise specifica, come nei cancro avanzati o nella gestione chirurgica delle metastasi.

D'altra parte, AAS5 presenta un numero di interventi chirurgici eligibili per la chirurgia robotica di circa 80-90 casi uro-nefrologici, circa 60 casi otorinolaringoiatrici e oltre 60 casi di chirurgia addominale.

Da ciò la proposta di allocazione del robot chirurgico in IRCCS CRO Aviano per il proprio mandato e per la propria attrazione ma con la condivisione con l'Azienda territoriale di riferimento (AAS5), in particolare per quanto attiene i tumori della prostata e del capo-collo.

### **Valutazioni di possibili alternative con evidenza della convenienza della scelta proposta in termini di costi/benefici**

L'acquisizione di un robot chirurgico di ultima generazione è motivata dalle ragioni suesposte, in particolare da quelle attinenti al mandato di ricerca e di attrazione nazionale dell'IRCCS. L'alternativa alla chirurgia robotica è lo sviluppo della chirurgia minimamente invasiva laparoscopica 3D, che condivide con la chirurgia robotica una parte dei vantaggi rispetto alla chirurgia a cielo aperto (almeno per quel che riguarda la prostatectomia<sup>13</sup>), ma che seppur meno costosa (in termini molto vari nelle diverse analisi) non raggiunge i risultati della robotica per tempo di degenza ospedaliera, perdita di sangue e trasfusioni, complicanze (isterectomia)<sup>1</sup> e riammissioni ospedaliere, tempi operatori (prostatectomia)<sup>1</sup> e in termini di QUALYS<sup>13</sup>. Richiede inoltre un impegno in termini personale coinvolto non inferiore alla chirurgia robotica e di addestramento del personale tendenzialmente più impegnativo della chirurgia robotica.

I dati di letteratura concordano su un unico vero svantaggio della chirurgia robotica rispetto alla alternativa laparoscopica: il costo che sarebbe di circa 20-25% più alto per la chirurgia robotica. Tuttavia, come sottolineato da molti e in particolare da CADTH<sup>1</sup>, la differenza di costo si

minimizza tenendo conto oltre che dei costi emergenti anche dei costi cessanti, legati principalmente alla diminuzione della degenza e delle trasfusioni, e soprattutto con l'aumento della casistica. I dati di letteratura concordano che il livello di sostenibilità economica del dispositivo è presente oltre i 150 interventi/anno e l'ottimale utilizzo intorno ai 200-250 interventi/anno su una vita prevista del robot di 7-8 anni (ovviamente i dati migliorano sui 10 anni).

### **Dimensioni dell'intervento e stima dei costi e motivazioni e criteri usati per la determinazione**

Il progetto prevede l'acquisizione di un sistema top di gamma di chirurgia robotica, tipo da Vinci Xi e sua installazione in una Sala Operatoria dedicata dell'Istituto. Un elemento di pregio nella proposta di localizzazione poggia appunto sul fatto che il CRO possiede una Sala Operatoria da adibire esclusivamente all'uso del robot e che quindi l'organizzazione delle sedute operatorie ed il numero delle stesse ne sono grandemente facilitate. L'eventuale aumento di tempo richiesto dagli interventi robot-assistiti rispetto alla chirurgia a cielo aperto ha quindi un impatto del tutto sostenibile. Anche sotto il profilo del *training* e della *learning curve* una siffatta collocazione aiuta e velocizza la formazione degli operatori. A questo proposito è utile ricordare che il CRO possiede un chirurgo ginecologo già esperto ed in grado di agire come tutor nei confronti degli altri componenti dell'equipe chirurgica.

La realizzazione dell'intervento, che è finanziato secondo quanto esplicitato nel paragrafo relativo alla copertura finanziaria, prevede il seguente quadro economico:

Costo acquisizione	€ 2.200.000
IVA	€ 484.000
<b>Totale</b>	<b>€ 2.684.000</b>

Il costo delle attrezzature è stato calcolato con riferimento ad analoghi interventi previsti/realizzati da parte di altre strutture sanitarie.

### **Valutazione dell'impatto sul bilancio aziendale (anche di parte corrente) per l'intero "ciclo di vita" dell'intervento proposto (costi emergenti e cessanti)**

Con riferimento ai costi, non si rende necessaria l'acquisizione di personale tecnico e dirigente medico aggiuntivo rispetto all'attuale organico, né della dirigenza non medica. La dotazione organica prevista per la pratica robotica, infatti, non si distingue da quella prevista per l'applicazione della tecnica laparoscopica ed è in genere composta da: due chirurghi; un ferrista; un anestesista; un infermiere di sala<sup>1</sup>. Il CRO dispone di 1 chirurgo già preparato e dovrebbe

prepararne almeno un altro. La letteratura riporta curve di apprendimento differenti in relazione alle procedure: 50 casi per procedure ginecologiche<sup>14</sup> e da 20 a 70 per prostatectomia<sup>15</sup>.

Le difficoltà di una accurata valutazione dei costi reali del dispositivo robotico sono in relazione a: 1) definizione dei costi fissi, in dipendenza soprattutto del costo e della forma di acquisizione del robot e dei tempi di ammortamento previsti; 2) definizione dei costi variabili, in relazione alla strutturazione degli stessi per intervento o per caso trattato (in particolare qui impatta l'importanza della dichiarata diminuzione della degenza), alla identificazione delle componenti tenute presenti e alla quantificazione delle stesse, e in dipendenza del tipo di patologia trattata; 3) utilizzo del robot, sia relativamente al numero degli interventi/anno, sia relativamente al mix di patologie affrontate; 4) modi e quantificazione del pagamento della prestazione, principalmente in relazione al sistema sanitario e di rimborso.

Una analisi di letteratura e di stime effettuate autonomamente conducono a individuare il punto di break-even intorno a circa 250 interventi/anno, calcolato un periodo di ammortamento del sistema pari a 8 anni. La sinergia tra CRO e Presidio Ospedaliero di Pordenone indica già oggi un numero eligibile di casi superiore a 300. Nella Tabella sono indicati solo i casi presumibilmente eligibili sulla base dei casi già effettuati al CRO (**numeri in grassetto sottolineati**) e gli altri nel Presidio Ospedaliero di Pordenone (numeri in nero) e non il totale dei casi oggi trattati nei diversi ambiti patologici, che sono superiore e talvolta molto superiori (per esempio negli ambiti con minor forza delle “evidenze”).

Cancro prostata	60
Cancro rene	20
Cancro utero	<b><u>40</u></b>
Altre patologie uterine richiedenti isterectomia	<b><u>50</u></b>
Ovaio	<b><u>10</u></b>
Cancro colon-retto	40 + <b><u>40</u></b>
Cancro gastrico	<b><u>10</u></b>
Mediastino	<b><u>20</u></b>
Capo-collo	20 + <b><u>10</u></b>

Gli elementi caratterizzanti della proposta sono la disponibilità del CRO di Euro 1.199.000, derivante da eredità e donazioni, quale parte della dotazione finanziaria necessaria (€ 2.684.000 IVA inclusa) alla acquisizione del robot chirurgico top di gamma, di una sala operatoria dedicata alla chirurgia robotica che consente uno o più interventi 5 giorni a settimana con possibilità di learning/tutoraggio, di un chirurgo già esperto e la multidisciplinarietà dell'utilizzo robotico, con importanti sinergie anche prospettiche con AAS5.

## Bibliografia

1. CADTH Technology Report. Issue 137, September 2011. Robot-Assisted Surgery Compared with Open Surgery and Laparoscopic Surgery: Clinical Effectiveness and Economic Analyses. <http://www.cadth.ca/en/publication/2682>
2. Ramsay C, Pickard R, Robertson C et al. Systematic review and economic modeling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localized prostate cancer. Health Technology Assessment 2012;16(41) doi: 10.3310/hta16410
3. <http://hiqa.ie/healthcare/health-technology-assessment/assessments/robot-assisted-surgery>
4. Rassweiler J. Re: Christian Bolenz, Stephen J. Freedland, Brent K. Hollenbeck, et al. costs of radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.059>. Eur Urol 2013; 63(4): e53-6. doi: 10.1016/j.eururo.2012.12.024.
5. Ficarra V, Wiklund PN, Rochat CH, Dasgupta P, Challacombe BJ, Sooriakumaran P, Siemer S, Suardi N, Novara G, Mottrie A. The European Association of Urology Robotic Urology Section (ERUS) survey of robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int. 2013;111(4):596-603. doi: 10.1111/bju.12100
6. ASSR Regione Emilia-Romagna. Osservatorio regionale per l'innovazione. Dossier 167-2008. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss167.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss167.htm)
7. Marcolongo A. Report HTA: la valutazione di un robot chirurgico. Università degli Studi di Padova – Master HTA Padova, 14 dicembre 2011
8. <http://www.aress.piemonte.it>
9. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, Fowler WC. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. Am J Obstet Gynecol. 2008 Oct;199(4):360
10. Transoral Robotic Surgery: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Jan 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072054/pdf/TOC.pdf>
11. [http://www.salute.gov.it-imgs-C\\_17\\_pubblicazioni\\_1440\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it-imgs-C_17_pubblicazioni_1440_allegato.pdf)
12. Birri S, Bidoli E, Zucchetto A et al. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza: aggiornamento al 2007. <http://www.cro.sanita.fvg.it>
13. Close A, Robertson C, Rushton S et al. Comparative cost-effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for the

treatment of men with localized prostate cancer: a health technology assessment from the perspective of the UK National Health Service. *Eur Urol* 2013;64:361-9

14. Lenihan JP Jr, Kovanda C, Seshadri-Kreaden U. What is the learning curve for robotic assisted gynecologic surgery? *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(5): 589–594
15. Samadi D, Levinson A, Hakimi A, et al. From proficiency to expert, when does the learning curve for robotic-assisted prostatectomies plateau? The Columbia University experience. *World J Urol* 2007; 5(1):105–110

## **ALLEGATO HTA strumento “*Image Stream III*”.**

### **Finanziamento totale 107.021,00 Euro.**

La citofluorimetria d'immagine multispettrale integra le caratteristiche della citometria a flusso e della microscopia a fluorescenza combinate con una metodologia innovativa per l'analisi delle immagini. Similmente alla citofluorimetria, la tecnologia ImageStream permette l'analisi di un gran numero di cellule in base alle loro caratteristiche di fluorescenza e fornisce un'analisi statistica molto robusta di queste caratteristiche. Inoltre, la piattaforma ImageStream consente una dettagliata analisi morfometrica cellulare basata sull'integrazione di varie caratteristiche morfometriche e fotometriche delle cellule esaminate. Il sistema ImageStream si pone pertanto come un citofluorimetro a flusso avanzato che consente l'acquisizione sia di segnali di fluorescenza integrati che di immagini in fluorescenza di alta qualità, permettendo una ottimale esecuzione di analisi multiparametriche. Le caratteristiche innovative dello strumento offrono nuove capacità di analisi e consentono un gran numero di possibili applicazioni che non possono essere realizzate dagli attuali apparecchi di citometria a flusso. Attualmente sono stati pubblicati più di 300 lavori scientifici peer reviewed basati sull'utilizzo della piattaforma ImageStream, la cui versione di ultima generazione consente anche la caratterizzazione di eventi cellulari rari e lo studio di particelle subcellulari.

L'innovazione proposta è basata sulla necessità di implementare le prestazioni dell'attuale piattaforma ImageStream® in uso presso il CRO adeguandola alle sempre crescenti richieste di analisi multiparametriche di popolazioni cellulari rare come ad esempio le cellule tumorali circolanti e le cellule staminali normali o di neoplasie di vario istotipo.

La piattaforma di citofluorimetria d'immagine multi spettrale basata sullo strumento ImageStreamX è attualmente operativa presso l'U.O. Bio-Immunoterapia dei Tumori Umani e si avvale di personale che ha eseguito specifico training in Italia e all'estero presso il laboratorio del Prof. Minderman H. (RoswellPark, Buffalo), in stretta collaborazione con la casa madre (Amnis, Seattle). Pur essendo il personale dell'U.O. Bio-Immunoterapia dei Tumori Umani il principale utilizzatore della piattaforma, questa riveste valenza dipartimentale e di Istituto essendo fruibile, mediante adeguate procedure di accesso, anche ad altre Unità Operative del Dipartimento: in linea di principio, tutte le Unità Operative del Dipartimento potrebbero beneficiare dell'innovazione portata dalla tecnologia di nuova generazione, particolarmente per quanto concerne le potenzialità di analisi e caratterizzazione di popolazioni cellulari rare.

Inoltre, data l'esperienza fin qui acquisita con la piattaforma di prima generazione, l'ulteriore implementazione di saggi di (immuno)monitoraggio avanzato ad uso diagnostico potrebbe favorire la partecipazione attiva dell'Istituto a studi clinici controllati e il disegno di trials investigator-driven

innovativi.

L'acquisizione della piattaforma di nuova generazione **ImageStream® Mark II** consentirà di implementare l'applicazione clinica dei saggi di potenziale valenza diagnostica già sviluppati in Istituto e favorirà lo sviluppo di nuove determinazioni applicative, particolarmente nell'ambito dell'immunomonitoraggio di pazienti oncologici trattati con farmaci ad azione immunomodulante o immunomediata. La nuova piattaforma consentirà inoltre una più agevole messa a punto e applicazione di saggi immunologici richiesti dagli Enti Regolatori per l'autorizzazione all'utilizzo in campo clinico di terapie immunologiche innovative, quali le terapie cellulari (es. saggi di potency di vaccini a cellule dendritiche).

Alla stessa stregua dell'apparecchiatura ImageStream® già in uso in Istituto, la piattaforma di seconda generazione **ImageStream® Mark II** consente l'acquisizione e la caratterizzazione multiparametrica in flusso di ogni singola cellula mediante immagini ad elevata risoluzione comprendenti fino a 10 diversi marcatori fluorescenti, identificabili con livelli di sensibilità significativamente superiori a quelli della citofluorimetria convenzionale.

L'innovazione apportata dall'acquisizione della piattaforma di seconda generazione **ImageStream® Mark II** consentirà di implementare significativamente le applicazioni per cui l'attuale tecnologia è in uso. Ciò in particolare per determinazioni concernenti:

- Signaling di cellule normali e tumorali;
- Morte cellulare/apoptosi;
- Interazioni cellula/cellula;
- Autofagia;
- Ciclo cellulare;
- Localizzazione subcellulare di proteine e trafficking;
- Internalizzazione di proteine e studi di co-localizzazione in flusso;
- Danno del DNA e meccanismi di riparo
- Immunoterapia (attivazione di cellule dendritiche, uptake di antigeni, saggi di citotossicità, ecc.)

In più, la piattaforma di seconda generazione, grazie alla fluidica completamente rinnovata e a nuovi sistemi di ottimizzazione consente l'identificazione e la caratterizzazione di popolazioni cellulari rare, quali ad esempio le cellule tumorali circolanti e le cellule staminali normali o di neoplasie di vario istotipo, e lo studio di particelle subcellulari, consentendo di lavorare con volumi notevolmente superiori e con maggiore flessibilità, e offrendo un maggior potere di risoluzione e soluzioni innovative ottimizzate in particolare per le applicazioni inerenti lo studio di popolazioni

cellulari rare e di particelle subcellulari.

Fra i punti di forza della proposta si segnalano pertanto:

- Implementazione di tecnologia già ampiamente valorizzata in Istituto con una piattaforma più avanzata che consente determinazioni più precise e affidabili, incluse analisi di notevole rilevanza clinico-scientifica finora non realizzabili come la caratterizzazione di cellule tumorali circolanti e di cellule staminali normali e tumorali.
- Possibilità di implementare le potenzialità di sviluppo di saggi di diagnostica immunologica avanzata, quali ad esempio l'enumerazione di cellule Natural Killer circolanti attivate basata sull'analisi della traslocazione nucleare del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B.
- Possibilità di ampliare lo spettro delle collaborazioni scientifiche intra- ed extra-murali.
- Incremento delle possibilità di pubblicare lavori scientifici ad elevato impatto e di ottenere finanziamenti da parte di agenzie nazionali e straniere.

Con riferimento ai costi di manutenzione dell'attrezzatura si rileva che sono equivalenti a quella dell'attrezzatura in uso, che verrebbe sostituita, mentre la spesa di materiale consumabile (biglie di calibrazione, PBS, detergente per lavaggio, coloranti nucleari, kit per apoptosi/autofagia, anticorpi monoclonali) resterebbe definita in circa Euro 7.000,00/anno.

Non sono previsti costi di formazione/acquisizione del personale, in quanto nell'ambito della Core Facility di Citofluorimetria d'Immagine Multispettrale del Dipartimento è presente personale laureato contrattista (biologi) già adeguatamente addestrato per l'utilizzo della piattaforma di prima generazione.



**CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO**

**Piano aziendale degli investimenti - Variazioni al 31.12.2014**

(Rif. aziendale: deliberazione del DG n. XXX dd. XX.XX.XXXX)

**Piano degli investimenti - Variazioni al 31.12.2014**

<b>Rilievo Aziendale</b>	<b>INTERVENTI EDILI IMPIANTISTICI DI RILIEVO AZIENDALE</b>	<b>Importo totale</b>	di cui:	<b>CCR ril. aziendale</b>	<b>Fondi propri</b>	
	Adeguamento edile impiantistico dello Stabulario ( <i>quota parte da Utile 2012 ad integrazione quota Ministero Salute da Piano 2009</i> )	1.200,0				
	Adeguamento edile impiantistico dello Stabulario ( <i>quota parte da risorse proprie</i> )	230,0				
	Quota da utilizzare per la definizione di eventuali riserve a seguito della conclusione dei lavori di messa a norma del blocco degenze ( <i>quota da risorse proprie</i> )	300,0		1.200,0	1.130,0	
	Riqualificazione locale mensa e cucina (quota da Utile 2013)	500,0				
	Lavori di riqualificazione piattaforma di Oncoematologia e locali ambulatoriali/sanitari	100,0				
	<b>Interventi edili e impiantistici di rilievo aziendale</b>	<b>2.330,0</b>		<b>1.200,0</b>	<b>1.130,0</b>	
	<b>BENI MOBILI E TECNOLOGIE DI RILIEVO AZIENDALE</b>	<b>Importo totale</b>	di cui:	<b>Fondi Statali</b>	<b>CCR ril. aziendale</b>	<b>Fondi propri</b>
	Biomediche	5.509,4		1.628,7	1.134,2	2.746,5
	Informatiche	257,8			33,7	224,1
Altre	345,2			-	345,2	
<b>Beni mobili e tecnologie di rilievo aziendale</b>	<b>6.112,4</b>		<b>1.628,7</b>	<b>1.167,9</b>	<b>3.315,8</b>	

**A) Totale rilievo aziendale 8.442,4**

<b>Rilievo Regionale</b>	<b>INTERVENTI EDILI IMPIANTISTICI DI RILIEVO REGIONALE</b>	<b>Importo totale</b>	di cui:	<b>Fondi statali</b>	<b>CCR ril. regionale</b>	<b>Fondi propri</b>
	<b>Interventi edili e impiantistici di rilievo regionale</b>	<b>-</b>		<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>BENI MOBILI E TECNOLOGIE DI RILIEVO REGIONALE</b>	<b>Importo totale</b>	di cui:	<b>CCR ril. regionale</b>	<b>Fondi propri</b>	
	Biomediche					
	Informatiche					
	Altre					
	<b>Beni mobili e tecnologie di rilievo regionale</b>	<b>-</b>		<b>-</b>	<b>-</b>	
	<b>B) Totale rilievo regionale</b>	<b>-</b>				

**Importo totale del piano degli investimenti (A+B) 8.442,4**

di cui:  
**Interventi edili e impiantistici 2.330,0**  
**Beni mobili e tecnologie 6.112,4**

**Elenco delle attrezzature e beni mobili di rilievo**

aut GR	Descrizione attrezzatura	Struttura	Quantità	Importo complessivo
	Acceleratore lineare	Radioterapia	1	2.800,0
	Workstation ad uso diagnostica RMN	Radiologia	1	134,2
	Robot multitasking (Fosfoproteomica)	Dipartimento Ricerca	1	100,0
	Estrattore DNA-RNA/Liquid Handling (Fosfoproteomica)	Traslazionale	1	110,0
	Sistema multiparametrico confocale (Fosfoproteomica)		1	250,0
	Mammografo digitale con tomosintesi e accessori e Ecotomografo alte prestazione per senologia	Senologia	1+1	454,5
	HW/SW per rinnovo sistema informatico e potenziamento PACS	Istituto		200,0
	Videoprocessore/Colonscopio/Attrezzature diagnostiche per Gastroenterologia	Dip.Chir.		180,0
	Sistema per Anestesia e attrezzature per Terapia Intensiva	Dip.Chir.		100,0
	Attrezzature di taratura e misurazione per Fisica Sanitaria	Diagnostica Immagini		150,0
	Up-grade Tomoterapia	Diagnostica Immagini		430,0
	Riscatto Impianto Centrale Termica	Istituto		160,0
	Attrezzature varie di laboratorio	Ric.Traslazionale		100,0

**Copertura finanziaria del piano degli investimenti**

mediante finanziamento in conto capitale e risorse proprie	Importo
<b>CC regionale: quota di rilievo aziendale</b>	<b>2.368,0</b>
<b>CC regionale: quota di rilievo regionale</b>	<b>-</b>
<b>Fondi statali</b>	<b>1.628,7</b>
<b>Risorse proprie (complesive) di cui:</b>	<b>4.445,8</b>
Alienazioni	
Contributo Tesoreria	
Donazioni	695,0
Altro	
Utile 2103 dove sono comprese 2 quote a cofinanziamento di quote Ministeriali x €528,7	3.750,8
<b>Totale:</b>	<b>8.442,4</b>

<b>Quota 2014 riscatti finali per acquisizioni in leasing</b>	Importo
	<b>-</b>
<b>Disponibilità complessiva:</b>	<b>8.442,4</b>