

# SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XIV LEGISLATURA —————

**N. 3614**  
**TAB. 15**  
**Annesso 3**

## **DISEGNO DI LEGGE**

**presentato dal Ministro dell'economia e delle finanze**  
**(TREMONTI)**

**COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 30 SETTEMBRE 2005**

---

Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2006  
e bilancio pluriennale per il triennio 2006-2008

---

## **TABELLA n. 15**

**Stato di previsione del Ministero della salute**  
**per l'anno finanziario 2006**

---

**ANNESSO N. 3**

---

**CONTO CONSUNTIVO**

**CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO**

**ESERCIZIO FINANZIARIO 2004**

**TABELLA N. 15**

**Stato di previsione del Ministero della salute  
per l'anno finanziario 2006**

---

**ANNESSO N. 3**

---

**CONTO CONSUNTIVO**

**CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO**

**ESERCIZIO FINANZIARIO 2004**



Deliberazione n. 110 in data 17/05/2005

OGGETTO: Approvazione Bilancio di esercizio anno 2004.

### IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Premesso che dal 1 Gennaio 1999 il sistema di rilevazione contabile per questo Istituto è la contabilità economico-patrimoniale e che dalla medesima data valgono i principi ed i termini previsti dalla Legge Regionale n. 49/96 per la redazione ed approvazione dei documenti contabili, secondo le disposizioni contenute nel Regolamento di contabilità generale della aziende sanitarie e dell'Agenzia Regionale della Sanità approvato con D.P.G.R. 23 Aprile 1999, n. 0127/Pres.;

Visto inoltre il D.I. 3.9.1997 (G.U. 19.2.1998) con il quale si assume lo schema dei Bilanci pluriennali ed annuali e dei conti consuntivi annuali degli IRCCS, con effetto dall'1.01.1998;

Vista la propria deliberazione n. 10 in data 15.01.2004, successivamente integrata con deliberazione n. 174 del 25/6/2004, con la quale è stato approvato il "Programma annuale 2004 e bilancio preventivo 2004" entrambe approvate dal Ministero della Salute rispettivamente con nota prot. n. DGRST.2/I.4.d.a.4/5-7477 del 15/7/2004 e nota prot. n. DGRST.2/I.4.d.a.7/5-8434 del 13/8/2004;

Richiamate le sottoriportate note dell'Agenzia Regionale della Sanità che indicano le modalità, termini e dati contabili per la redazione del Bilancio di esercizio 2004:

- nota prot. n. 1558 del 5/4/2005, con la quale veniva trasmesso il documento "Direttive, criteri, modalità ed elementi economico-finanziari per la redazione del bilancio di esercizio 2004 ai sensi e per le finalità di cui alla L.R. 49/96";
- nota prot. n. 1819 del 20/4/2005, con la quale venivano trasmesse delle nuove tabelle ad integrazione e rettifica del documento inviato con la precedente nota 1558/05;
- nota prot. n. 1941 del 29/4/2005, con la quale veniva trasmessa la lettera della Direzione Centrale Salute e Protezione Sociale prot. n. 9393/Fin.2.1 del 29/04/2005 che proroga i termini di presentazione del Bilancio di Esercizio 2004;

Visti gli atti assunti dalla Regione e da questo Istituto relativamente alla contabilizzazione a Bilancio dei ricavi derivanti da prestazioni di ricovero erogate ad utenti extraregionali e più precisamente:

- ✓ delibera di Giunta Regionale n. 2150 in data 05/08/2004 e n. 2696 in data 14/10/2004 che entrambe così dispongono rispettivamente a pag.69 e pag.2 dell'allegato2: "**3. Mobilità extra-regionale**. I valori iscritti nel bilancio 2004 fanno riferimento all'attività 2003 che, rispetto alle previsioni aziendali, hanno subito modificazioni sia in relazione alla

dinamica dei flussi, sia per la modificazione della tariffa dei ricoveri (TUC). I saldi negativi imputabili alla TUC sono assunti a carico del Bilancio regionale mentre quelli dovuti alla minor attrazione sono posti a carico delle singole aziende” e l’importo della quota T.U.C. a carico della Regione veniva quantificato in **Euro 1.105.918**;

deliberazione commissariale n. 278 in data 05/11/2004 con la quale viene approvato il rendiconto economico infrannuale III trimestre 2004 e proiezione annua, in cui si rappresenta che “i saldi negativi imputabili alla TUC sono assunti a carico del Bilancio Regionale, mentre quelli dovuti alla minor attrazione sono posti a carico delle singole aziende” e che il valore della quota TUC calcolata dalla regione per questo Istituto risulta essere di **€ 1.105.918**;

- ✓ lettera prot. n. 1513/D.1/05 in data 10/5/2005 avente per oggetto “Prestazioni erogate ad utenti extra-regionali da contabilizzare nel Bilancio di esercizio 2004” con la quale l’Assessore alla Salute e alla Protezione Sociale dà indicazioni sulle modalità di contabilizzazione delle prestazioni e più precisamente così dispone: “... al fine di non ingenerare incomprensioni tra Stato e Regione, si ritiene che i due IRCCS possano contabilizzare le prestazioni indicate in oggetto come ricavi nell’esercizio 2004 per un importo pari all’eventuale perdita di esercizio e fino ad un massimo pari al valore della TUC, riportato nel “patto” (DGR 2150/2004) nella tabella “Mobilità extra-regionale” di pagina 69.”;

Considerato che, sulla base di quanto sopra rappresentato, l’Istituto ha provveduto ad iscriverne fra i ricavi per prestazioni erogate a pazienti ricoverati extra-regionali una quota di **Euro 533.047**;

Visto l’art. 25 della L.R. 20 Dicembre 1996, n. 49, il quale prevede che:

- i documenti obbligatori del bilancio di esercizio sono:
  - a) lo stato patrimoniale
  - b) il conto economico
  - c) la nota integrativa;
- il bilancio di esercizio è corredato della relazione sulla gestione, redatta dal Direttore generale;
- al bilancio di esercizio è allegato il rendiconto finanziario che illustra la dinamica delle fonti e degli impieghi;

Visto l’art. 26 della L.R. 20 Dicembre 1996, n. 49, nonché l’art. 2428 del C.C. che prevedono che la “relazione sulla gestione a corredo del bilancio di esercizio esplicita, motiva e commenta i risultati conseguiti dalle Aziende rispetto agli obiettivi posti in sede di programmazione, con particolare riguardo agli investimenti, ai ricavi, ai costi ed agli oneri dell’esercizio. Le relazioni devono evidenziare almeno i seguenti elementi:

- a) livello di raggiungimento degli obiettivi annuali sia di carattere sanitario che economico;
- b) livello di realizzazione delle politiche sanitarie e gestionali;
- c) stato di avanzamento degli interventi previsti a livello di struttura organizzativa, processi direzionali ed operativi, risorse;
- d) investimenti effettuati;
- e) modalità di copertura di un eventuale risultato economico negativo.”

Visto il Bilancio di esercizio 2004 nella sua composizione:

- Relazione sulla Gestione
  - a) Livello di realizzazione delle politiche sanitarie, scientifiche e gestionali

- b) 1. Livello di raggiungimento degli obiettivi annuali di carattere sanitario/scientifico
  - 2. Livello di raggiungimento degli obiettivi annuali di carattere economico
  - c) Stato di avanzamento degli interventi previsti a livello di struttura organizzativa, processi direzionali ed operativi, risorse
  - d) Investimenti effettuati
  - e) Rendicontazione delle risorse aggiuntive per il personale
- Conto economico esercizio 2004
  - Conto economico esercizio 2004 secondo lo schema Ministeriale
  - Stato patrimoniale alla chiusura esercizio 2004
  - Nota integrativa con allegati relativi schemi, tabelle ed indici
  - Rendiconto finanziario

Rilevato che lo Stato Patrimoniale al 31/12/2004 evidenzia all'attivo i seguenti valori che pareggia in Euro 88.075.553

A	Immobilizzazioni	53.539.068
B	Attivo Circolante	34.229.397
C	Ratei e Risconti	307.088

e al passivo i seguenti valori

A	Patrimonio Netto	62.350.666
B	Fondi per rischi ed oneri	11.196.944
C	Premio per operosità SUMAI	0
D	Debiti	10.418.887
E	Ratei e risconti	4.109.056

Rilevato altresì che il Conto Economico 2004 evidenzia i seguenti valori:

A	Valore della produzione	61.643.910
B	Costi della produzione	(61.878.202)
	Differenza tra il valore e costo della produzione	(234.892)
C	Proventi ed oneri finanziari	(2.360)
D	Rettifica di valore attività finanziarie	0
E	Proventi ed oneri straordinari	307.754
	Imposte sul reddito dell'Esercizio	70.502
	<b>Utile/Perdita dell'Esercizio</b>	<b>0,00</b>

Vista la relazione sulla gestione che accompagna la documentazione contabile;

Considerato quindi che i dati sopra indicati evidenziano il rispetto, da parte dell'Istituto, del vincolo relativo all'equilibrio economico;

Visto il D.P.R. 617/80 e successive modificazioni;

Vista al L. R. 49/96;

Visto il D. Lgs. n. 269/93 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il D. Lgs. n. 288/03;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Scientifico, del Direttore Sanitario e del Segretario Generale;

d e l i b e r a

1. per le motivazioni in premessa specificate, che qui si intendono confermate, di approvare il Bilancio di esercizio e il rendiconto Finanziario per l'anno 2004 nelle risultanze iscritte nei documenti contabili che fanno parte integrante del presente atto, corredato dalla relazione del Commissario Straordinario sulla gestione;
2. di trasmettere la presente deliberazione, corredata dagli allegati richiamati nei precedenti punti del deliberato, al Ministero della Salute ed al Ministero dell'Economia e delle Finanze per il controllo di legittimità e di merito previsto dal combinato disposto dagli artt. 16 e 18 del D.P.R. 617/80, così come modificato dalla L. 412/91, nonché alla Regione Friuli Venezia Giulia – Direzione Regionale della Sanità – per quanto di competenza, in conformità all'art. 48, comma 1, della L.R. 19.12.1996, n. 49 ed all'Agenzia Regionale della Sanità di Udine.

Allegati n°: 1

IL SEGRETARIO GENERALE  
- Franco Cadelli -

FTO CADELLI

IL DIRETTORE SCIENTIFICO  
- Paolo De Paoli -

FTO DE PAOLI

IL DIRETTORE SANITARIO  
- Giovanni Del Ben -

FTO DEL BEN

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO  
- Piero Della Valentina -  
FTO DELLA VALENTINA

## **BILANCIO DI ESERCIZIO 2004**





Il bilancio di esercizio anno 2004 assieme allo stato patrimoniale prevede che tale documento sia corredato dalla relazione sulla gestione che ha la funzione di informare sulla situazione e sull'andamento dell'azienda.

Il Commissario Straordinario del CRO, nell'esaminare tale documentazione valuta positivamente l'andamento gestionale ed economico dell'Istituto in quanto sono stati raggiunti la gran parte degli obiettivi previsti nel piano annuale 2004.

In termini generali va rilevato che nell'anno 2004 l'Istituto si è caratterizzato per il miglioramento di tutti gli indicatori positivi di performance organizzativo-gestionali aumentando di circa il 14% i ricoveri rispetto l'anno precedente.

L'aumento è sostanzialmente dovuto all'incremento dell'attività del Dipartimento Medico, favorito in modo importante dall'attivazione del IV dente di pettine, per il primo semestre 2004.

L'attività ambulatoriale si è caratterizzata per il mantenimento complessivo, mentre vi è stato incremento per le attività della Medicina Nucleare grazie all'introduzione, nel primo trimestre del 2004, della TAC (dono della Fondazione CRUP e di Acropolis) abbinata alla Pet (CT-Pet) che ha consentito la produzione di un maggior numero di esami a parità di tempo.

Nel 2004 sono stati messi in funzione i nuovi acceleratori lineari per cui la dotazione risulta essere stata di 5 macchine (tre ad Aviano e due a Pordenone), nonché di un'apparecchiatura per roentgenterapia a Pordenone.

L'Istituto ha fatto fronte alla crescente richiesta di prestazioni dovuta alla qualità dei servizi offerti di Radioterapia, nonché in conseguenza alla temporanea mancata disponibilità di apparecchiature nei momenti di ristrutturazione logistica ed installazione dei nuovi acceleratori (in particolare presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone) e alla richiesta di prestazioni di Medicina Nucleare e di Radiologia (RM e TAC) mediante l'applicazione di istituti normativi e contrattuali costituiti dall'acquisto di prestazioni.

Fra le attività ambulatoriali di rilievo va segnalata l'introduzione della prestazione di *enteroscopia con videocapsula*. Trattasi di un sistema diagnostico all'avanguardia per lo studio del piccolo intestino mediante capsula monouso ingeribile con la quale è possibile visualizzare la mucosa del piccolo intestino attraverso immagini ad alta qualità, trasmesse da una telecamera miniaturizzata inserita all'interno della capsula, migliorando la sensibilità diagnostica e senza recare alcun disturbo al paziente.

L'Istituto ha proseguito le attività nell'ambito dei progetti identificati con gli altri IRCCS Oncologici che partecipano all'Associazione Alleanza Contro il Cancro ed in particolare nell'ambito di quelli di cui il CRO è capofila e precisamente: *“Progetto Azalea: biblioteca virtuale in oncologia per pazienti, familiari e cittadini”* e *“Studio multicentrico cooperativo finalizzato alla verifica della fattibilità della metodica di Radioterapia con intensità modulata (IMRT) del fascio anche con tecnica stereotassica, con particolare enfasi sulla sicurezza, adeguatezza della dose erogata ed alla ricaduta nel Servizio Sanitario Nazionale, anche attraverso interscambio e condivisione dei parametri di trattamento con i vari centri”*. Tali progetti, rientranti tra gli obiettivi qualitativi di Budget nell'ambito della *“Area della ricerca clinica e sperimentale e della formazione permanente in oncologia”*, sono stati realizzati determinando di conseguenza il raggiungimento, nell'anno 2004, degli obiettivi ad essi correlati.

Di particolare importanza è la partecipazione dell'Istituto alla costituzione del Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare (CBM) una società consortile a responsabilità limitata che persegue finalità di promozione di ricerche innovative

nell'ambito biomedico, farmaceutico e nell'ambito dello sviluppo di strumentazioni biomedicali avanzate, in proprio e da parte dei soci e dei soggetti convenzionati.

Tale adesione permetterà di sviluppare collaborazioni scientifiche con centri di ricerca nazionali ed internazionali.

L'Istituto ha inoltre aderito all'Associazione "Ospedali Italiani nel mondo"; all'Accordo per il coordinamento dei centri di ricerca nazionali e internazionali presenti a Trieste e nel Friuli Venezia Giulia; al Progetto INTERREG III A "Collaborazione transfrontaliera per la cura del malato", che vede coinvolti Italia ed Austria.

Nella sua veste istituzionale il CRO è stato protagonista di molte iniziative di formazione ECM ed ha avviato il progetto di accreditamento in qualità di Provider. E' stato, inoltre, uno degli Enti che hanno partecipato alla sperimentazione della Formazione a Distanza (F.A.D.).

#### ATTIVITÀ DI RICERCA CLINICA E SPERIMENTALE

Relativamente all'attività scientifica, va segnalata la visita operata dal gruppo Ministeriale ai fini della verifica della sussistenza dei requisiti necessari alla conferma del carattere scientifico del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Durante la site-visit, tenutasi il 24/09/2004, particolare rilievo è stato dato alla sezione "Valutazione della ricerca" e, nell'ambito della stessa, particolare enfasi alla ricerca Traslazionale. E' stata eseguita una ricognizione dei lavori scientifici (pubblicati nel triennio 2001 - 2003) al fine di selezionare i lavori di tipo traslazionale prodotti presso l'Istituto. I lavori selezionati sono stati a loro volta raggruppati in funzione del punto di "partenza" della ricerca e del "target di ricaduta" dei risultati della ricerca stessa. Le categorie identificate sono 4, e così definite:

- Dalle popolazioni al paziente
- Dal laboratorio sperimentale alla storia naturale
- Dal laboratorio sperimentale alla diagnosi, prognosi e trattamento
- Dagli studi clinici cooperativi nuove ipotesi biologiche

La produzione scientifica del 2004 si è collocata in una entità maggiore alla media del triennio precedente (2001-2003).

Infine è stato preso atto, con formale riconoscimento, dello stato dei laboratori sperimentali e della loro appropriata dotazione tecnologica.

E' stato ravvisato come molto equilibrato il rapporto fra gli spazi di degenza destinati alla ricerca clinica e gli spazi riservati alla attività di laboratorio sia di ricerca clinica che sperimentale.

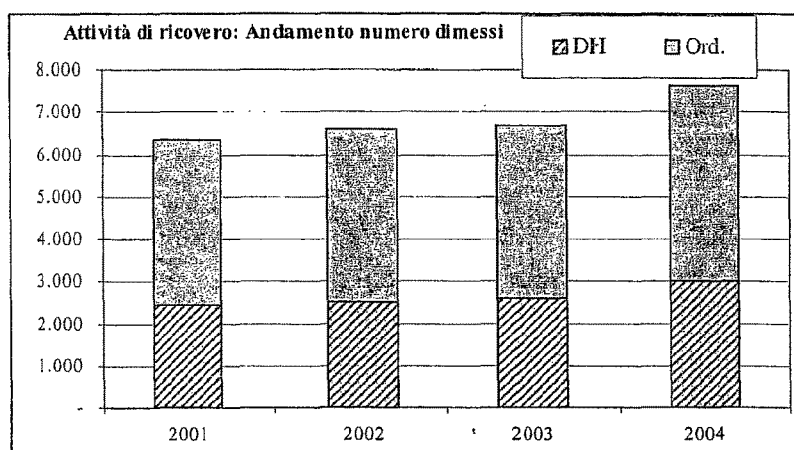
I commissari Ministeriali hanno confermato il buon rapporto della ricerca dell'Istituto nei progetti di Alleanza Contro il Cancro.

E' stata particolarmente apprezzata la partecipazione del CRO alla fondazione del Consorzio pubblico e privato per il Centro di Biomedicina Molecolare - CBM - di Trieste.

In conseguenza della suddetta site-visit effettuata dalla commissione ministeriale in data 24/09/2004 la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, in seduta del 16/12/2004, Rep. N. 2164, ha espresso **parere favorevole** sulla richiesta di conferma del riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico del CRO.

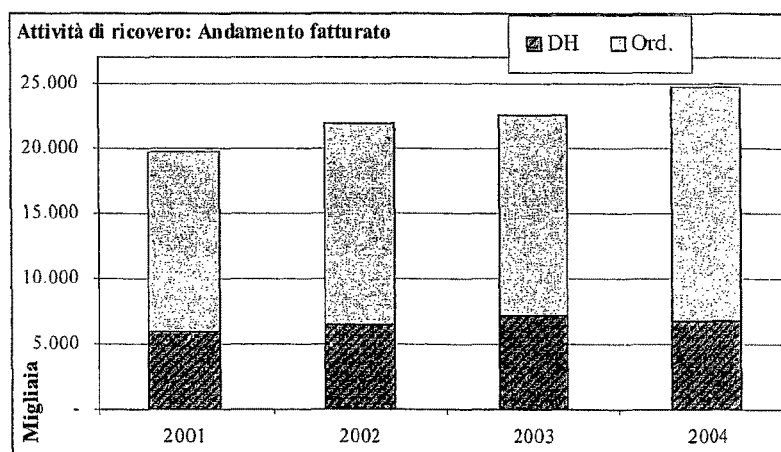
## Attività di Ricovero: Numero e Fatturato DRG

Provenienza paziente	Tipo di ricovero	Numero dimessi				Fatturato DRG			
		2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003 (*)	2004 (*)
regionale	DH	1.108	1.262	1.347	1.564	2.355.476	2.776.524	3.148.672	2.987.870
	Ord.	1.465	1.757	1.736	1.785	4.508.645	5.655.960	5.577.743	5.964.737
extraregionale	DH	1.345	1.260	1.264	1.455	3.534.845	3.756.764	4.009.147	3.762.673
	Ord.	2.453	2.302	2.317	2.816	9.298.952	9.632.057	9.300.238	12.002.824
totale	DH	2.453	2.522	2.611	3.019	5.890.321	6.533.288	7.157.819	6.750.543
	Ord.	3.918	4.059	4.053	4.601	13.807.597	15.288.017	15.377.981	17.967.561
	<b>Totale</b>	<b>6.371</b>	<b>6.581</b>	<b>6.664</b>	<b>7.620</b>	<b>19.697.918</b>	<b>21.821.305</b>	<b>22.535.800</b>	<b>24.718.104</b>



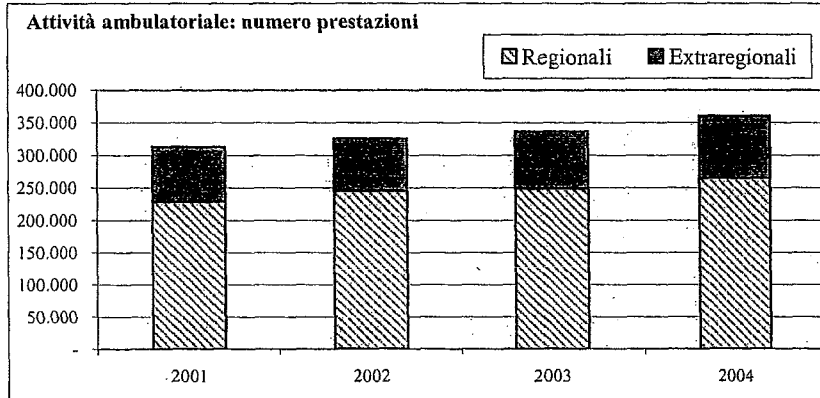
(\*) N.B.: per gli anni 2003 e 2004:

- le tariffe relative all'attivit  regionale sono invariate e si basano sul tariffario del 2002.
- si precisa che la D.G.R. n. 951/2004 stabilisce l'applicazione della tariffa unica convenzionale (T.U.C.) per i ricoveri extraregionali ma che essa non   ancora disponibile nel programma di estrazione dati di ricovero-dimessi (SID).



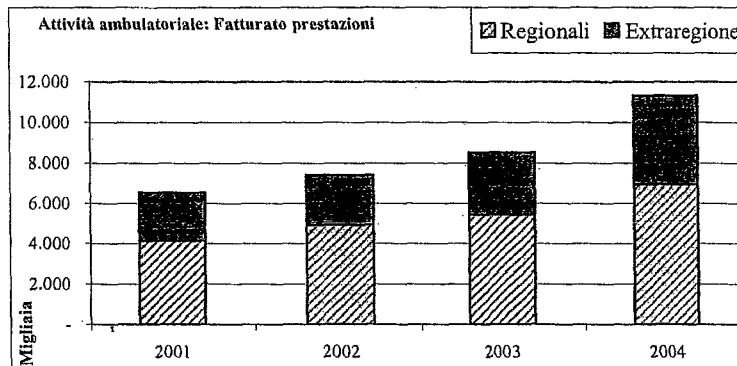
### Attività Ambulatoriale: Numero e Fatturato prestazioni

Provenienza paziente	Numero prestazioni				Fatturato prestazioni (*)			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
Regionali	228.651	245.086	248.736	264.984	4.145.067	4.917.337	5.434.338	6.938.527
Extraregionali	84.185	80.702	87.980	95.238	2.391.046	2.478.399	3.086.756	4.386.947
<b>Totale</b>	<b>312.836</b>	<b>325.788</b>	<b>336.716</b>	<b>360.222</b>	<b>6.536.113</b>	<b>7.395.736</b>	<b>8.521.094</b>	<b>11.325.474</b>



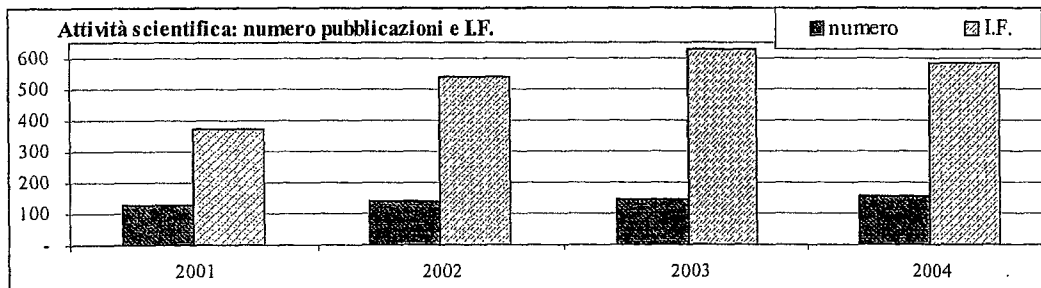
(\*) N.B.

1. Si precisa che le tariffe regionali sono quelle dell'anno 2002.
2. Le tariffe extraregionali sono aumentate, rispetto alle tariffe 2002, del 3,5% dal 1 gennaio 2003 e del 5% dal 1 gennaio 2004.



### Attivit  Scientifica: Numero Pubblicazioni e Impact Factor

Provenienza paziente	Numero pubblicazioni				Impact Factor			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
<b>Totale</b>	<b>128</b>	<b>140</b>	<b>146</b>	<b>155</b>	<b>370,855</b>	<b>541,220</b>	<b>628,018</b>	<b>583,489</b>



**OBIETTIVI AZIENDALI DI INTERESSE REGIONALE**

OBIETTIVO	AZIONI	INDICATORI DI VERIFICA	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
TEMPI DI ATTESA	Rispetto dei tempi di attesa	Rispetto dei volumi di attività definiti	Dalla rilevazione delle prestazioni traccianti indicate dall'ARS (deliberazione di G.R. n. 2150 del 5/8/2004 e nota ARS prot. n. 3298 del 5/8/2004) il CRO ha effettuato nel complesso + 5.246 prestazioni rispetto alle 72.219 previste. (vedi scheda allegata)
Prestazioni erogate in libera professione	<p>In applicazione del regolamento sulla L.A.P. approvato con delibera n. 261 del 10.12.2003 si provvederà a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- attivare un sistema di monitoraggio per un costante controllo della quantità e qualità dei servizi erogati in regime di attività libero professionale e per permettere di adeguare in modo costante la programmazione delle prestazioni rese</li> <li>- provvedere alla prenotazione delle attività individuali, tramite il CUP interno con previsione di messa a regime in un triennio.</li> </ul>	<p>Evidenza di reportistica periodica su volumi di attività e tipologia di prestazioni</p> <p>Prenotazione tramite CUP interno di almeno il 30% dell'attività entro il 31/12/04</p>	<p>Nel corso dell'anno 2004 è stato periodicamente eseguito il monitoraggio dell'attività eseguita in regime libero professionale mediante l'utilizzo del sistema G2.</p> <p>L'attività dell'anno è stata complessivamente di € 1.587.560,53, di cui € 185.337,32 per attività strumentale.</p> <p>Nel 2004 sono state attivate quattro agende per la gestione di prestazioni di libera professione (prestazioni erogate dal dott. Morassut, dalla dott.ssa Cataldo, dalla dott.ssa De Giacomi e le prestazioni di TAC e di Risonanza della S.O.C di radiologia).</p>
CUP	<p>Implementazione delle prenotazioni tramite CUP interaziendali per le agende informatizzate.</p> <p>Inserimento degli erogatori accreditati CUP.</p> <p>Studio ed adozione di interventi organizzativi di compenso alla rigidità introdotta dal sistema CUP (es. liste di riserva da utilizzare attraverso chiamate)</p>	<p>Alle agende presenti (gastroenterologia, radiologia e medicina nucleare) si aggiunge l'offerta di visite di oncologia chirurgica, oncologia ginecologica e prevenzione oncologica</p>	<p>Nell'anno 2004 sono state attivate nuove agende CUP nelle seguenti Strutture Operative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S.O.C. Oncologia Chirurgica per la prenotazione dell'attività ambulatoriale (gestione visite e medicazioni) - CUP interaziendale;</li> <li>- S.O.S.Oncologia Ginecologica per quanto riguarda le visite per pazienti non oncologici - CUP interaziendale</li> <li>- S.O.C. Oncologia Medica C con riferimento alle visite di prevenzione per patologie associate a nevi - CUP interaziendale</li> </ul>

OBBIETTIVO	AZIONI	INDICATORI DI VERIFICA	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
PROGRAMMA QUALITA' Registro delle resistenze batteriche agli antibiotici	Attivazione del Registro delle resistenze batteriche agli antibiotici ed inserimento costante dei dati nella procedura	Al 31/12/2004 il 100% dei dati richiesti sono inseriti nella procedura.	Per quanto riguarda l'attivazione del registro alle resistenze batteriche agli antibiotici, il CRO è stato scelto quale centro pilota per la "sperimentazione" del software. Il software dell'Instiel è stato ultimato negli ultimi mesi del 2004 ed è tuttora in fase di perfezionamento, per cui non è stato possibile inserire i dati nella procedura.. Il CRO, comunque, ha effettuato tutte le operazioni richieste dall'ARS. Si stanno organizzando corsi di addestramento per l'utilizzo del software.  Il Dr. Basaglia, referente per il CRO per il registro Resistenze batteriche agli antibiotici, è stato anche incaricato dall'Agenzia Regionale della Sanità quale referente regionale per il progetto.
PREVENZIONE Applicazione 626/1994	Collaborazione tra Servizio Prevenzione e Protezione, Medico competente e commissione infezioni ospedaliere per l'omogeneizzazione dei protocolli operativi per la tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori.	Consegna dei dati del programma Infossanità e del riepilogo delle idoneità all'ARS entro 30/09/2004  Evidenza dell'utilizzo di protocollo operativo unico per il rischio biologico nelle sale operatorie entro il 31/12/2004	La consegna dei dati del programma Infossanità e del riepilogo delle idoneità all'ARS è stato effettuato entro il 30/9/2004  Presso il CRO è utilizzato il software specifico per la rilevazione del rischio biologico presso le sale operatorie. Il protocollo operativo è stato uniformato a quello dell'ASS n. 3 Alto Friuli e, per la parte di competenza, il CRO ha adempiuto tutte le richieste dell'ARS. L'Agenzia Regionale della Sanità non ha ancora diramato il documento ufficiale relativo al protocollo unico. La documentazione relativa alle rilevazioni dei rischi è disponibile presso il Servizio Prevenzione e Protezione Aziendale.

OBIETTIVO	AZIONI	INDICATORI DI VERIFICA	Valore del risultato dell'indicatore al 31/12/2004
DIPARTIMENTI IMMUNOTRASFUSIONALE E DEL SANGUE			
Medicina trasfusionale	Integrazione di segmenti specifici di attività tra le strutture trasfusionali dell'AOPN e dell'IRCCS CRO di Aviano ed eliminazione della duplicazione di linee produttive tra le due aziende	Entro il 31/10/2004 nel Simit del AO saranno centralizzate le procedure di diagnostica immunometologica di 3° livello: esiste elenco di procedure eseguite nell'AO Entro il 31/10/2004 nel Simit del CRO saranno centralizzate le procedure di diagnostica dell'emostasi di 3° livello: esiste elenco di procedure eseguite al CRO	Nel 2004 tutte le procedure di immunematologia di terzo livello (identificazione e titolazione anticorpale) sono state inviate al SIT di Pordenone.  Contestualmente presso il SIT di Aviano sono stati eseguiti tutti i test di biologia molecolare inerenti allo studio della trombofilia, i test di aggregazione piastrinica e l'analisi del fattore di von Willebrand.  E' stato predisposto uno studio di fattibilità (a disposizione presso la S.O.C Immunotrasfusionale ed Analisi Cliniche) per valutare le attività dei Servizi Trasfusionali della provincia al fine dell'integrazione nell'ambito di un Dipartimento interaziendale.
INVESTIMENTI Ampliamento, e ristrutturazione, messa a norma dell'ospedale	Progettazione definitiva degli interventi	Consegna del progetto entro 31/12/2004	Con nota prot. n. 0669/TMA del 2/11/2004 i progettisti incaricati hanno consegnato il progetto definitivo degli interventi datato 29/10/2004.  La deliberazione n. 3017 del 11/11/2004 della Giunta Regionale ha individuato il CRO quale beneficiario dei fondi disciplinati dal O.P.C.M. n. 3362 del 8/7/2004 per interventi di adeguamento e miglioramento finalizzato alla vulnerabilità sismica. Per questo motivo il progetto definitivo dovrà essere integrato per la parte relativa a detti interventi.



## ALTRI OBIETTIVI INSERITI NEL PIANO ANNUALE 2004

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
Dipartimento Funzionale Interaziendale Provincia di Pordenone	<p>Azioni</p> <p>- Azioni specifiche di qualificazione dell'attività di degenza - funzioni oncologiche con particolare riferimento a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumori della cervice uterina</li> <li>- Screening dei tumori della mammella</li> <li>- Tumori del colon</li> <li>- Integrazioni e continuità delle cure</li> <li>- Cure palliative</li> <li>- Previ accordi di Area Vasta, integrazione di funzioni di anatomia patologica, trasfusionale, medicina nucleare e microbiologia per quanto riguarda il loro impatto nelle pratiche oncologiche.</li> </ul>	<p>Indicatori di verifica</p> <p>relazioni Direzione Sanitaria - Direzione Scientifica</p>	<p>Nell'anno 2004 sono state eseguite le seguenti attività:</p> <p>Sopracordevole/Dr.ssa Volpe);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- collaborazione con A.S.S. n. 6 nelle attività riguardanti lo Screening dei tumori della mammella, dei tumori del colon, delle cure palliative e l'integrazione delle funzioni di anatomia patologica, trasfusionale, medicina nucleare e microbiologia</li> <li>- collaborazione con l'A.S.S. n. 6 nell'ambito delle integrazioni e continuità delle cure mediante l'adozione della cartella infermieristica e la partecipazione al progetto "dimissioni protette".</li> </ul> <p>Nell'ambito delle attività riferite ai tumori del colon retto la S.O.S. di Gastroenterologia ha elaborato le linee guida per i tumori gastroenterici per il Comitato Tecnico Scientifico Oncologico interaziendale della provincia di PN ed effettuato un Corso di aggiornamento trimestrale obbligatorio per i medici di medicina generale dell'ASS 6 sul cancro colo-rettale.</p> <p>Nel corso del 2004 è continuata l'attività clinica di test genetici predittivi per il cancro del colon retto.</p> <p>La S.O.S. di gastroenterologia ha partecipato come componente del Comitato Scientifico alla campagna nazionale di sensibilizzazione per la prevenzione del Cancro Colo-Rettale alla campagna stampa sui quotidiani, settimanali e reti televisive nazionali.</p>
Qualità del referto in Anatomia Patologica	<p>In conformità all'indirizzo regionale partecipazione all'avvio di una linea di lavoro finalizzata a determinare i "requisiti minimi" per il referto oncologico nei servizi di anatomia patologica per garantire, ai diversi utilizzatori, uno standard comune di riferimento, i "requisiti minimi" riguardano la completezza, l'adeguatezza e la rilevanza clinica del referto elaborato alla luce dei criteri di evidenza.</p>	<p>Elaborazione delle schede richieste dall'ARS (schede tecniche che individuano i "requisiti minimi" del referto) per le principali patologie neoplastiche ai fini della stesura del manuale operativo</p>	<p>La S.O.C. Anatomia Patologica ha provveduto nei tempi previsti a compilare le schede e a trasmetterle all'Agenzia Regionale della Sanità.</p> <p>Il progetto regionale è praticamente finito per quanto riguarda i contenuti: non esiste tuttavia un documento finale pubblicato in quanto l'ARS ne sta completando l'editing.</p>
Verifica esterna di Qualità dei Laboratori Analisi	<p>Partecipazione al programma regionale di Verifica Esterna della Qualità (VEQ) ad integrazione delle attività di controllo interno della qualità, come logica prosecuzione della verifica di validità.</p> <p>Si provvederà</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a rinnovare i contratti di fornitura in scadenza al 31.12.2003</li> <li>- all'analisi e valutazione dei risultati delle attività svolte nel 2003</li> <li>- proseguire l'attività di VEQ nei settori di chimica clinica, ematologia, coagulazione, immunometria, sieroinmunologia, microbiologia, immunoematologia</li> <li>- implementare l'attività di VEQ nei settori autoimmunità, allergologia e parassitologia</li> </ul>	<p>Rispetto delle regole riportate nelle linee di gestione 2004 della Regione FVG</p>	<p>Nell'anno 2004 il Servizio Immunostrafusionale ed in particolare le Unità di Immunematologia e coagulazione hanno partecipato al controllo di qualità esterna (comuni a tutti i laboratori della regione) con esito buono/ottimo. Anche il laboratorio di Analisi ed in particolare le unità Ematologia, Chimica Clinica e Immunodosaggi hanno partecipato ai controlli esterni di qualità con risultati soddisfacenti. In particolare l'unità di Immunodosaggi partecipa a controllo di qualità nazionali e internazionali con valutazioni finali eccellenti. Tutti i controlli di qualità sono archiviati e disponibili per le consultazioni.</p> <p>Nell'anno 2004 la S.O.C. Microbiologia, Immunologia e Virologia ed in particolare le unità di Batteriologia, Immunologia e Sierologia hanno partecipato ai controlli di qualità con esito buono/ottimo. Tutti i controlli di qualità sono archiviati e disponibili per le consultazioni.</p>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31/12/2004
<p>Programma Regionale HCV</p>	<p>Proseguono attività avviate secondo il protocollo condiviso di percorsi preventivi, diagnostici e clinici per la patologia da HCV di cui alla deliberazione di Giunta Regionale 2586 del 18.07.2002 mediante la promozione del:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- miglioramento dell'appropriatezza diagnostica e riduzione della sierologia virale/paziente</li> <li>- monitoraggio/contenimento dell'impatto economico relativo alla diagnostica di laboratorio (con creazione di registri sul numero e tipo di genotipi) e della spesa farmaceutica (variazione di spesa per interferone per epatiti croniche nelle modalità di distribuzione del farmaco)</li> <li>- la revisione delle indicazioni alla terapia con interferone secondo le linee guida internazionali</li> </ul>	<p>Rispetto dei criteri Linee di gestione 2004</p>	<p>Il programma regionale HCV è stato realizzato nel rispetto dei criteri definiti nelle linee di gestione 2004.</p> <p>La revisione delle indicazioni alla terapia con interferone secondo le linee guida internazionali ha permesso, nel 2004, la pubblicazione di un articolo scientifico: Baldo P, Bearz A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Dal Maso L, Di Lauro V, Lazzarini R, Rupolo M, Salone S, Spazzapan S, Toffoli G, Trucolo I, Carbone A #WWotCdROA (2004) "Interferon-alpha for follicular lymphoma. Cochrane database of Systematic Reviews online-database"</p>
<p>Attuazione di una strategia vaccinale aziendale rivolta al personale anche in relazione all'incremento dell'attività correlata alle funzioni di Malattie Infettive</p>	<p>Predisposizione del piano vaccinazioni facoltative da proporre ai dipendenti</p>	<p>Relazione del Direttore del Sanitario</p>	<p>L'offerta delle vaccinazioni facoltative del personale sanitario riguarda le patologie di maggior interesse in osservanza della normativa vigente e in linea con le indicazioni regionali sulla sorveglianza sanitaria preventiva e periodica del personale sanitario.</p> <p>La vaccinazione profilassi in oggetto si riferisce alla somministrazione di vaccino antiepatite, antinfluenzale, antitetanico e allo screening intradermico per la tubercolosi.</p> <p>Al momento dell'assunzione del dipendente in Istituto, tra gli esami di screening preventivo, viene effettuata l'esecuzione dei marcatori virali dell'epatite B e la titolazione anticorpale nei vaccinati con l'offerta della vaccinazione nei sieronegativi (vedi allegato: offerta della vaccinazione B).</p> <p>Nell'anno 2004 sono stati avviati 16 nuovi cicli vaccinali, dei neo assunti e nove dosi di richiamo nei soggetti già vaccinati in precedenza, previo controllo anticorpale specifico.</p> <p>Ancora al momento dell'assunzione ai soggetti cinesivi documentati, viene proposto il test intradermico antitubercolare (vedi allegato: screening antitubercolare del personale sanitario) con l'offerta della vaccinazione specifica in casi ben determinati.</p> <p>Nell'anno 2004 sono stati eseguiti 71 test intradermici e nessun vaccino antitubercolare è stato eseguito.</p> <p>Per ciò che concerne la copertura antinfluenzale la vaccinazione viene offerta attivamente a tutto il personale sanitario, dipendente e non dipendente, durante il periodo indicato dalle linee ministeriali per la campagna vaccinale da ottobre a dicembre.</p> <p>Nel 2004 sono stati vaccinati 120 soggetti.</p> <p>La vaccinazione antitetanica viene offerta attivamente al personale addetto al servizio tecnico e su richiesta individuale, al restante personale soprattutto per ciò che concerne le dosi di richiamo e la somministrazione di immunoglobuline specifiche in caso di incidente professionale.</p> <p>Nell'anno 2004 sono state praticate 15 dosi di richiamo.</p>
<p>Assistenza farmaceutica mediante la distribuzione dei medicinali, secondo quanto previsto dalla L. 405/2001 e dei farmaci H di cui alla</p>	<p>Tali attività fanno riferimento alle principali categorie farmaceutiche (cardiovascolare, infettiva, gastroenterologica, ecc.) e alle molecole di più recente introduzione, nonché ad iniziative di informazione scientifica sul corretto utilizzo dei farmaci e sulla scelta delle molecole dal migliore profilo beneficio/costo.</p>	<p>Relazione del Direttore Sanitario sull'attuazione dell'obiettivo</p> <p>Dispensazione diretta dei farmaci</p>	<p>Nell'anno 2004 è stato realizzato quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deliberazione n. 39 del 16/2/2004 che regola i rapporti con le altre aziende territoriali in materia di erogazione di medicinali agli assistiti;</li> <li>- deliberazione n. 40 del 16/2/2004 che regola i rapporti con l'ASS 6 in materia di erogazione di medicinali agli assistiti;</li> </ul>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
delibera di G.R. 120/2000 e 2670/2002	Al fine di consentire alle Aziende Sanitarie di perseguire ulteriori azioni di contenimento della spesa farmaceutica, anche per il 2004 trovano applicazione le direttive stabilite con DGR n. 1771 del 30 maggio 2003 in tema di erogazione diretta dei medicinali da parte dei presidi sanitari. Il CRO agirà secondo accordi da intraprendersi con le aziende sanitarie territoriali e come da richiesta formulata dall'Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Pordenonese" anche per l'anno 2004. Relativamente ai farmaci H si provvederà ad inserire le informazioni analitiche relative ai farmaci erogati nel sistema SIASA con le modalità già adottate negli anni precedenti.	- Fatturazione	- i farmaci vengono registrati nel sistema ASCOT e viene emessa regolare fattura (mensile) nei confronti delle Aziende territoriali. L'entità delle fatture emesse nel 2004 è stata di € 264.210,27 (di cui 249.255,42 per la distribuzione dei farmaci e 14.954,85 per il ristoro dei costi di gestionali ed amministrativi); - per quanto riguarda i farmaci H vengono inseriti nel sistema SIASA e la compensazione avviene tramite l'Agenzia Regionale della Sanità. Nel 2004 sono stati somministrati farmaci come la rilevazione SIASA per un valore di € 1.070.579,74 fuori regione € 1.774.800,35 a livello regionale, con uno scostamento positivo del 24,05% rispetto al 2003.
Attuazione HACCP	Verranno attivate le procedure per l'implementazione del sistema di autocontrollo HACCP nella preparazione e somministrazione degli alimenti per quanto d'interesse	Relazione del Responsabile della Struttura Operativa Tecnologica e Investimenti	In data 31/5/2004 è stato ricompilato il manuale di autocontrollo aziendale applicato alla ristorazione collettiva di cui al D.Lgs. 155/1997 mediante l'aggiornamento dei prodotti e delle attrezzature utilizzate. L'Istituto, con deliberazione n. 145 in data 31/5/2004 ha recepito il manuale di autocontrollo II edizione e aggiornato i componenti del gruppo tecnico.HACCP
Applicazione 626/1994	Collaborazione tra Servizio Prevenzione e Protezione, Medico competente e commissioni infezioni ospedaliere per l'omogeneizzazione dei protocolli operativi per la tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori.	Consegna dei dati del programma Infosantità e del riepilogo delle idoneità all'ARS entro 30.9.2004 Evidenza dell'utilizzo di protocollo operativo unico per il rischio biologico nelle sale operatorie entro il 31.12.2004	La consegna dei dati del programma Infosantità e del riepilogo delle idoneità all'ARS è stato effettuato entro il 30/9/2004 Presso il CRO è utilizzato il software specifico per la rilevazione del rischio biologico presso le sale operatorie. Il protocollo operativo è stato uniformato a quello dell'ASS n. 3 Alto Friuli e per la parte di competenza il CRO ha adempiuto a tutte le richieste dell'ARS. L'Agenzia regionale della Sanità non ha ancora diramato il documento ufficiale relativo al protocollo unico. La documentazione relativa alle rilevazioni dei rischi è disponibile presso il Servizio Prevenzione e Protezione Aziendale.
Sviluppo di linee di ricerca biomedica in oncologia con particolare riferimento alle possibili ricadute in termini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione e all'aumento dell'impact factor delle relative pubblicazioni scientifiche.	Linee di ricerca per l'anno 2004 (di cui si allegano i programmi specifici) 1. Alterazioni genetiche associate alla trasformazione e progressione neoplastica e studi di applicazione clinica 2. Adesione cellulare nella trasformazione e progressione neoplastica 3. Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia 4. Eziopatogenesi, diagnostica e terapia delle malattie ermolinfoproliferative 5. Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale 6. Epidemiologia, nuove strategie diagnostiche e terapeutiche nei tumori associati ad agenti infettivi	L'attività di ricerca clinica e traslazionale dovrà tendere all'incremento del numero di elaborati scientifici, commisurati alla media del triennio precedente.	A livello aziendale la produzione scientifica rilevata nell'anno 2004 è la seguente: n. pubblicazioni 153, Impact Factor 581,630. L'obiettivo qualitativo relativo all'attività scientifica di ricerca clinica e traslazionale è stato raggiunto in quanto i valori di produzione scientifica del triennio 2001-2003 sono: n. pubblicazioni 128, Impact Factor 512,396.

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
<p>Progetto Azalea biblioteca digitale in oncologia per malati, familiari e cittadini, un progetto di alleanza contro il cancro</p>	<p>Sviluppo del programma di ricerca</p>	<p>Realizzazione del programma come da relazione dei referenti</p>	<p>È stato realizzato il nuovo software accessibile su web dall'aprile 2004 (Forum Sanità Futura di Cemobbio) al sito <a href="http://www.azaleaweb.it">www.azaleaweb.it</a>. Il software di accesso ai dati, in fase di evoluzione in base alle richieste sia degli utenti che del team dei catalogatori di Azalea, è una joint venture CBIM (partner tecnologico di ACC) - CRO.</p> <p>Si ricordano i punti qualificanti del progetto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utilizzo dell'informatica e della biblioteconomia per la realizzazione, l'aggiornamento continuo e la validazione di una banca dati di materiale informativo sul cancro in italiano, accessibile tramite web a pazienti, familiari, cittadini e operatori sanitari, praticamente un MedlinePlus all'italiana</li> <li>- disponibilità del materiale cui il database si riferisce attraverso opportuni e adeguati servizi di informazione ai pazienti presso i vari Istituti o le associazioni produttrici stesse,</li> <li>- contatto con le associazioni produttrici del materiale recensito alle quali Azalea fornisce ampia visibilità e collaborazione</li> <li>- produzione e adeguata diffusione di materiale adeguato a pazienti e cittadini su argomenti non "coperti" in Azalea</li> <li>- valutazione di qualità del materiale destinato alla "comunità non scientifica" nei suoi vari aspetti</li> </ul> <p>I numeri di Azalea al gennaio 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1260 records relativi a libretti, opuscoli, articoli, documenti tratti da Internet, siti web...</li> <li>- 442 records relativi a sedi principali di Associazioni e Organizzazioni non profit operanti in oncologia, 1225 i records complessivi relativi a tutte le sedi in Italia: questi records sono stati inseriti e aggiornati tutti dal CRO.</li> </ul>
<p>Progetto IMRT "Studio multicentrico cooperativo finalizzato alla verifica della fattibilità della metodica di radioterapia con intensità modulata del fascio) anche con tecnica stereotassica, con particolare enfasi alla sicurezza, adeguatezza della dose erogata ed alla ricaduta sul servizio sanitario nazionale, anche attraverso interscambio e condivisione dei parametri di trattamento tra i vari centri"</p>	<p>Sviluppo del programma di ricerca</p>	<p>Realizzazione del programma di ricerca come da relazione dei referenti</p>	<p>L'acceleratore lineare VARIAN 2100 CD, dedicato all'esecuzione di trattamenti radianti ad Intensità Modulata della Dose (IMRT), ha iniziato l'attività standard e conformazionale nel giugno 2004.</p> <p>È stata riservata per l'acquisizione e implementazione dei dati necessari alla IMRT la fascia oraria pomeridiana dalle ore 14,00 alle ore 18,00 e sono state valutate le dosimetrie per tutte le dimensioni dei campi e per tutte le energie sia di fotoni che di elettroni.</p> <p>Sono state affrontate le problematiche relative al multi-leaf collimator (MLC) e la sua interazione con i fasci di irradiazione, la funzionalità ed efficacia del portal vision nel controllo dei campi di trattamento, la definizione ed esecuzione dei sistemi di immobilizzazione del paziente per rendere certa e ripetibile una tecnica radiante complessa.</p> <p>La fase di raccolta e verifica dei dati è in via di conclusione e nel primo trimestre 2005 è previsto l'avvio clinico della IMRT.</p>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
<p>Farmacogenetica farmacogenomica. Identificazione di profili genetici di predittività della tossicità e della risposta ai vari agenti terapeutici</p>	<p>Sviluppo del programma di ricerca traslazionale</p>	<p>Realizzazione del programma di ricerca come da relazione dei referenti</p>	<p>Nel corso del 2004 è stato sviluppato il programma di ricerca traslazionale della S.O. Farmacologia Sperimentale e Clinica. L'attività è stata rivolta al miglioramento della qualità e dell'efficacia di terapie farmacologiche antitumorali tradizionali od innovative in base al profilo genetico del paziente e/o del tumore ed al monitoraggio di variabili farmacocinetiche individuali legate ai processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci. In particolare l'ottimizzazione dei trattamenti chemioterapici tradizionali nel paziente oncologico ha riguardato il monitoraggio biomolecolare mediante l'analisi di determinanti farmacogenetici/genomici di tossicità e risposta alla chemioterapia in pazienti con neoplasie colo-rettali, carcinoma dell'ovaio, carcinoma della prostata e sarcomi delle parti molli e pazienti con infezione da HIV associata a tumore. L'analisi ha riguardato 1228 pazienti inseriti in vari protocolli di studio.</p>
<p>Studi pilota di post-genomica e proteomica nella diagnostica e prognostica dei tumori ematologici e solidi</p>	<p>Sviluppo del programma di ricerca traslazionale</p>	<p>Realizzazione del programma di ricerca come da relazione del referente</p>	<p>Nel corso del 2004 il progetto relativo agli studi pilota di post-genomica e proteomica nella diagnosi/prognosi dei tumori si è articolato secondo programma.  In particolare sono state ottimizzate metodiche di separazione di miscele proteiche complesse attraverso gel elettroforesi bidimensionale e di analisi di proteine purificate mediante mass-spectra.  Si sono inoltre ottenuti dati preliminari interessanti relativamente al profilo di espressione di proteine fosforilate in sarcomi ed all'espressione differenziale di recettori intrinseci attivati. Infine, sono stati prodotti reagenti (anticorpi, probes) attualmente in corso di validazione per il loro valore diagnostico/prognostico in oncologia.  Dati pertinenti questo progetto sono stati presentati a numerosi congressi nazionali ed internazionali.</p>
<p>Immunoterapia delle HCV- infoproliferazioni associate</p>	<p>Sviluppo del programma di ricerca traslazionale</p>	<p>Realizzazione del programma di ricerca come da relazione dei referenti</p>	<p>Il Ministero della Salute ha approvato e avviato dal 15/1/2004 un progetto dal titolo "Immunoterapie delle Infoproliferazioni HCV-correlate mediante vaccinazione con immunoglobuline clonopiche ricombinanti" della durata di due anni (scadenza prevista per il 14/1/2006) e finanziato per € 292.300 e di cui il CRO di Aviano è Capofila.  Tale progetto ha forti connotazioni di innovazione e i risultati che intende perseguire hanno un notevole impatto in termini di applicazione in campo clinico. Il progetto, infatti, ha come obiettivo finale il disegno e l'attivazione di uno studio clinico controllato di immunoterapia basato sull'utilizzo di immunoglobuline ricombinanti prodotte secondo modalità "clinical-grade" per vaccinare pazienti con linfomi HCV-correlati.  L'attività svolta nel 2004 ha consentito l'ottenimento di risultati incoraggianti per quanto concerne la fattibilità e l'applicabilità in vivo del protocollo di vaccinazione proposto</p>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
Laboratorio di Biomedicina Oncologia Molecolare come strumento per lo sviluppo della ricerca traslazionale	Il laboratorio di biomedicina oncologica molecolare, nelle sue caratteristiche developmental, cioè di rapida e tempestiva finalizzazione/conversione a temi innovativi, avrà come promotore e referente diretto per la necessaria flessibilità il Direttore Scientifico; dopo le fasi necessarie per la sua implementazione, sarà uno strumento per ottimizzare le risorse tecnologiche e di personale di cui l'Istituto dispone. Saranno privilegiati i progetti di ricerca di biomedicina molecolare nella prospettiva della ricerca clinica, e di quella traslazionale. Le tematiche oggetto di ricerca saranno condivise con i ricercatori preclinici e clinici dell'Istituto, tenendo conto anche della progettualità concordata con i partners di Alleanza Contro il Cancro, con i ricercatori di Area Science Park, e con quelli della istituenda rete multicentrica di oncogenomica triveneta.	Relazione della Direzione Scientifica	Nell'anno 2004 si è provveduto a definire l'organico minimo ed in data 30/12/2004 si è provveduto a assumere in ruolo il personale dirigente e tecnico previsto nel Piano Aziendale 2004. Nel corso dell'anno si sono inoltre individuati i progetti prioritari per il CRO da svilupparsi nell'ambito del Laboratorio CBM. Membri dell'Istituto hanno fatto parte di numerose Commissioni per l'istituzione di Core Facilities nell'ambito del CBM: 1) Farmacogenomica/farmaproteomica e proteomica oncologica 2) DNA Microarray 3) Genomica funzionale 4) Bioinformatica 5) Molecular Imaging 6) Health impact assessment 7) Laboratorio stem cells Si precisa che l'istituenda rete multicentrica di oncogenomica triveneta non è stata istituita in quanto non finanziata da AIRC
LINEE DI PROGRAMMA FORMATIVO 2004 ECM	Realizzazione del programma approvato dalla commissione aggiornamento	Realizzazione delle iniziative previste nel programma	Nell'ambito del programma formativo ECM nell'anno 2004 sono state realizzate le seguenti attività: - valutazione della qualità percepita per ogni singolo evento realizzato; - dal IV trimestre, con l'avvio del sistema qualità, si è proceduto alla valutazione dei docenti come requisito della norma ISO 9000; - i programmi di formazione hanno curato lo sviluppo di conoscenze, competenze tecniche ed abilità, atteggiamenti e abilità relazionali, competenze al lavoro di team e metacompetenze; - è stata avviata la sperimentazione per la formazione a distanza (FAD). - è stato avviato il progetto per il conseguimento della certificazione di qualità ISO 9000 Vision 2000 del servizio di formazione, al fine di soddisfare uno dei requisiti volti ad ottenere l'accreditamento in qualità di provider ECM. Il programma definitivo delle attività 2004 è stato approvato dalla commissione aggiornamento nella seduta del 18/01/2005.
Attivare una sperimentazione per la riorganizzazione del lavoro nell'area del personale di assistenza	Nel 2003 è stato: - Elaborato il progetto per il Dipartimento (Oncologia Chirurgica) - Avviate le indagini: sul clima organizzativo del dipartimento, sulla soddisfazione degli utenti, sul profilo del paziente e sulla complessità assistenziale	Conclusione della parte raccolta dati. Avvio dello studio del riorganizzativo del dipartimento con un progetto di miglioramento delle criticità evidenziate.	Nel corso del 2004 è stata avviata la raccolta dei dati necessari per avviare la sperimentazione. Si veda la relazione "progetto per la sperimentazione di una riorganizzazione del dipartimento di oncologia chirurgica" che descrive le linee di studio e quanto realizzato nel 2004. Per l'avvio dello studio riorganizzativo del dipartimento si è in attesa di ulteriori direttive regionali come da Piano Annuale 2005 di cui alla delibera di Giunta Regionale n. 3234 del 29/11/2004. Nell'ambito della S.O.S. di gastroenterologia la produttività e il gradimento da parte dei pazienti viene monitorato attraverso un questionario anonimo sulla qualità delle prestazioni. La raccolta di questi dati (presentati dal gruppo infermieristico in un abstract al Congresso ANOTE) ha permesso di rilevare complessivamente un'ottima soddisfazione degli utenti.

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
PET	<p>Uso clinico della tomografia PET in oncologia</p> <p>Obiettivo: Miglioramento della qualità e dell'efficacia delle cure mediante l'impiego della diagnostica PET e la ridefinizione dei protocolli di diagnosi e cura dei tumori</p> <p>1. Obiettivo salute: qualificare i livelli assistenziali in campo oncologico attraverso l'ottimizzazione del processo diagnostico-terapeutico</p> <p>2. Strategia clinico-scientifica: una più accurata valutazione sull'efficacia della risposta temporale ai protocolli terapeutici in atto e la ridefinizione dei protocolli di diagnosi e cura dei tumori con l'obiettivo del trasferimento dell'esperienza a breve medio termine al Sistema Sanitario Regionale e Nazionale</p> <p>3. Strategia organizzativa Aziendale: migliorare sia l'efficienza dei percorsi diagnostici sia l'efficacia delle cure favorendo il contenimento della spesa sanitaria tramite la riduzione dei costi sanitari associati alla diagnosi, ospedalizzazione, trattamento e follow-up di molteplici patologie oncologiche. Questa innovazione tecnologica costituisce inoltre un sicuro fattore di successo che aumenta la capacità di attrazione verso la comunità medica e scientifica favorendo il mantenimento di rapporti consolidati, e che promuove l'Istituto rispetto ai possibili competitori di un'ampia area extra-regionale. L'uso clinico della PET favorisce lo sviluppo di modelli organizzativi innovativi (trasversali per obiettivi o per patologia) per gruppi di lavoro nel contesto del processo di riorganizzazione dipartimentale.</p>	<p>Nel 2004 si prevede l'esecuzione (in regime ambulatoriale) di circa 625 esami PET nel 1° semestre (25 esami in media alla settimana), e 875 esami PET nel 2° semestre (35 esami alla settimana).</p> <p>Realizzazione delle prestazioni richieste</p>	<p>Nel primo semestre la S.O.C. Medicina Nucleare ha eseguito in regime ambulatoriale 661 esami e nel secondo semestre n. 984 per un totale annuo di n. 1.645 prestazioni. A partire da Marzo è stata introdotta la Pet CT.</p>
Reperto di "Malattie Infettive e Tumori in HIV"	<p>Affermazione della struttura e suo utilizzo secondo standard di efficienza</p>	<p>Incremento dei ricoveri come da scheda di budget obiettivi quantitativi</p>	<p>Il Reparto "Malattie infettive e Tumori in HIV" è stato attivato il 10 gennaio del 2004. Difficoltà rilevate (vedi nota del Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica prot. n. 1/04-Dip.OM del 14/01/2004) sono legate al servizio di guardia medica e alla frammentazione delle forze necessarie a garantire l'andamento del reparto nonché al servizio infermieristico, appaltato alla Cooperativa Sociale Universis di Udine, in termini di orario di servizio (nota prot. n. 12/04-OMA del 13/02/2004) non sufficiente a soddisfare le necessità organizzative.</p> <p>Con nota prot. n. 42/04-OMA del 21/6/2004 il Direttore del Dipartimento ha comunicato l'intenzione di chiudere il reparto dal 12/7 al 20/8 per far fronte al programma ferie estive di tutto il personale coinvolto nell'attività del IV dente.</p> <p>L'attività del reparto è stata sospesa da Luglio del 2004 a causa della chiusura del rapporto lavorativo con la Cooperativa Sociale Universis di Udine che forniva il personale infermieristico necessario per garantire il servizio.</p> <p>Nel periodo di funzionamento del nuovo reparto l'attività di ricovero è incrementata notevolmente, come risulta dai report mensili. Complessivamente, nell'anno, il Dipartimento Medico ha realizzato n. 304 ricoveri ordinari in più rispetto al 2003.</p>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31/12/2004
Sviluppo di aree della ricerca/assistenza della terapia cellulare somatica	<p>Potenziamento dell'attività di Terapia ad alta dose con trapianto autologo</p> <p>Utilizzo di terapie di supporto per favorire la ripresa emopoietica</p>	Incremento dei ricoveri come da scheda di budget obiettivi quantitativi	L'incremento dei ricoveri DRG 481 è stato il seguente: Anno 2003: regionali 9, extraregionali 25, totali 34 Anno 2004: regionali 17, extraregionali 36, totali 53
Seconda Unità Operativa di Chirurgia	<p>Azione di una seconda unità operativa complessa di chirurgia oncologica. Si è pertanto creato lo spazio per l'arrivo di una nuova equipe con un direttore e 2 professionisti già esperti nelle tecniche che si intendono introdurre. Il nuovo team sarà pertanto in grado di poter divenire operativo in tempi brevi, senza creare tensioni organizzative nell'attuale unità operativa di chirurgia. Anzi, si potranno creare le volute sinergie tra i chirurghi in modo da facilitare la continuità assistenziale. L'attuale divisione di chirurgia potrà dedicare crescente impegno nell'attività integrata di radioterapia intraoperatoria. Il quartiere operatorio del CRO troverà ottimizzazione con l'incremento delle attività in modo che tutte le attuali 5 sale operatorie possano essere utilizzate in via continuativa.</p>	In termini previsionali, dal mese di agosto, con una attività standard di 3-4 interventi/die, con un incremento di circa 360 ricoveri nell'anno 2004. Sono prevedibili 360 ricoveri, dei quali il 50% extraregionali. La valorizzazione dei ricoveri porta alla stima di circa 1.080.000 Euro complessivi	Con deliberazione n. 49 in data 19/2/2004 è stato approvato il bando per avviso pubblico per il conferimento di incarico quinquennale di Dirigente Medico - Direttore dell'U.O. complessa di Chirurgia Generale. Con deliberazione n. 163 in data 10/06/2004 è stata nominata la commissione consultiva. Con deliberazione n. 218 in data 29/7/2004 si è preso atto del verbale ed è stato conferito l'incarico All'atto della firma del contratto di assunzione il Dirigente individuato per l'assunzione dell'incarico stesso ha rinunciato formalmente all'incarico (vedi nota trasmessa con prot. n. 872/A del 18/01/2005). L'obiettivo, per la parte propeedeutica relativa agli atti per l'individuazione del professionista, è stato raggiunto
DIPARTIMENTO SENOLOGICO	<p>1. Adozione di una deliberazione del Commissario Straordinario di costituzione del Consiglio di Dipartimento;</p> <p>2. convocazione del Consiglio di Dipartimento e nomina del Presidente del Consiglio di Dipartimento;</p> <p>3. mandato al Consiglio di Dipartimento di elaborare, entro il 30.04.2004, un regolamento di funzionamento del Consiglio;</p> <p>4. proporre entro il 30.06.2004 uno schema di programma di attività centrato sui percorsi del paziente e sulle interazioni tra le strutture del Dipartimento;</p> <p>5. adottare entro il 30.09.2004 un sistema di monitoraggio e rilevazione dei percorsi della paziente;</p> <p>6. predisporre, entro il 30.11.2004 una proposta di piena funzionalità del Dipartimento da inserire nel piano aziendale 2005.</p>	Entro il 29/02/2004 adozione della delibera di istituzione del Consiglio di dipartimento Convocazione del Consiglio di Dipartimento e nomina del Presidente del Consiglio di Dipartimento Predisposizione del regolamento di funzionamento del Consiglio Proporre uno schema di programma di attività incentrato sui percorsi del paziente e sulle interazioni tra le Strutture del Dipartimento Adozione di un sistema di monitoraggio e rilevazione dei percorsi del paziente Predisporre una proposta di funzionalità del Dipartimento da inserire nel Piano Aziendale 2005	Con delibera n. 59 del 3/3/2004 è stata adottata la delibera di istituzione del Consiglio di dipartimento Alla prima convocazione del Convocazione del Consiglio di Dipartimento è stato nominato il Presidente del Consiglio di Dipartimento E' stato predisposto il regolamento di funzionamento del Consiglio. Entro il 30 giugno 2004 è stato proposto e discusso uno schema di programma di attività incentrato sui percorsi del paziente e sulle interazioni tra le Strutture del Dipartimento Entro il 30 settembre è stato adottato di un sistema di monitoraggio e rilevazione dei percorsi del paziente. A novembre è stata predisposta la proposta di funzionalità del Dipartimento da inserire nel Piano Aziendale 2005. Tutte le attività del Consiglio di Dipartimento sono verbalizzate e i verbali delle riunioni a disposizione per qualsiasi verifica.



Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004
Acquisizione delle Risorse Umane	Il programma di assunzioni sarà contenuto entro i limiti posti dalla compatibilità con le risorse finanziarie disponibili. La manovra prevede il completamento delle assunzioni previste nella manovra 2003 da completare nel 2004 e l'attuazione delle assunzioni previste nella manovra 2004 tenuto conto della normativa vigente (finanziaria).	Acquisizione e/o avvio delle procedure ante ad acquisire il personale previsto nel Piano Annuale 2004	<p>La manovra prevista nel 2004 ha potuto essere avviata solo parzialmente in quanto l'Istituto ha dovuto sottostare ai vincoli posti in essere dalla Legge Finanziaria che consentiva il ricorso alle assunzioni nel rispetto del patto di stabilità.</p> <p>Per fronteggiare la accresciuta necessità di personale si è provveduto ad utilizzare strumenti contrattuali quali il lavoro interinale, gli appalti di servizi, l'art. 55 del CCNL del 2000 e la L.1/2002 che hanno permesso di acquisire risorse relativamente alcune figure professionali quali, gli Infermieri professionali, i Tecnici di radiologia, gli Anestesiisti, i Radioterapisti ed i Fisici.</p> <p>Per superare la situazione di precarietà si è ritenuto di attivare le procedure concorsuali per acquisire in forma stabile le professionalità necessarie stante la loro disponibilità sul mercato del lavoro.</p> <p>Con nota prot. n. 12259/G del 11/8/2004 l'Istituto ha chiesto di poter dar corso all'acquisizione delle risorse umane le cui procedure concorsuali erano già avviate e necessarie per garantire il funzionamento delle diverse attività previste nel Piano Annuale 2004.</p> <p>La Direzione Regionale della Sanità con nota prot. n. 885/CS/05 ha consentito al CRO di dare corso a quanto richiesto. L'Istituto ha potuto realizzare gran parte dell'obiettivo (completamento piano assunzioni anno 2003 e avvio piano 2004) mediante l'assunzione di 89 unità (a tempo determinato e indeterminato).</p>
Programma Investimenti	Prosecuzione del piano degli investimenti anno 2003 e avvio del piano 2004	Acquisizione dei beni previsti nel Programma Annuale 2004 di cui alla deliberazione n. 10/2004	<p>Il piano degli investimenti anno 2003 è stato completato salvo le seguenti voci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tavoli operatori la cui gara è in fase di aggiudicazione;</li> <li>- lampade scialitriche (aggiudicata una sola, le due rimanenti sono state sospese in attesa di modifiche delle caratteristiche);</li> <li>- potenziamento sistema informatico (rimangono da completare gli acquisti del laboratorio di analisi in quanto non è stata esperita la gara dell'INSIEL per il reperimento del software).</li> </ul> <p>Il piano degli investimenti anno 2004 è stato attuato per il 40% circa dell'importo complessivo.</p>
Qualità percepita - Riduzione reclami	Sviluppare attenzione alla qualità percepita nell'ottica degli interessi dell'utente negli aspetti tecnici, professionali e relazionali.	Numero di reclami motivati inferiore alla media dell'ultimo triennio.	<p>Il numero di reclami motivati rilevato negli anni dal 2001 al 2003 è:</p> <p>2001 = 21, 2002 = 30, 2003 = 26</p> <p>con una media di 26,7 reclami all'anno</p> <p>Nell'anno 2004 i reclami prevenuti presso l'Ufficio Relazioni con il pubblico sono stati 40</p>
Impiego delle risorse	Responsabilità organizzativa relativa all'impiego delle risorse umane, finanziarie e strumentali. Ogni Dirigente di Struttura Operativa ha la responsabilità di organizzare il lavoro del personale di propria competenza in modo da garantire il rispetto dell'orario di lavoro, delle eventuali ore straordinarie e/o aggiuntive qualora concordate ed il godimento delle ferie secondo le norme contrattuali e dell'Istituto.	Tabulati dell'Ufficio Personale	<p>Nel corso del 2004 è stata garantita un'attività assistenziale (ambulatoriale e di degenza) superiore a quella del 2003 anche grazie all'apertura delle degenze nei locali del 4° dente.</p> <p>Il lavoro di tutte le figure professionali è stato organizzato in modo da soddisfare l'incremento di domanda assistenziale. Questo ha comportato il ricorso, per alcune figure professionali non presenti sul mercato (I.P., Tecnici di Radiologia, Anestesiisti) o in corso di assunzione (medici di Radioterapia, Radiologia e Fisica medica) all'acquisto di prestazioni ai sensi della L. 1/2002 e art. 55 del CCNL 8/6/2000 della dirigenza.</p> <p>Da segnalare che entro il 31/12/2004 è stata completata la manovra del personale del 2003 e avviata quella del 2004.</p> <p>Dal controllo dei tabulati del personale si rileva inoltre, per alcuni dirigenti medici e non medici, il mancato godimento di ferie entro i termini.</p>

Obiettivo	Azioni	Indicatori di verifica	<p>Valore del risultato dell'indicatore al 31.12.2004</p> <p>Le Direzioni, alla luce di quanto emerso, hanno predisposto un documento che è stato inviato ad ogni responsabile di Dipartimento, di Struttura Operativa Complessa o Semplice col quale si invita ad organizzare il lavoro in modo da permettere la fruizione delle ferie residuali (Prot. n. 4831/G del 22/3/2005).</p>
-----------	--------	------------------------	--

## ANALISI DEL CONTO ECONOMICO

Il risultato complessivo della gestione 2004 evidenziato dal conto economico presenta un pareggio di bilancio, rispetto all'utile di bilancio dell'anno 2003, (€ 704.487). La riduzione è imputabile all'effetto TUC, solo parzialmente riconosciuta dalla Regione. Una remunerazione delle prestazioni di ricovero extra-regionale a tariffa regionale anziché a quelle definite dalla TUC, avrebbe portato ad evidenziare un utile di bilancio, dopo le imposte, pari ad € 572.871.

Sul fronte dei ricavi l'incremento deriva principalmente dal potenziamento delle prestazioni ambulatoriali e diagnostiche che presentano un +59% e da ricavi per altre prestazioni che si incrementano del +5,5%, nel mentre, al netto dell'effetto TUC, si mantengono sostanzialmente costanti i ricavi per prestazioni in regime di ricovero.

Alla voce "altri ricavi operativi", sono presenti proventi per Euro 354.556 che compensano i relativi consumi di farmaci inerenti il piano sangue regionale. Per disposizioni date dal competente responsabile regionale del piano sangue, dal 1 gennaio 2004, le richieste interne dei prodotti rientranti nel piano, sono stati infatti contabilizzati tra i consumi, da qui la necessità di compensare questi maggiori costi, che riguardano aspetti gestionali e non contabili, con l'iscrizione di un corrispondente voce di ricavo.

Nell'anno 2004 l'Istituto ha inoltre garantito come previsto negli obiettivi riportati nel programma annuale, su "indicazione" della Regione, la distribuzione diretta dei farmaci in dimissione ospedaliera e farmaci H per il 1° ciclo di cura ai pazienti dimessi dal CRO. I ricavi sono comprensivi del ristoro dei costi sostenuti per tale attività.

Il risultato positivo è stato conseguito altresì per risparmi realizzati in conseguenza della mancata completa attuazione delle assunzioni di personale programmate nel Piano Annuale in conseguenza dei limiti imposti dalla legge finanziaria 2004 che consentiva il ricorso alle assunzioni nel rispetto del patto di stabilità. Su tale questione è intervenuta la Direzione Regionale della Sanità che con nota prot. n. 885/CS/05 ha consentito al CRO di realizzare gran parte del completamento del piano assunzioni anno 2003 e avvio piano 2004 mediante l'assunzione di 89 unità (a tempo determinato e indeterminato).

Si riportano di seguito per una migliore comprensione, i dati di chiusura 2004:

	ESERCIZIO CORRENTE	ESERCIZIO PRECEDENTE	VARIAZIONE 2004/2003
<b>A) VALORE DELLA PRODUZIONE</b>			
1 Contributi d'esercizio			
• Contributi in conto esercizio da Regione	11.224.709	11.658.422	-433.713
• Altri contributi in conto esercizio	7.818.458	8.109.567	-291.109
2 Ricavi per prestazioni ad aziende del SSN			
• Prestazioni in regime di ricovero	21.669.312	22.348.264	-678.952
• Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	12.422.455	7.814.568	4.607.887
• Altre prestazioni	163.137	78.097	85.040
3 Ricavi per altre prestazioni			
• Compartecipazione alla spesa per prestazioni sanitarie	782.282	723.290	59.992
• Concorsi, recuperi, rimborsi per attività tipiche	359.367	344.997	14.370
• Altri ricavi propri operativi	2.926.345	2.443.111	483.234
• Altri ricavi propri non operativi	111.200	114.300	-3.100
<b>TOTALE AL NETTO DEI COSTI CAPITALIZZATI</b>	<b>57.478.265</b>	<b>53.634.616</b>	<b>3.843.649</b>
4 Costi capitalizzati	4.165.645	3.731.330	434.315
<b>TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE</b>	<b>61.643.910</b>	<b>57.365.946</b>	<b>4.277.964</b>

	ESERCIZIO CORRENTE	ESERCIZIO PRECEDENTE	VARIAZIONE 2004/2003
<b>B) COSTI DELLA PRODUZIONE</b>			
1 Acquisti di beni			
• Sanitari	16.375.992	(13.293.270)	3.082.722
• Non sanitari	1.758.542	(1.753.137)	5.405
2 Acquisti di servizi			
• Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	100.260	(80.622)	19.638
• servizi appaltati	1.712.927	(1.559.173)	153.754
• manutenzioni	1.881.611	(1.844.998)	36.613
• Utenze	1.015.499	(1.023.601)	-8.102
• Rimborsi-assegni, contributi e altri servizi	727.844	(740.913)	-13.069
3 Godimento di beni di terzi	103.594	(177.426)	-73.832
4 Costi del personale			
• Personale sanitario	19.822.272	(18.970.147)	852.125
• Personale professionale	128.690	(125.358)	3.332
• Personale tecnico	3.320.181	(3.419.405)	-99.224
• Personale amministrativo	1.857.534	(1.462.148)	395.386
• Altri costi del personale	2.003.370	(1.404.435)	598.935
5 Costi generali ed oneri diversi di gestione	3.355.766	(3.230.539)	125.227
6 Ammortamenti e svalutazioni (senza Ammortamenti)			
• svalutazione dei crediti e delle disponibilità liquide	0	0	0
7 Variazione delle rimanenze	539.678	(65.853)	-605.531
8 Accantonamenti per rischi	0	0	0
9 Altri accantonamenti	4.088.753	(3.207.734)	881.019
<b>TOT. AL NETTO DELLA STERILIZZAZIONE AMMORTAMENTI</b>	<b>57.713.157</b>	<b>52.358.759</b>	<b>5.354.398</b>
6 Ammortamenti e svalutazioni			
• ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	31.435	(19.815)	11.620
• ammortamento delle immobilizzazioni materiali	4.134.210	(3.711.515)	422.695
<b>TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE</b>	<b>61.878.802</b>	<b>(56.090.089)</b>	<b>5.788.713</b>
<b>DIFFERENZA TRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZ.</b>	<b>-234.892</b>	<b>1.275.857</b>	<b>1.510.749</b>
<b>C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI</b>			
1 Oneri	15.654	(1.387)	14.267
2 Proventi	13.294	19.323	6.029
<b>TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI</b>	<b>-2.360</b>	<b>17.936</b>	<b>20.296</b>
<b>D) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI</b>			
1 Proventi			
Plusvalenze patrimoniali	19.819	0	19.819
• Sopravvenienze attive	1.121.761	69.027	1.052.734
• Insussistenze del passivo	580.519	41.064	539.455
2 Oneri			
Minusvalenze patrimoniali	3.179	0	3.179
• Sopravvenienze passive	1.008.148	(616.853)	391.295
• Insussistenze dell'attivo	403.018	(11.541)	391.417
<b>TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE</b>	<b>307.754</b>	<b>-518.303</b>	<b>826.057</b>
<b>RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE (A - B +C +D)</b>	<b>70.502</b>	<b>775.490</b>	<b>704.9888</b>
Imposte sul reddito dell'esercizio	70.502	(71.003)	-501
<b>UTILE (PERDITA) DELL'ESERCIZIO</b>	<b>0</b>	<b>704.487</b>	<b>704.487</b>

## ANALISI DEGLI SCOSTAMENTI DAL PRECEDENTE ESERCIZIO 2003

L'analisi che segue è stata effettuata sui dati del conto economico, tenendo però presente che quest'ultimo comprende indistintamente i costi delle attività sanitarie ed i costi della ricerca. L'analisi si riferisce pertanto ai costi e ricavi inerenti l'attività istituzionale di un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

### RICAVI

I ricavi complessivi, al netto dei costi capitalizzati, sono aumentati di circa € 3.843.00 (+7,16%) rispetto al Bilancio di chiusura dell'anno precedente.

Per una puntuale lettura dei dati si ricorda che le poste iscritte a bilancio relativamente all'attrazione extra-regionale (ricovero ed ambulatoriale) si riferiscono ai ricavi certificati dell'anno 2003. Tale disposizione Regionale (ribadita nelle direttive di cui alla nota dell'Agenzia Regionale alla Sanità prot. n. 1533 del 2.04.2004) ormai consolidata nel tempo (dal 2001), deriva dalla considerazione del fatto che i dati definitivi di mobilità (fuga) extraregionale della nostra regione relativi all'anno in chiusura non sono disponibili entro la data di chiusura di ciascun esercizio. In realtà, come evidenziato nella nota integrativa, l'attività extraregionale, sia di ricovero, che di specialistica ambulatoriale, che di fornitura di farmaci antiretrovirali ed H, presenta un incremento nel 2004 notevolmente superiore rispetto al dato 2003, che si riverbera nei maggiori consumi sanitari del 2004 rispetto al 2003.

Detto questo, passiamo all'analisi delle poste iscritte a bilancio.

L'aumento nei ricavi deriva dalla somma algebrica di incrementi e decrementi intervenuti alle seguenti voci:

- incrementi su ricavi da prestazioni ad aziende del S.S.N. in regime ambulatoriale (+ 8.000 €) (di cui per ristoro costo farmaci distribuiti ai pazienti in dimissione ospedaliera per circa € 275.000 con un decremento rispetto al dato 2003 di circa 10.000 €);
- incrementi su ricavi da altre prestazioni (+85.000 € circa);
- incrementi su ricavi propri operativi (per prestazioni di ricovero, libera attività, ricerca finalizzata ecc. (+ 200.000 Euro circa al netto dei ricavi per il piano sangue a compensazione dei maggiori consumi contabilizzati come in precedenza esplicito);
- decrementi su contributi di esercizio da Regione (- 433.000 € circa);
- decrementi da Ministero della Salute (- 741.000 € circa);
- decrementi da altri contributi in conto esercizio (- 90.100 €).

Circa gli incrementi da prestazioni ad Aziende del Servizio Sanitario Nazionale, si tratta comunque di valori prevalentemente già previsti in sede di formazione del bilancio preventivo. Questi rappresentano, per quanto riguarda l'attività regionale, i "tetti" stabiliti o in sede di accordi tra le aziende facenti parte dell'"area vasta" o, dalla Regione nelle "Linee per la gestione del S.S.R.", ai fini della regolazione preventiva dei valori economici dei flussi di mobilità interaziendali.

VOCI	2004	2003	DELTA	VAR.%
Prestazioni ricovero regionali	€ 8.575.745	€ 9.038.120	-€ 462.375	-5,11%
Prestazioni amb. Regionali	€ 4.602.519	€ 4.561.540	+€ 40.979	+0,90%
Prestazioni Pet Regionali	€ 1.132.594	€ 154.903	+€ 978.501	+630,00%
Farmaci H	€ 1.790.361	€ 1.421.077	+€ 369.284	+26,00%

Per quanto riguarda l'attività extraregionale, bisogna come sempre ricordare che i dati rispecchiano l'attività effettuata nel 2002 rispetto a quella effettuata nel 2003, con un'eccezione per quanto concerne la specialista ambulatoriale, che relativamente alle prestazioni PET include l'attività, e quindi i valori economici dell'esercizio 2004.

VOCI	2004	2003	DELTA	VAR.%
Prestaz. Ricovero extrareg	13.093.567 (*)	13.310.144	-	-1,62%
Prest. Amb. Extraregionali	2.534.418	2.280.454	253.964	+11,13%
Prestazioni PET	1.070.013	202.200	867.813	+430,00%
Farmaci H	917.697	660.522	257.175	+38,93%

(\* Quota riconosciuta con applicazione TUC € 12.560.520 + parte valore TUC riconosciuto € 533.047)

#### ATTIVITA' EXTRAREGIONALE REALE-DEFLAZIONATA

VOCI	2004	2003	DELTA	VAR.%
Prestaz. Ricovero extrareg	13.015.655	13.310.144	-294.489	-2,20%
Prest. Amb. Extraregionali al netto PET	2.413.731	2.280.454	133.277	+5,85%

Ciò sta a significare che il nostro Istituto può contare sul consolidamento di una capacità di attrazione già espressa negli esercizi precedenti.

I decrementi sui contributi in conto esercizio da Regione come si può evincere dalla tabella N.I.13 risultano diminuiti per la modifica intervenuta nel finanziamento dei Farmaci H e della PET che hanno ridotto i contributi per l'importo dell'anno 2003, ma che sono stati ricompresi come credito verso la Regione, con i dati del 2004, alla Voce "Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche". Tra i contributi per rimborso spese a valenza regionale si può notare il saldo negativo relativo al piano sangue ed alla compensazione test NAT HCV che ha comportato un saldo negativo rispetto al 2003 di circa 70.000 Euro.

Si evidenzia altresì una marcata riduzione di altri contributi in conto esercizio "Altri contributi dal FSN" per un valore complessivo € 291.109 somma algebrica del decremento di 830.000 Euro da parte del Ministero della Salute sulla ricerca corrente e finalizzata, di quello del Ministero della Difesa controbilanciato solo in parte dell'incremento di circa € 540.000 del conto "Ricavi per bilanciamento costi finalizzati" che comunque tende a "sterilizzare" costi sostenuti nel corso del 2004 per i progetti finalizzati, migliorando nel contempo la drastica riduzione dei finanziamenti del Ministero della Salute, che per la sola ricerca corrente ha raggiunto circa il meno 11%

#### PROVENTI STRAORDINARI E FINANZIARI

Tra i proventi straordinari meritano di essere segnalate:

- "Sopravvenienze attive" per € 1.121.736 in gran parte dovute ai contributi regionali per i maggiori oneri derivanti dal rinnovo del contratto del personale del comparto e le code contrattuali dei dirigenti per l'anno 2003 (€ 798.375) e per € 202.200 per il riconoscimento del valore della Pet extraregionale anno 2003
- "Insussistenze del passivo per € 580.519 dovute a rettifiche di debiti "di esercizi precedenti che per la cifra di € 396.639 sono state iscritte anche alla voce delle insussistenze dell'attivo neutralizzando l'effetto sul risultato di esercizio, per la restante cifra risultano come eliminazione di debiti di esercizi antecedenti al 1999 (€ 67.917) e per € 115.964 quale eliminazione debiti di esercizi compresi tra il 1999 e 2003;

Parimenti si sono realizzate sopravvenienze passive per Euro 1.008.148 di cui € 823.634 derivanti dal rinnovo del contratto del personale del comparto e dalle code contrattuali dei dirigenti per l'anno 2003.

Si registrano altresì € 403.018 quali insussistenze del passivo di cui € 396.639 iscritte anche alla voce delle insussistenze del passivo neutralizzando l'effetto sul risultato di esercizio e per € 6.379 per l'eliminazione di crediti presenti nel Bilancio di apertura.

## COSTI 2004

I costi della produzione, al netto della quota di ammortamento, sono complessivamente aumentati rispetto all'anno precedente di circa Euro 5.354.000 (più 10,20% circa).

Tali variazioni sono state determinate principalmente dal saldo delle sotto riportate variazioni:

### ACQUISTI DI BENI SANITARI E NON SANITARI

#### **Sanitari**

Complessivamente i costi dei beni sanitari e non sanitari sono aumentati di circa Euro 3.082.700 rispetto all'esercizio 2003.

Questa cifra va ridotta di Euro 354.556 per la questione più volta citata dei farmaci del piano sangue regionale. Il vero incremento negli acquisti di farmaci è quindi pari all'importo di € 2.728.000 circa con incremento del 20,50%

#### Farmaci (+ 2.292.568 rispetto al Bilancio 2003).

Parimenti le scorte di prodotti farmaceutici si sono incrementate per oltre € 437.000, con un valore percentuale pari al più 52%. Analizzando i consumi di prodotti farmaceutici, dati dalla somma delle rimanenze iniziali e dagli acquisti di esercizio, detratto il valore delle rimanenze finali, il dato passa dai circa € 9.287.000 dell'anno 2003 agli € 11.082.000 del 2004 con un incremento pari a circa il 19,35%.

L'incremento è dovuto in particolare all'aumento dell'attività di ricovero nonché alla diversa tipologia di patologie trattate.

Voce	Consumo 2004	Consumo 2003	Delta consumi	Variazione
Farmaci	11.081.620	9.286.996	1.794.624	19,35%

Tale aumento si riscontra principalmente sulle classi economati:

- Farmaci per la diagnostica umana, + € 550.000 circa, in conseguenza all'incremento dell'attività della diagnostica PET che, come precedentemente accennato, nel 2004 si è integrata con la TAC divenendo (CT-PET) e permettendo l'esecuzione di un numero maggiore di esami.
- Agenti antinfettivi, per circa + € 440.000. La variazione del consumo di tali farmaci riflette essenzialmente l'evoluzione della malattia (HIV) nel tempo, nonché le migliori conoscenze in tema di attività clinica. Per i farmaci di maggior consumo (es. Ritonavir/Lopinavir, Zidovudina e Voriconazolo) l'aumento di consumo è legato soprattutto all'incremento del numero di ricoveri dei soggetti HIV-positivi determinato dall'apertura del reparto sito al IV dente di pettine. Nel dettaglio, gli agenti infettivi per i quali si è avuta una variazione consistente sono: Saquinavir 200 mg capsula rigida (+ 316,95%), in quanto utilizzata come terapia di II linea in associazione al Ritonavir nei pazienti resistenti ai pregressi trattamenti; Voriconazolo (+214,45%), impiegato nelle infezioni micotiche resistenti ai pregressi trattamenti nei pazienti HIV positivi ed HIV-negativi, soprattutto dopo trapianto di midollo. L'incremento è anche legato all'attività del IV dente che ha reso possibile il ricovero di soggetti con infezioni opportunistiche in fase florida; Tenofovir 300 mg (+110,08%), nuovo nucleotido, molto attivo in monodose, privo di epatotossicità, indicato soprattutto nei pazienti che hanno una coinfezione da HIV ed HCV (80% dei soggetti HIV positivi).
- Antiblastici, per circa + € 387.000. Tale incremento è il risultato della somma algebrica di cifre positive e negative. Da rilevare che alcuni dei farmaci con incremento della spesa rimpiazzano, totalmente o parzialmente, altri con conseguente decremento di questi ultimi (Cisplatino/Carboplatino, Lenograstin/Filgrastin, Oxaliplatino/Irinotecan, Docetaxel/Paclitaxel). Per alcuni farmaci l'incremento è dovuto a nuove indicazioni (Docetaxel, Doxorubicina liposomiale, Gemcitabina, Oxaliplatino) o allo sviluppo di molecole innovative (terapie mirate) tipico dell'Istituto (Imatinib, Rituximab, Trastuzumab). Un caso a parte è quello della Capecitabina, l'espansione dell'uso della quale ha permesso di ridurre quasi a zero l'uso del Fluoro-Uracile in infusione continua, che implica la necessità

di accesso venoso centrale con relative spese di inserzione e di gestione, annullate dall'uso della Capecitabina. Va segnalato infine che sia la Capecitabina che l'Imatinib (farmaci orali) sono stati consegnati dalla Farmacia in regime di File F, che comporta il futuro rimborso da parte della ASL di competenza.

- Immunoterapici, per circa € 347.000. Va precisato che l'incremento registrato è in gran parte artefattuale, per la diversa modalità di registrazione della spesa relativa ad un farmaco e precisamente l'Immunoglobulina aspecifica che viene utilizzata nell'ambito del "piano sangue". Per quanto riguarda l'immunoglobulina ad alto titolo e l'Immunoglobulina specifica antiherpes, l'incremento è stato correlato al maggior afflusso di pazienti con necessità di tale terapia. Per quanto riguarda l'Aldesleukina e la Talidomide, il maggior consumo è correlato all'attivazione di nuovi protocolli immunoterapici e di terapia antiangiogenetica.

Come sopraccennato per l'intero anno 2004 l'Istituto ha garantito, come previsto negli obiettivi riportati nel programma annuale, su "indicazione" della Regione, la distribuzione diretta dei farmaci in dimissione ospedaliera per il 1° ciclo di cura ai pazienti dimessi dal CRO.

I costi sostenuti per tale attività vengono ristorati in parte mediante inserimento delle informazioni analitiche dei farmaci erogati (qualora contemplati sul file F) nel SIASA, in parte mediante fatturazione alle aziende territoriali in cui insiste il paziente.

L'entità dei farmaci fatturati distribuiti nel 2004 è stata di € 292.140.

Anche alla voce dei "prodotti diagnostici" si è registrato un incremento della spesa rispetto l'anno 2003 di circa Euro 202.000 pari al 7,5%. Nell'ambito di questo incremento, va segnalato il maggior acquisto di diagnostici con finanziamenti finalizzati alla ricerca: da € 340.981 del 2003 a € 619.000 nel 2004 pari all'80% in più.

Le rimanenze finali dei prodotti diagnostici vedono un incremento di circa € 100.000, totalmente dovuto alla creazione di un nuovo magazzino di reparto che ha permesso di migliorare la gestione l'approvvigionamento di tale fattore produttivo.

I consumi dei prodotti diagnostici si sono attestati al 6,2% che al netto del valore del magazzino di reparto costituito nel corso del 2004, avrebbe raggiunto la percentuale del 10,15%.

Voce	Consumo 2004	Consumo 2003	Delta consumi	Variazione
Diagnostici	2.768.265	2.605.562	162.703	6,20%

Le voci "Presidi chirurgici e materiale sanitario" e "materiali protesici" sono anch'esse aumentate, rispettivamente di circa € 215.000 per un incremento percentuale di circa il 16,20% e di circa € 20.000 per un incremento percentuale del 26%. L'aumento dei presidi, in particolare, è stato causato dall'introduzione di due nuove prestazioni diagnostiche quali la "Enteroscopia con videocapsula" e la "Capsula Patency per pervietà piccolo intestino".

Per quanto riguarda i Presidi chirurgici ed il materiale sanitario, si è avuto un incremento delle rimanenze del 29% e dei consumi del 9,30%, mentre i materiali protesici risultano essere privi di valore di rimanenze ed i consumi si sono incrementati nella medesima percentuale degli acquisti pari a circa il 26%.

Voce	Consumo 2004	Consumo 2003	Delta consumi	Variazione
Presidi	1.507.889	1.379.675	128.214	9,30%
Protesici	94.880	75.50	19.880	26,00%



**Non sanitari** (+5.405 € rispetto al Bilancio 2003)

L'aumento della spesa rispetto all'esercizio precedente (circa + Euro 5.405) è concentrato alle voci prodotti alimentari (+55.000 €) e materiali di guardaroba e convivenza (+25.000 €) nel mentre si registra una riduzione di 56.000 € alla voce Combustibili. I dati dei consumi riflettono una riduzione delle scorte e quindi maggiori consumi rispetto ai dati di acquisto, per circa 29.000 € totalmente attribuibili alla riduzione delle scorte della voce "materiali di guardaroba e convivenza".

**ACQUISTI DI SERVIZI**

(+ 188.834 rispetto all'anno precedente )

Nell'ambito di questo raggruppamento si è registrato un incremento complessivo di circa € 188.834 rispetto all'anno precedente riconducibile alla sommatoria di vari incrementi e decrementi.

Incrementi si registrano nelle prestazioni ambulatoriali e diagnostiche per circa 20.000 € interamente imputabili a maggiori richieste di prestazioni da Aziende del Servizio sanitario regionale.

Aumentano altresì di oltre € 153.000, pari al 9,86% i servizi appaltati, aumento dovuto per oltre 64.000 al canone SISR, per 20.000 € alle pulizie straordinarie della radioterapia di Pordenone. Un incremento di oltre 10.000 € si manifesta per lo smaltimento rifiuti e per i 59.000 € alla voce "altri servizi". In tale voce si ritrovano l'intermediazione sul lavoro interinale che nel corso del 2004 ha inciso per 12 mensilità anziché che per le 4 del 2003 con maggiori oneri pari a circa 15.000 € e per gli appalti con le cooperative sociali per l'assistenza che da solo parte loro hanno comportato un maggior costo nel 2004 di oltre € 33.000. . Ulteriore maggiori spese sono giustificate dalla certificazione ISO 9001 (€ 7.200) e dalle spese per presentazione 1 Convegno Mitteleuropeo di Cure palliative ( 8.400 €)

**Manutenzioni** (+36.000 circa)

L'aumento della spesa per le manutenzioni è dovuta sostanzialmente all'aumento dei contratti di manutenzione in conseguenza alla uscita dalla garanzia di alcune grandi apparecchiature come la TAC Spirale e l'acceleratore lineare di Pordenone (per fine del leasing) e l'Intrabeam ;

**Utenze** (- 13.000 rispetto all'anno precedente)

La somma algebrica tra incrementi e decrementi dei vari conti che alimentano il mastro "Utenze" porta ad un decremento complessiva di 13.000 €. Da una analisi più approfondita , si può invece evidenziare che a fronte di un decremento "una tantum" nella voce "utenze varie" (-62.000) relativa al canone versato al Comune di Aviano per il collegamento della fognatura del CRO al nuovo depuratore si sono verificati aumenti nei consumi idrici ( +14.000 €), in quelli elettrici (+74.000 € circa, pari al+9%) dovuto per il 7% all'applicazione delle nuove fasce orarie per l'energia elettrica stabilita dalla delibera dell'Autorità per l'energia e il Gas n 5/2004 e la parte restante dall'incremento dei consumi in seguito all'avvio dell'attività presso il 4° Dente. A fronte di questi aumenti si registrano diminuzione nelle spese telefoniche (-25.000 € pari al 27,50%) e nei canoni internet ( -9.000 € pari al meno 48%);

**GODIMENTO BENI DI TERZI**

(- 73.000 rispetto l'anno precedente)

Il decremento va imputato al conto "canoni di leasing operativo" per la scadenza del leasing operativo dell'acceleratore lineare dislocato presso l'Ospedale di Pordenone (- 70.000 € ).

Lievi decrementi si rilevano invece nei conti: "canoni per fotocopiatrici" per il nuovo contratto sottoscritto; "altri costi per godimento di beni di servizi" totalmente assorbiti dagli incrementi dei restanti conti del mastro.

**COSTI DEL PERSONALE**

(+2.506.448 rispetto anno precedente)

VOCI	ANNO 2004	ANNO 2003	DIFFERENZA	Var.
Personale sanitario	€ 19.822.272	€ 18.970.147	€ 852.125	
Personale professionale	€ 128.690	€ 125.358	€ 3.332	
Personale tecnico	€ 3.320.181	€ 3.419.405	€ - 99.224	
Personale amministrativo	€ 1.857.534	€ 1.462.148	€ 395.386	
Accantonamenti	€ 3.919.555	€ 3.207.734	€ 711.821	
Irap	€ 1.746.759	€ 1.702.686	€ 44.073	
<b>TOTALE</b>	<b>€ 30.794.991</b>	<b>€ 28.887.478</b>	<b>€ 1.907.513</b>	<b>6,60%</b>
Altri costi del Personale	€ 2.003.370	€ 1.404.435	€ 598.935	
<b>TOTALE COMPLESS.</b>	<b>€ 32.798.361</b>	<b>€ 30.291.913</b>	<b>€ 2.506.448</b>	<b>8,27%</b>

Come si può evincere dalla precedente tabella, il costo del personale, inteso in senso lato e quindi comprensivo anche della voce Accantonamenti ed IRAP, riporta un incremento consistente, pari a € 2.506.448 che in termini percentuali rappresenta un più 8,27%.

Per una chiara comprensione di questo incremento è necessario scorporare dal costo totale, la voce "Altri Costi del Personale" che presenta dinamiche diverse rispetto agli altri conti del personale.

Escludendo dal totale la voce "Altri costi del Personale", lo scostamento si riduce a 1.908.000 € circa, imputabile per la cifra di circa 1.131.000 € all'aumento indotto dal rinnovo contrattuale del personale del comparto e delle code contrattuali della dirigenza, per circa € 425.000 al maggior ricorso all'istituto contrattuale (art. 55 del CCNL Dirigenza 8.06.2000) delle prestazioni aggiuntive. L'ulteriore incremento è invece giustificato da acquisizione di nuovo personale come desumibile dalla Tabella seguente che riporta il numero medio di unità del personale in servizio.

RUOLO	MEDIA 2004	MEDIA 2003	DELTA
Ruolo sanitario	391,42	382,41	+ 9,01
Ruolo professionale	3,00	3,00	0,0
Ruolo tecnico	146,75	157,75	-11,00
Ruolo amm.vo	69,16	53,17	+15,99
<b>TOTALE</b>	<b>610,33</b>	<b>596,33</b>	<b>+14,00</b>

Come si può notare il delta dei vari ruoli coincide con i maggiori incrementi sul pagato ( sanitario ed amministrativo) e al decremento sul ruolo tecnico.

L'incremento degli altri costi del personale è invece dettagliato nella successiva tabella:

VOCI	DELTA	NOTE
Personale dir.privato.	+69.800 €	Assunzione di nuovo dirigente
Personale comandato	+11.000 €	Det. N 59/2005
Personale religioso	+12.313 €	-----
Personale a contratto	+66.000 €	Risulta compensato da corrispondente ricavo
Personale obiettori di coscienza	- 2.015 €	-----
Personale borsista	+26.000 €	Risulta compensato da corrispondente ricavo
Indennità commiss. Varie	-1.900 €	-----
Aggiornamento profess.	+61.000 €	Per esaurimento fondo accantonamenti utili esercizi precedenti
Premi Assicurazione dip.	+9.800 €	-----
Altri costi del Personale :		
Rapporti profess.	+150.500 €	Principalmente infermieri prof.
Lavoro interinale	+191.600 €	Rapporto incentrato sull'intero anno nel mentre nel corso del 2003 aveva riguardato solo l'ultimo quadrimestre
Altre voci	+4.837 €	-----
<b>TOTALE</b>	<b>+ 598.935 €</b>	

**COSTI GENERALI ED ONERI DIVERSI DI GESTIONE**

(82.000 rispetto all'anno precedente al netto della voce IRAP)

Nell'ambito di questo raggruppamento si è registrato un decremento rispetto all'anno precedente sui mastri "Compensi agli organi direttivi" e "Compensi al collegio dei revisori" (-11.000 €), un dato sostanzialmente invariato sul mastro "Imposte e tasse", un incremento sul mastro "Spese generali e amministrative" (+115.000 €) ed un decremento sul mastro "Minusvalenze da alienazione ordinaria di immobili" (-22.500 €). Per quanto riguarda il mastro "Spese generali ed amministrative" presentano incrementi il conto "consulenze fiscali, tecniche ed amministrative" (+28.000 €) - costituito principalmente da incarichi di "esternalizzazione" di servizi necessari per raggiungere gli scopi dell'amministrazione mediante il supporto all'Ufficio Tecnico nonché di studio per la realizzazione della rete di Alleanza Contro il Cancro (costo fra l'altro coperto dallo specifico finanziamento - e il conto Premi di assicurazione" (+ 132.000 €) per effetto della nuova polizza assicurativa che baserà il premio sui costi del personale.

Decrementi si registrano sulle voci del mastro "Abbonamenti e riviste" (- € 42.000), "Pubblicità ed inserzioni" (- € 13.000), "Altre spese generali ed amministrative" (- € 5.000)

**AMMORTAMENTI**

Il valore complessivo degli ammortamenti a carico dell'esercizio 2004 attiene ad acquisizioni effettuate avvalendosi di contributi regionali, ministeriali, di Enti diversi quali AIRC e I.S.S., donazioni in conto capitale e utile di esercizio destinato in conto capitale (che non rientrano fra i ricavi del conto economico) per cui il valore dei relativi ammortamenti comporta la "sterilizzazione" attraverso l'iscrizione del medesimo valore alla voce "costi capitalizzati" tra i ricavi.

**VARIAZIONE DELLE RIMANENZE**

L'incremento delle rimanenze sanitarie (+568.782) è dovuto ai seguenti motivi:

- costituzione, rispetto al 31/12/2003, di una scorta minima di sicurezza;
- l'acquisto di un maggiore volume di farmaci a fine esercizio rispetto agli acquisti normali. La motivazione di tale operazione risiede nella possibilità di usufruire per alcuni farmaci (es. Gemcitabina) di un ulteriore sconto rispetto al normale prezzo di vendita. Considerato che l'Istituto è in regime di tesoreria unica e quindi non può trarre interessi attivi da maggiori giacenze di cassa l'operazione trova una sua giustificazione in quanto si traduce in minori costi per l'esercizio successivo.

Si rileva, inoltre, la creazione di un nuovo magazzino di reparto che presenta una giacenza finale pari ad Euro 101.826 €.

Le scorte di beni economici nel loro complesso risultano diminuite di circa 29.000 rispetto all'anno precedente e la loro dinamica è stata ampiamente esposta alla voce "acquisti beni non sanitari"

**ACCANTONAMENTI PER FONDI RISCHI**

Si è provveduto ad accantonare al Fondo per rischi su liti, arbitraggi e risarcimenti la somma di Euro 169.198 relativa al contenzioso in essere con le Aziende farmaceutiche relativo all'applicazione della riduzione del prezzo di vendita dei medicinali, disposta nella misura del 5% dall'art.3, comma 1 del D.L. n. 63/02, convertito nella L. n.112/02 successivamente rideterminata nella misura del 7% dell'art. 52, comma 11, della L. n.289/02. Detta riduzione si applica ai prodotti rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, ivi compresi i farmaci classificati in fascia H

**ONERI STRAORDINARI**

Sopravvenienze passive (€ 1.008.148)

Tra le sopravvenienze passive, analiticamente riportate alle tabelle I.16, merita di essere segnalata la sopravvenienza passiva di € 823.634 che deriva dai maggiori oneri per il rinnovo del contratto del personale del comparto e le code contrattuali dirigenti e quella di € 80.990 relativa alla nota d'accredito nei confronti dell'A.O.S.M.A per lo storno delle fatture 2001 e 2002 relative alle prestazioni di radioterapia.

### IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO

Iscritte secondo il principio di competenza accolgono per l'intero importo l'imposta corrente IRES a carico dell'esercizio.

L'imposta è stata determinata a norma dell'articolo 143 TUIR (così sostituito dall'art. 1, comma 1, del D.Lgs. 12.12.2003) sull'imponibile costituito dalla sommatoria dei redditi fondiari, di capitale, d'impresa e diversi imputabili all'Ente. L'aliquota IRES applicata è stata quella agevolata del 16,50% in applicazione dell'articolo 6 del DPR 601/73.

Si segnala in proposito tuttavia che l'Ente è in procinto di produrre all'Amministrazione finanziaria, contestualmente al prossimo versamento delle imposte, istanza di rimborso per la quota delle stesse riferita al reddito fondiario imputabile alle realtà immobiliari afferenti l'attività istituzionale, quote di imposte versata in via meramente cautelativa e della quale viene contestata la debenza.

### CONCLUSIONI

Il pareggio di Bilancio è frutto di una gestione che ha contraddistinto un anno durante il quale, si è concretizzato:

- il mantenimento (nonostante l'impossibilità ad effettuare le assunzioni a tempo indeterminato previste nel Piano Annuale per le limitazioni imposte dalla legge finanziaria) dell'impegno nei confronti dei pazienti regionali ed extraregionali che si sono rivolti al CRO. Nei confronti delle Aziende Sanitarie regionali, l'Istituto ha inoltre garantito la fornitura dei farmaci H, nonché a quelli per deospedalizzati per il 1° ciclo di cura;
- la conferma tendenziale dell'attività extraregionale;
- il contributo dell'Istituto alla riduzione delle liste di attesa mediante l'acquisto di prestazioni dal personale dirigente ai sensi dell'art. 55 del CCNL 8.6.2000 e dal comparto ai sensi della L. 1/2001 stante la suaccennata impossibilità ad acquisire il personale previsto nel programma annuale;
- il mantenimento della produzione scientifica che ha registrato un valore superiore alla media del triennio

Non si può non segnalare che qualora la Regione avesse garantito come previsto e approvato con deliberazione di G.R. 2150 del 05/08/2004 e n. 2696 del 14/10/2004 l'intero onere della quota TUC sulle prestazioni di ricovero erogate a pazienti extraregionali (quantificato in € 1.105.918) l'Istituto avrebbe realizzato un utile di € 571.871.

Conseguentemente, l'attività dell'Istituto non può che essere valutata positivamente.

## Stato di avanzamento degli interventi previsti a livello di struttura organizzativa, processi direzionali e operativi, risorse.

Nel 2004 la struttura organizzativa dell'Istituto approvata con deliberazione n. 107 del 12/4/2002 integrata con deliberazione 164 del 10/6/2002 è stata rimodulata mediante il trasferimento di alcune strutture semplici di Struttura operativa complessa e di incarichi professionali ad altra struttura complessa nonché a seguito della modifica della dotazione organica in applicazione a quanto previsto nel Programma Annuale 2004.

Nel corso del 2004 sono state inoltre attribuite le risorse umane dirigenziali alle Strutture operative semplici a valenza dipartimentale (B1 e B2).

Gli obiettivi aziendali collegati alla retribuzione di risultato e produttività sono stati definiti con delibera commissariale n. 264 del 21/10/2004 e con la medesimo atto è stato progettato il processo di incentivazione nei vari gradi di articolazione che ha visto coinvolta tutta l'organizzazione aziendale nelle sue varie aree.

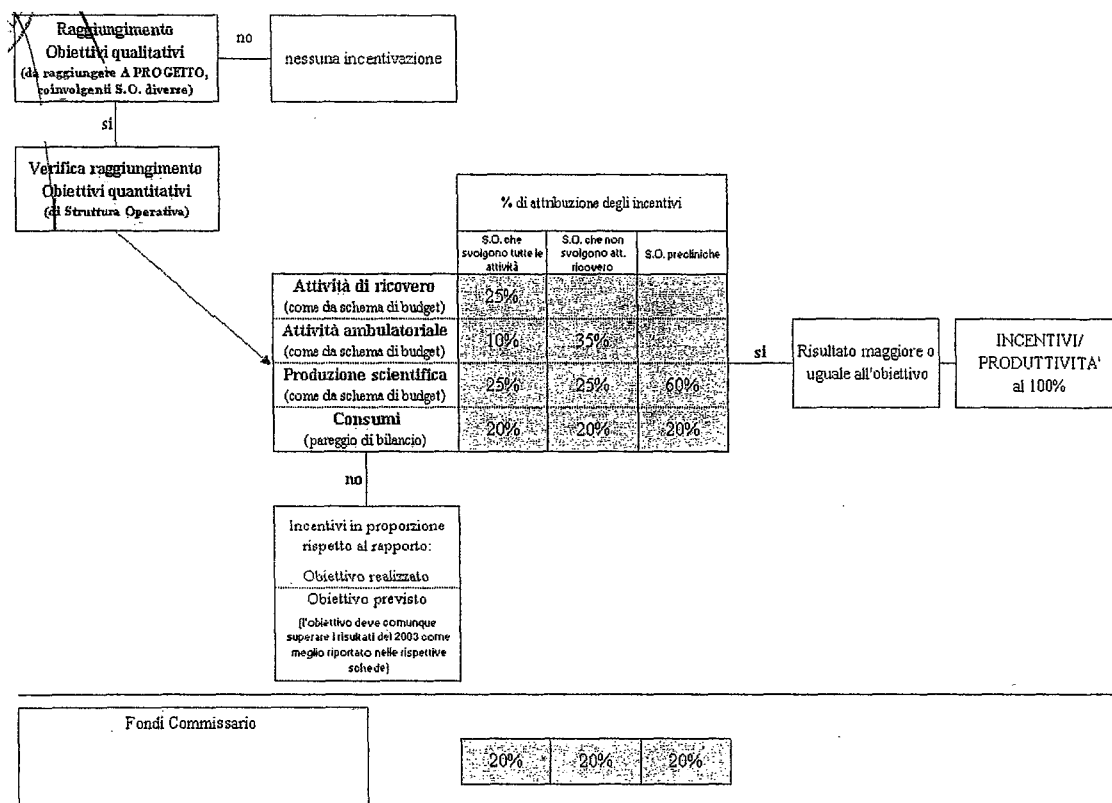
Il progetto del sistema incentivante era imperniato nell'individuazione combinata di obiettivi qualitativi e quantitativi:

- a) quelli di carattere qualitativo e si riferivano alle azioni previste nel programma annuale ed alle responsabilità organizzative; essi derivavano da quanto previsto nel programma annuale e/o nella deliberazione di Giunta Regionale n. 3529 del 14/11/2003 e n. 2150 del 5/8/2005;
- b) quelli di carattere quantitativo e si riferivano alla produzione/attività sanitaria e scientifica in termini di prestazioni/produzione scientifica; essi sono stati determinati considerando le potenzialità delle singole strutture, i tempi di attesa delle varie prestazioni e le risorse a disposizione di ogni struttura;
- c) l'obiettivo relativo all'utilizzo delle risorse è stato considerato un obiettivo aziendale e consisteva nel pareggio di bilancio tenendo comunque conto di quanto previsto nella deliberazione di G.R. n. 2150/2004 relativamente all'applicazione, della TUC (Tariffa Unica Convvenzionale) per i ricoveri extraregionali.

E' stato previsto, inoltre, che le strutture operative avrebbero acquisito il diritto alla corresponsione degli incentivi/produttività solo dopo aver realizzato gli obiettivi qualitativi all'uopo individuati correlati alla retribuzione di risultato/produttività, mentre gli obiettivi non legati alla retribuzione di risultato vengono utilizzati ai fini della valutazione dei dirigenti responsabili di struttura operativa.

Per quanto attiene agli obiettivi dell'area strategica (Direzione Scientifica, Sanitaria e Amministrativa) e direzionale di supporto (S.O. Controllo di Gestione e Dipartimento Amministrativo) questi sono ricondotti al mandato di tali aree, che consiste anche nel favorire condizioni operative idonee al raggiungimento degli obiettivi dei Centri di attività in quanto, nella logica della programmazione per Budget, il risultato atteso dall'area strategica dipende dal risultato atteso dall'area della produzione;

### Metodologia di attribuzione degli incentivi/produktività - Anno 2004



Per l'intero anno la S.O. C. Controllo di Gestione ha provveduto a produrre la necessaria reportistica atta a monitorare l'andamento dell'attività e dei consumi mediante la rilevazione delle seguenti variabili:

#### Attività di degenza

- Fatturato DRG distinto per tipologia di ricovero (ordinario e di Day Hospital) e fra Regionale ed extraregionale e rispetto agli obiettivi 2004.
- Numero dimessi

#### Attività Ambulatoriale

- Fatturato ambulatoriale distinto fra Regionale ed Extraregionale
- Numero prestazioni ambulatoriali

#### Attività Scientifica

#### Consumi

#### Personale

Dall'analisi dei dati relativi all'anno 2004 emerge quanto segue:

Dall'analisi dei succitati dati emerge quanto segue:

## A - ATTIVITÀ DI DEGENZA

### FATTURATO (RISPETTO AI VALORI FISSATI DALLA REGIONE E ALL'ANNO 2003)

**REGIONALE** A livello complessivo aziendale il fatturato dell'attività regionale registrato nell'anno 2004 evidenzia uno scostamento complessivo positivo rispetto ai valori definiti dall'A.R.S. di +€ 356.040, pari al +4,15%.

**EXTRAREGIONALE** Per quanto riguarda l'attività EXTRAREGIONALE, il confronto rispetto a quanto realizzato nell'anno 2003, evidenzia uno scostamento positivo del +19,18% pari a + € 2.606.821. Parte dello scostamento è dovuto all'aumento delle tariffe dal 2003 al 2004 (+ 5%) e infatti, un confronto del fatturato realizzato nei due anni a tariffe costanti (2003), dà come risultato un aumento del 13,51%.

Si rilevano inoltre ricavi per ricoveri di paganti in proprio e stranieri per € 341.060.

Si sono rilevate inoltre 50 schede di dimissione ospedaliera (SDO) consegnate in ritardo. La regola regionale sull'inserimento delle SDO prevede che le SDO non inserite nei termini (relative ai soli ricoveri regionali) "vengono, per ciascun mese dell'anno, recuperate nella misura dell'1% dei dimessi del mese considerato. Tali SDO vengono valorizzate alla tariffa media calcolata sulle stesse SDO non inserite nel mese considerato".

### CONFRONTO CON L'ANNO 2003 E ANALISI DATI PER STRUTTURE OPERATIVE DI DIPARTIMENTO

**NUMERO DIMESSI** A livello complessivo aziendale il numero di dimessi dell'anno 2004 confrontato con quelli dell'anno 2003 rileva uno scostamento positivo di + 956 con un incremento percentuale del 14,35%. In particolare si segnala un aumento sia dei dimessi in regime di DH (+ 408) e sia dei dimessi in regime ordinario (+548). Si segnala anche un aumento dei ricoveri sia regionali (+ 266) sia di quelli extraregionali (+690).

Tutte le strutture operative realizzano scostamenti positivi.

**FATTURATO** Il confronto del fatturato realizzato nel 2004 rispetto a quello registrato nel 2003 evidenzia uno scostamento positivo di + € 2.182.305, pari al 9,68%. Tutte le strutture operative, tranne la S.O.C. Oncologia Medica C, realizzano un maggior fatturato.

Confrontando il **fatturato regionale** dell'anno 2004 con quello rilevato del 2003 si evidenzia uno scostamento positivo di € 226.192 (+ 2,59%). Considerando che le tariffe sono uguali a quelle dell'anno precedente, il maggior fatturato è conseguenza di una maggiore attività realizzata nei confronti delle Aziende Sanitarie regionali (+266 ricoveri).

Lo scostamento del **fatturato extraregionale** (+1.956.112 pari al + 14,17%) rispetto a quello dell'anno 2003, è dovuto all'incremento dell'attività effettuata nei confronti di pazienti provenienti da fuori regione (+ 690 ricoveri).

L'analisi dei Punti Usa, realizzati dall'Istituto nel 2004 rispetto allo stesso periodo a quelli dell'anno 2003, fa rilevare un aumento sia di quelli realizzati per ricoveri Ordinari che quelli in regime di Day Hospital. Il valore rilevato per l'anno 2004 dimostra un aumento complessivo dei Punti Usa di + 1.045,85 pari al 15,14%.

B ~~37~~ ATTIVITÀ AMBULATORIALEFATTURATO (RISPETTO AI VALORI FISSATI DALLA REGIONE)

**REGIONALE** A livello complessivo aziendale il fatturato dell'attività regionale dell'anno 2004, escluse le prestazioni PET (considerate fuori Budget ai fini del finanziamento) evidenzia uno scostamento positivo per € 409.740 (pari al +9%) rispetto ai valori fissati dalla Regione nel Bilancio consolidato di cui alla nota dell'Agenzia Regionale della Sanità n. 417 del 28/1/2004. A tale fatturato va aggiunto quello che viene riconosciuto per l'Istituto per le prestazioni PET nell'importo corrispondente al differenziale fra il ricavo realizzato nel 2003 e nel 2004 (€ 977.128).

**EXTRAREGIONALE** Relativamente al fatturato dell'attività extraregionale (comprendente specialistica ambulatoriale, somministrazione dei farmaci antiretrovirali e H, nonché l'attività con la nuova apparecchiatura PET - iniziata il 2/9/2003) si registra uno scostamento positivo sia relativamente all'attività specialistica ambulatoriale che quella relativa alla PET, considerato che questo ultimo valore di attività è riconosciuto al 100% nell'importo che verrà effettivamente realizzato nel 2004.

CONFRONTO CON L'ANNO 2003

**NUMERO** Raffrontando il numero delle prestazioni effettuate nell'anno 2004 rispetto a quello realizzato nell'anno 2003 si rileva un aumento di 23.506 prestazioni pari al + 6,98%.

**FATTURATO** Raffrontando il fatturato dell'anno 2004 rispetto a quello del 2003 si rileva uno scostamento positivo di € 2.804.381 pari a 32,91% riconducibile in parte all'aumento delle tariffe extraregionali (+ 5%) e per il restante all'incremento e alla tipologia dell'attività. Il forte incremento è dovuto principalmente all'attività della S.O.C. Medicina Nucleare + € 1.874.516 (pari al + 255,31%) in conseguenza dell'attività PET e CT PET.

Si precisa che per la rilevazione del fatturato sono stati utilizzati i criteri di finanziamento previsti dalle linee guida regionali e precisamente che le tariffe regionali sono quelle del 2002 mentre quelle extraregionali hanno subito, a decorrere dal 1 gennaio 2003, un aumento del 3,5% e a decorrere dal 1 gennaio 2004 un ulteriore aumento del 5%.

PRESTAZIONI PET

L'attività con apparecchiatura PET è iniziata nel 4° trimestre 2003, ma dal mese di marzo 2004 è stata integrata con una apparecchiatura (TAC) che ha permesso di effettuare prestazioni di PET-CT ad alto livello qualitativo.

I volumi di attività al 31/12/2004 sono pari a:

Regionali: n. 882 per un fatturato di € 1.132.594,26;

Extraregionali: n. 764 per un fatturato di € 1.070.013,10.

C – CONSUMI

Nel 2004 si segnala un aumento di consumi di prodotti sanitari € +2.483.943 rispetto l'anno 2003



L'aumento è attribuibile principalmente ad un incremento di **prodotti farmaceutici** (+2.142.732), ad un aumento di consumi di **materiale diagnostico** (+167.369) e di **presidi chirurgici** (+154.463).

Per quanto riguarda la classe merceologica **prodotti farmaceutici**, le classi economiche che rilevano un maggior aumento dei consumi sono:

Descrizione classe economica	Δ Gen-Dic 2003/2004
1. farmaci per diagnostica umana	552.312
2. agenti antinfettivi	441.609
3. farmaci antitumorali	387.288
4. farmaci immunoterapici	347.443
5. farmaci ematologici	236.758
<b>Totale</b>	<b>1.965.411</b>

Le restanti classi economiche registrano un aumento complessivo di + € 177.321.

Nel corso del 2004 sono cambiate alcune modalità di imputazione degli scarichi di magazzino che rendono i dati dei due anni non confrontabili fra loro a livello di centro di destinazione. (Ad esempio i farmaci antiretrovirali, che nell'anno 2003 venivano imputati nel centro di attività "Oncologia Medica A", nel corso del 2004 sono registrati nel centro di costo "Farmaci H"). L'analisi delle variazioni va pertanto effettuata a livello aziendale piuttosto che a livello di struttura operativa/dipartimento.

Relativamente alla rilevazione tramite procedura SIASA della "somministrazione farmaci antiretrovirali ed H" riferentesi a farmaci somministrati in forma ambulatoriale (per cui a pazienti non ricoverati) si rileva uno scostamento di + € 197.910,07 pari al + 22,68% per somministrazioni extraregionali ed uno scostamento di + € 369.283,47 pari al 25,99% per somministrazioni regionali.

Per quanto riguarda la classe merceologica "**materiale diagnostico**" si registra un maggior utilizzo di fondi finalizzati rispetto all'analogo periodo dell'anno precedente (+278.221,51) e una diminuzione dei consumi su fondi istituzionali. L'aumento complessivo è pari a € 167.369.

Infine relativamente al consumo di **presidi**, si rileva un incremento considerevole (+154.463). L'aumento è da attribuirsi principalmente al dipartimento chirurgico ed al dipartimento di diagnostica di laboratorio e per immagini ed è riferito alle classi economiche "materiale per suture", "materiale per interventi-altro" e "altro materiale sanitario".

Si precisa inoltre che i presidi rappresentano materiale di transito e di conseguenza il dato rilevato può rappresentare rimanenza di reparto.

Si allega una analisi sul consumo di prodotti sanitari al 31/12/2004.

#### **D. PRODUZIONE SCIENTIFICA**

La produzione scientifica rilevata nel 2004 e confrontata con quella relativa all'anno 2003 e con la media di pubblicazioni e di impact factor del triennio precedente (2001-2003) rileva i seguenti risultati:

	ANNO 2003	MEDIA DEL TRIENNIO PRECEDENTE	ANNO 2004	DIFFERENZA (RISPETTO ALLA MEDIA DEL TRIENNIO)
Pubblicazioni	146	130	155	25
Impact Factor	628,018	513,364	583,489	70,125

Dai dati riportati si rileva che l'Istituto, nel complesso, ha realizzato in termini di numero di pubblicazioni un risultato maggiore rispetto a quello realizzato nel 2003, mentre rispetto alla media del triennio 2001-2003 (che costituisce la variabile di confronto per il raggiungimento degli obiettivi di budget) i valori sono, sia in termini numerici che di Impact Factor, maggiori alla media.

#### E. PERSONALE AL 31/12/2004

Il confronto fra il personale assegnato (costituito da personale di ruolo, incaricato, supplente e straordinario) al 31/12/2004 e quello previsto nella in dotazione organica è rappresentato nella tabella seguente:

Dotazione organica	Personale in servizio	Personale assente	Personale ad orario pieno	Forza lavoro
704	642	18	547	602,07

Per sopperire alla carenza di personale l'Istituto ha posto in essere, già dall'anno 2003, dei contratti-incarichi con personale esterno di differenti profili professionali. Tali incarichi sono stati attribuiti anche nel corso del 2004 e hanno riguardato le seguenti figure professionali:

- Infermieri professionali
- incarichi a specialisti vari: medici dermatologi, odontostomatologo, chirurgo, ginecologo, ortopedico;
- Cooperative per servizio infermieristico
- Contratto di lavoro temporaneo interinale per Assistenti/Collaboratori Amministrativi e O.S.S.

Parte dei succitati incarichi si sono conclusi entro il 31/12/2004 a seguito dell'espletamento di concorsi pubblici ed assunzione del personale mancante.

Sono state inoltre acquisite, per far fronte alla carenza di personale, prestazioni aggiuntive ai sensi della L. 1/2002 e successive modificazioni ed integrazioni ed dell'art. 55 del C.C.N.L. 8/6/2000 della dirigenza per complessive ore 15.009 nei confronti di medici di Anestesia, medici, tecnici e infermieri di Radioterapia, medici e tecnici Radiologia, dirigenti fisici, medici e tecnici di Medicina Nucleare, personale infermieristico del Dipartimento Chirurgico

Per quanto riguarda l'attività di ricerca corrente e finalizzata, l'Istituto ha istituito nell'anno 2004 **n. 56 borse di studio (per un F.T.E di 38,08 unità)** e ha stipulato **n. 40 contratti di ricerca** di diversa tipologia (**per un F.T.E. di 17,68 unità**).

**Fatturato DRG - Confronto con i tetti fissati dalla Regione**  
**Periodo di riferimento: Gennaio-Dicembre 2004**

**attività regionale**

Le tariffe relative all'attività regionale sono invariate rispetto al 2003 e si basano sul tariffario del 2002.

Azienda di provenienza	Fatturato Anno 2004 (A)	Totale Anno 2003	Valori definiti dall'ARS (B)	Scostamento rispetto ai valori definiti dall'ARS (A - B)
<i>* Escluse le SDO non inserite nei termini, vedi dettaglio nel report dedicato</i>				
A.S.S. 1	887.886	989.212	993.000	-105.114
A.S.S. 2	814.531	752.952	668.148	146.383
A.S.S. 3	156.958	155.293	137.731	19.227
A.S.S. 4	1.353.103	1.103.519	1.030.000	323.103
A.S.S. 5	607.814	615.821	646.866	-39.052
A.S.S. 6	5.111.494	4.712.801	5.100.000	11.494
<b>TOTALE COMPLESSIVO REGIONE</b>	<b>8.931.785</b>	<b>8.329.597</b>	<b>8.575.745</b>	<b>356.040</b>
				4,15 %

Rilevazione DRG n. 481 come previsto dalle Linee per la Gestione 2003-2004

	dic-04	Anno 2003
A.S.S. 4	195.653	
A.S.S. 6	469.568	352.176
<b>Totale</b>	<b>665.221</b>	<b>352.176</b>

N.B.: SDO inserite in ritardo - vedi report seguente

**Fatturato DRG - Confronto con i tetti fissati dalla Regione**  
 Periodo di riferimento: Gennaio-Dicembre 2004

**attività extraregionale**

Si precisa che la D.G.R. n.951/2004 stabilisce l'applicazione della tariffa unica convenzionale (T.U.C.) per i ricoveri extraregionali ma che essa non è ancora disponibile nel programma di estrazione dati di ricovero-dimessi (SID).

Fatturato extraregionale	TARIFFA 2004	Totale extrareg. Anno 2003	Scostamento	%
<b>Totale extraregionale *</b>	16.195.659	13.588.838	2.606.821	19,18

Fatturato extraregionale	Attività 2004 a tariffa 2003	Totale extrareg. Anno 2003	Scostamento	%
<b>Totale extraregionale *</b>	15.424.437	13.588.838	1.835.599	13,51

di cui SDO consegnate in ritardo (n. 32) € 63.733  
 (\*) compresi i solventi in proprio (n. 5 per € 11.277)

STRANIERI periodo: Gennaio-Dicembre 2004	stranieri conv. SSN		solvente in proprio		a carico SSN	
	I	D	YU	AL		
						AL 54.399
						BR 49.700
						E 86.111
						CZM 8.702
						HR 16.747
						PE 3.720
						R 2.403
						RSM 14.250
						I 22.258
						WAN 8.651
						UCR 3.114
	<b>Totale STRANIERI</b>				<b>341.060</b>	di cui € 92.864 per SDO inserite in ritardo

## DRG - Verifica inserimento entro i termini delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)

Periodo di riferimento: Gennaio-Dicembre 2004

Provenienza	giu-04		dic-04		Variazione	
	numero	fatturato	numero	fatturato	numero	fatturato
A.S.S. 1	2	3.267,71	2	3.267,71	0	-
A.S.S. 2	1	2.287,40	2	2.614,17	1	finanziata al 100% per applicazione regola regionale
A.S.S. 3	1	326,77	1	326,77	0	-
A.S.S. 4	1	2.287,40	1	2.287,40	0	-
A.S.S. 5	1	326,77	1	326,77	0	-
A.S.S. 6	6	9.058,25	8	11.999,19	2	finanziata al 100% per applicazione regola regionale
Extraregione	25	65.511,00	31	80.965,00		Il criterio di finanziamento delle SDO inserite in ritardo viene applicato solo ai ricoveri del Friuli Venezia Giulia
Stranieri	4	28.509,00	4	28.509,00		
<b>Totale regionale</b>	<b>41</b>	<b>111.574,30</b>	<b>50</b>	<b>130.296,01</b>	<b>0</b>	

N.B. non sono considerate le SDO non inserite nei termini riferite ai ricoveri con tipo di assistenza "Solventi in proprio"

**REGOLA** per il riconoscimento delle SDO REGIONALI non inserite nei termini

Per ciascun mese dell'anno vengono recuperate le SDO non inserite nei termini nella misura dell'1% dei dimessi del mese considerato. Tali SDO vengono valorizzate alla tariffa media calcolata sulle stesse SDO non inserite nel mese considerato.

## Numero dimessi

Periodo: Gennaio-Dicembre

### Totale Istituto

	Anno 2003				Anno 2004				Variazioni			
	provenienza		provenienza		provenienza		provenienza		numeriche		%	
	regione	extra	regione	extra	regione	extra	regione	extra	totale	extra	totale	extra
Tipologia Ordinari	1.736	2.317	1.785	2.816	4.601	49	499	2,82	548	21,54	13,52	
Day Hospital	1.347	1.264	1.564	1.455	3.019	217	191	16,11	408	15,11	15,63	
<b>Totale</b>	<b>3.083</b>	<b>3.581</b>	<b>3.349</b>	<b>4.271</b>	<b>7.620</b>	<b>266</b>	<b>690</b>	<b>8,63</b>	<b>956</b>	<b>19,27</b>	<b>14,35</b>	

### Dettaglio Strutture operative

Reparto	Anno 2003				Anno 2004				Scostamento	%	
	Per provenienza		Per tipologia		Per provenienza		Per tipologia				
	Regionali	Extraregion.	Ordinari	Day Hospital	Regionali	Extraregion.	Ordinari	Day Hospital			
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	47	57	14	90	104	111	14	189	203	99	95,19
S.O.C. Oncologia Chirurgica 1	741	692	1.046	387	1.433	852	1.053	554	1.607	174	12,14
S.O.C. Chirurgia Generale											
S.O.S. Oncologia Ginecologica	609	407	509	507	1.016	391	536	534	1.070	54	5,31
<b>Totale Dip.to Onc. Chirurgica</b>	<b>1.397</b>	<b>1.156</b>	<b>1.569</b>	<b>984</b>	<b>2.553</b>	<b>1.354</b>	<b>1.603</b>	<b>1.277</b>	<b>2.880</b>	<b>327</b>	<b>12,81</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	621	978	1.040	559	1.599	1.307	1.344	619	1.963	364	22,76
S.O.C. Oncologia Medica B	6	22	18	10	28	0	0	0	0	-28	
S.O.C. Oncologia Medica C	831	1.165	1.089	907	1.996	1.315	1.301	937	2.238	242	12,12
<b>Totale Dip.to Onc.Medica</b>	<b>1.458</b>	<b>2.165</b>	<b>2.147</b>	<b>1.476</b>	<b>3.623</b>	<b>2.622</b>	<b>2.645</b>	<b>1.556</b>	<b>4.201</b>	<b>578</b>	<b>15,95</b>
S.O.C. Oncologia Radioterapica Dipartimento di Terapia Radiante	228	260	337	151	488	295	353	186	539	51	10,45
<b>TOTALE GENERALE</b>	<b>3.083</b>	<b>3.581</b>	<b>4.053</b>	<b>2.611</b>	<b>6.664</b>	<b>4.271</b>	<b>4.601</b>	<b>3.019</b>	<b>7.620</b>	<b>956</b>	<b>14,35</b>

**Confronto FATTURATO a tariffe costanti rispetto all'anno 2003  
(senza applicazione T.U.C.)**

Periodo: Gennaio - Dicembre

Totali Istituto	Anno 2003				Anno 2004				Variazioni				
	provenienza		F.V.G.		provenienza		F.V.G.		numeriche		%		
	Regionali	Extra-region.	Ordinari	Day Hospital	Regionali	Extra-region.	Ordinari	Day Hospital	regione	extra	regione	extra	
Tipologia													
Ordinari	5.577.743	9.800.237	15.377.980	5.964.737	12.002.824	17.967.561	386.994	2.202.587	2.589.581	6,94	22,47	16,84	
Day Hospital	3.148.672	4.009.148	7.157.820	2.987.870	3.762.673	6.750.543	-160.802	-246.475	-407.277	-5,11	-6,15	-5,69	
Totale	8.726.415	13.809.385	22.535.800	8.952.607	15.765.497	24.718.104	226.192	1.956.112	2.182.304	2,59	14,17	9,68	

**Dettaglio Strutture operative**

Reperto	Anno 2003				Anno 2004				Totale 31/12/04	Scostamento %		
	Per provenienza		Per tipologia		Totale		Per provenienza				Per tipologia	
	Regionali	Extra-region.	Ordinari	Day Hospital	Regionali	Extra-region.	Ordinari	Day Hospital				
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	32.149	48.800	43.912	37.036	80.948	41.605	70.455	45.724	66.336	112.060	31.112	38,43
S.O.C. Oncologia Chirurgica 1	2.226.930	2.663.052	4.678.289	211.693	4.889.982	2.092.382	3.135.703	4.912.766	315.318	5.228.085	338.103	6,91
S.O.C. Chirurgia Generale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
S.O.S. Oncologia Ginecologica	1.378.274	1.386.392	1.962.933	801.734	2.764.667	1.522.705	1.394.369	2.096.957	820.117	2.917.074	152.407	5,51
Totale Dip.to Chirurgico	3.637.353	4.098.244	6.685.134	1.050.463	7.735.597	3.656.691	4.600.527	7.055.447	1.201.772	8.257.219	521.622	6,74
S.O.C. Oncologia Medica A	1.979.752	4.526.420	4.852.711	1.653.461	6.506.172	2.176.782	5.781.348	6.456.230	1.501.900	7.958.130	1.451.958	22,32
S.O.C. Oncologia Medica B	13.099	69.935	45.408	37.626	83.034	-	-	-	-	-	-83.034	-100,00
S.O.C. Oncologia Medica C	2.270.468	3.810.108	2.823.440	3.257.135	6.080.575	2.141.468	3.744.644	3.289.532	2.596.581	5.886.113	-194.462	-3,20
Totale Dip.to Medico	4.263.319	8.406.463	7.721.559	4.948.222	12.669.781	4.318.250	9.525.993	9.745.762	4.098.480	13.844.242	1.174.461	9,27
S.O.C. Oncologia Radioterapica Dip.to Terapia Radiante	825.744	1.304.678	971.287	1.159.135	2.130.422	977.666	1.638.978	1.166.352	1.450.292	2.616.644	486.222	22,82
<b>TOTALE GENERALE</b>	8.726.416	13.809.385	15.377.980	7.157.820	22.535.800	8.952.607	15.765.497	17.967.561	6.750.544	24.718.105	2.182.305	9,68

# Analisi dimessi per tipologia di ricovero

mesi di dimissioni: 01-12

Tipo ricovero	2000	2001	2002	2003	2004	var.
<b>DAY HOSPITAL</b>						
S.O.C. Anestesia e Rianimazione			49	90	189	99
S.O.C. Oncologia Chirurgica I	592	462	400	387	554	167
S.O.C. Oncologia Ginecologica	102	255	527	507	534	27
S.O.C. Oncologia Medica A	404	360	451	559	619	60
S.O.C. Oncologia Medica B	947	716	341	10		
S.O.C. Oncologia Medica C	564	590	655	907	937	30
S.O.C. Oncologia Radioterapica	96	70	99	151	186	35
<b>Totale dimessi DAY HOSPITAL</b>	<b>2.705</b>	<b>2.453</b>	<b>2.522</b>	<b>2.611</b>	<b>3.019</b>	<b>408</b>
						<b>15,63%</b>

## ORDINARIO

S.O.C. Anestesia e Rianimazione	36	33	44	22	30	8
S.O.C. Oncologia Chirurgica I	1.087	1.054	1.077	1.040	1.046	6
S.O.C. Oncologia Ginecologica	492	425	503	507	530	23
S.O.C. Oncologia Medica A	653	640	891	1.037	1.341	304
S.O.C. Oncologia Medica B	1.158	1.030	700	18		
S.O.C. Oncologia Medica C	219	299	484	1.093	1.308	215
S.O.C. Oncologia Radioterapica	457	437	360	336	346	10
<b>Totale dimessi ORDINARIO</b>	<b>4.102</b>	<b>3.918</b>	<b>4.059</b>	<b>4.053</b>	<b>4.601</b>	<b>548</b>
						<b>13,52%</b>
<b>Totale generale</b>	<b>6.807</b>	<b>6.371</b>	<b>6.581</b>	<b>6.664</b>	<b>7.620</b>	<b>956</b>
						<b>14,38%</b>



## Analisi dimessi per provenienza (regionali ed extra-regionali)

mesi di dimissioni: 01-12

Tipo ricovero		2000	2001	2002	2003	2004	var.
<b>Stranieri</b>							
S.O.C.	Anestesia e Rianimazione		1		1	2	1
S.O.C.	Oncologia Chirurgica I	4	4		2	12	10
S.O.C.	Oncologia Ginecologica	3	5	1	2	5	3
S.O.C.	Oncologia Medica A	8	3	6	15	24	9
S.O.C.	Oncologia Medica B	25	18	1			
S.O.C.	Oncologia Medica C	5	2		20	24	4
S.O.C.	Oncologia Radioterapica				4	15	11
<b>Totale dimessi Stranieri</b>		45	33	8	44	82	86,36%
<b>Regione</b>							
S.O.C.	Anestesia e Rianimazione	15	19	47	52	102	50
S.O.C.	Oncologia Chirurgica I	808	692	723	738	752	14
S.O.C.	Oncologia Ginecologica	244	339	618	608	676	68
S.O.C.	Oncologia Medica A	405	396	554	619	658	39
S.O.C.	Oncologia Medica B	588	502	325	6		
S.O.C.	Oncologia Medica C	374	406	498	831	923	92
S.O.C.	Oncologia Radioterapica	231	219	254	229	238	9
<b>Totale dimessi Regione</b>		2.665	2.573	3.019	3.083	3.349	8,63%
<b>Extra-Regione</b>							
S.O.C.	Anestesia e Rianimazione	21	13	46	59	115	56
S.O.C.	Oncologia Chirurgica I	867	820	754	687	836	149
S.O.C.	Oncologia Ginecologica	347	336	411	404	383	-21
S.O.C.	Oncologia Medica A	644	601	782	962	1.278	316
S.O.C.	Oncologia Medica B	1.492	1.226	715	22		
S.O.C.	Oncologia Medica C	404	481	641	1.149	1.298	149
S.O.C.	Oncologia Radioterapica	322	288	205	254	279	25
<b>Totale dimessi Extra-Regione</b>		4.097	3.765	3.554	3.537	4.189	652
<b>Totale generale</b>		6.807	6.371	6.581	6.664	7.620	956
							14,35%

**PUNTI USA**  
**Gennaio-Dicembre 2004**

Reparto	ANNO 2003		ANNO 2004		Sostanziale Tot. 2004 -for. 2003	%
	Ordinari	Day Hospital	Ordinari	Day Hospital		
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	42,61	32,22	74,83	78,56	79,30	105,97
S.O.C. Oncologia Chirurgica I	1.722,09	344,84	2.066,93	512,23	229,91	11,12
S.O.C. Chirurgia Generale						
S.O.S. Oncologia Ginecologica	750,34	310,73	1.061,07	334,49	58,58	5,52
<b>Totale Dip.to Chirurgico</b>	<b>2.515,04</b>	<b>687,79</b>	<b>3.202,83</b>	<b>925,28</b>	<b>367,79</b>	<b>11,48</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	1.490,92	345,86	1.836,78	369,49	522,80	28,46
S.O.C. Oncologia Medica B	12,56	6,50	19,06		-19,06	-100,00
S.O.C. Oncologia Medica C	801,17	503,85	1.305,02	487,63	128,29	9,83
<b>Totale Dip.to Medico</b>	<b>2.304,65</b>	<b>856,21</b>	<b>3.160,86</b>	<b>857,12</b>	<b>632,03</b>	<b>20,00</b>
S.O.C. Oncologia Radioterapica Dip.to Terapia Radiante	349,32	195,75	545,07	217,21	46,03	8,44
<b>Totale</b>	<b>5.169,01</b>	<b>1.739,75</b>	<b>6.908,76</b>	<b>1.999,61</b>	<b>1.045,85</b>	<b>15,14</b>

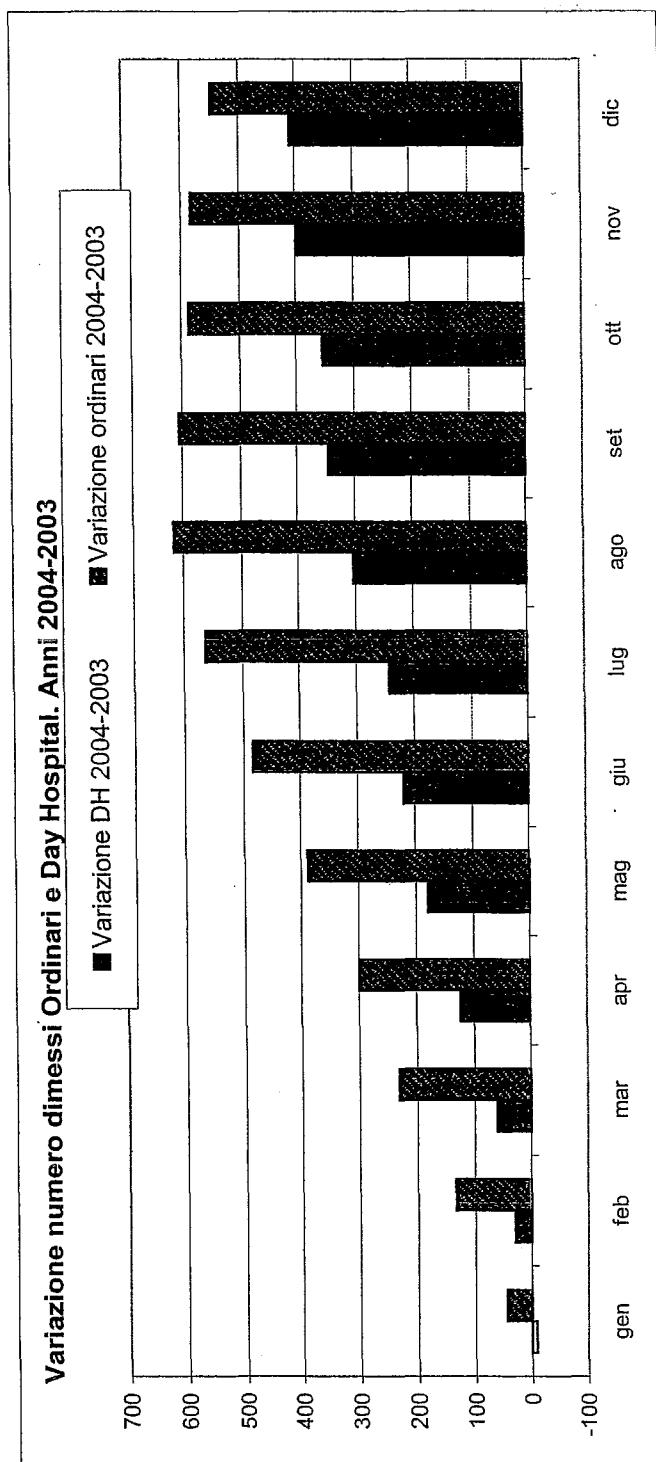
**PUNTI MEDI**

Reparto	nov-03		nov-04		Totale
	Ordinari	Day Hospital	Ordinari	Day Hospital	
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	3,04	0,36	5,40	0,42	5,81
S.O.C. Oncologia Chirurgica I	1,65	0,89	1,69	0,92	2,62
S.O.C. Chirurgia Generale					
S.O.S. Oncologia Ginecologica	1,47	0,61	1,46	0,63	2,09
<b>Totale Dip.to Chirurgico</b>	<b>1,60</b>	<b>0,70</b>	<b>1,65</b>	<b>0,72</b>	<b>2,37</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	1,43	0,62	1,48	0,60	2,08
S.O.C. Oncologia Medica B	0,70	0,65			
S.O.C. Oncologia Medica C	0,74	0,56	0,73	0,52	1,25
<b>Totale Dip.to Medico</b>	<b>1,07</b>	<b>0,58</b>	<b>1,11</b>	<b>0,55</b>	<b>1,66</b>
S.O.C. Oncologia Radioterapica Dip.to Terapia Radiante	1,04	1,30	1,06	1,17	2,23
<b>Totale</b>	<b>1,28</b>	<b>0,67</b>	<b>1,29</b>	<b>0,66</b>	<b>1,04</b>

### Andamento dimessi: confronto mensile anni 2004 e 2003

	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	tot
<b>Totale numero DH 2004</b>	131	227	244	251	234	230	216	218	268	224	225	551	<b>3.019</b>
Totale numero DH 2003	139	191	211	189	177	191	193	157	227	215	182	539	2.522
<b>Totale numero Ordinari 2004</b>	361	418	426	393	425	393	397	355	339	395	356	343	<b>4.601</b>
Totale numero Ordinari 2003	317	329	328	325	336	297	318	302	350	413	359	379	4.059

Variazione DH 2004-2003	-8	28	61	123	180	219	242	303	344	353	396	408	
Variazione ordinari 2004-2003	44	133	231	299	388	484	563	616	605	587	584	548	



## Prestazioni Ambulatoriali: Confronto con tetti fissati dalla regione Dicembre 2004

Azienda di provenienza	Fatturato (*) [comprensivo della PET]	Anno 2004 (tiene conto solo della PET anno 2003)	Valori indicati dall'ARS	Differenza	%
<b>Regione (importo abbattuto)</b>					
A.S.S. 1	463.171	281.180	254.000	27.180	11%
A.S.S. 2	258.992	189.353	140.894	48.459	34%
A.S.S. 3	56.841	51.645	53.271	-1.626	-3%
A.S.S. 4	555.359	408.451	495.000	-86.549	-17%
A.S.S. 5	250.573	209.335	173.492	35.843	21%
A.S.S. 6	4.404.453	3.872.294	3.485.862	386.432	11%
<b>Totale regionale</b>	<b>5.989.388</b>	<b>5.012.259</b>	<b>4.602.519</b>	<b>409.740</b>	<b>9%</b>
<b>Rimborso Pet extra tetto (***)</b> maggior ricavo rispetto al 2003	<b>ASS</b> <b>ARS</b>	<b>488.564</b> <b>488.564</b>			
<b>Totale proiezione regione</b>					
		5.989.388			
<b>Extra regione</b>					
prestazioni ambulatoriali e farmaci antiretrovirali (esclusa PET)	3.994.584	3.994.584	3.452.366	542.218	15,71%
PET (§)	1.070.013	1.067.396	1.067.396	1.067.396	100,00%
<b>Totale</b>	<b>5.064.597</b>	<b>5.061.980</b>	<b>3.452.366</b>	<b>1.609.614</b>	<b>46,62%</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>11.053.984</b>	<b>11.051.368</b>	<b>8.054.885</b>	<b>2.019.354</b>	<b>25%</b>

Nota ARS n. 3944 del 24/9/2004

(\*)

- Il dato di fatturato per le prestazioni regionali ed extra-regionali è al netto dell'importo del ticket  
- Il fatturato extra-regionale è comprensivo sia dell'attività di radioterapia erogata presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone sia dell'attività di somministrazione di farmaci antiretrovirali ed H.

(\*\*) La proiezione del fatturato regionale tiene conto della quota PET riconosciuta nell'anno 2003

(\*\*\*) DGR n. 1096 dd. 29/04/2004 - allegato 7: Integrazione alla programmazione del SSR per l'anno 2004 - Completamento regole di gestione 2004.

Sub a) tutte le prestazioni PET e CT-PET sono integralmente rimborsate dalle ASS al CRO e all'A.O. di Udine. Poiché trattasi di prestazioni in forte crescita rispetto al 2003, la Regione finanziaria, con l'accantonamento destinato alle spese sovraaccantonate il 50% del maggiore onere rispetto al 2003;

Sub c): vanno definiti - con specifica DGR - criteri e modalità di erogazione implementativa di medicinali di fascia H destinati a pazienti non ricoverati, con costi a carico delle ASS di residenza dell'utente e coerente criterio di finanziamento delle stesse.

(§) DGR n.2150 dd. 5/8/2004 - "Accordo sulla gestione del Servizio Sanitario regionale per l'anno 2004":

Mobilità extraregionale: "Al CRO di Aviano è consentito di iscrivere nell'anno 2004 i ricavi extraregionali prodotti dalla PET nel medesimo anno, trattandosi di attività significativa dal punto di vista economico e non presente nel 2003" (pag. 69). Verrà liquidata la differenza rispetto al ricavo PET dell'anno 2003 (€ 201.948)

Numero Prestazioni ambulatoriali dalla procedura di cassa  
Gennaio - Dicembre 2004

Reparto	2003			2004			Scostamento			%
	Prest. ambulatoriali regionali	Prest. extraregionali e di Altre Strutture	Totale Numero prestazioni	Prest. ambulatoriali regionali	Prest. extraregionali e di Altre Strutture	Totale Numero prestazioni	Regionale	Extraregionale	Totale	
	S.O.C. Anatomia Patologica	8.111	4.740	12.851	8.939	4.746	13.685	828	6	
S.O.C. Immunotrasfusionale e A.C.	126.570	20.003	146.573	136.702	25.124	161.826	10.132	5.121	15.253	9,43
S.O.C. Microbiologia, Immunologia, Virologia	17.360	4.195	21.555	19.440	4.686	24.126	2.080	491	2.571	10,86
S.O.C. Radiologia	14.692	5.743	20.435	15.458	6.153	21.611	766	410	1.176	5,44
S.O.S. Nucleo di ricerca in Ematologia	3.930	4.594	8.524	3.862	3.097	6.959	-68	-1.497	-1.565	-22,49
S.O.S. Immunostochimica diagn. e pat mol.										
S.O.S. Istocitopatologia diagn. e cit. screening										
S.O.S. Attività immunotrasf. alle dosi										
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>170.663</b>	<b>39.275</b>	<b>209.938</b>	<b>184.401</b>	<b>43.806</b>	<b>228.207</b>	<b>13.738</b>	<b>4.531</b>	<b>18.269</b>	<b>8,01</b>
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	543	462	1.005	540	419	959	-3	-43	-46	-4,80
S.O.C. Oncologia Chirurgica 1 <sup>a</sup>	2.860	2.760	5.620	2.875	2.548	5.423	15	-212	-197	-3,63
S.O.C. Chirurgia Generale										
S.O.C. Gastroenterologia										
S.O.S. Oncologia Ginecologica	3.391	2.475	5.866	4.108	2.495	6.603	717	20	737	11,16
S.O.S. Gastroenterologia oncologica	4.369	1.439	5.808	4.287	1.608	5.895	-82	169	87	1,48
S.O.S. Terapie Chirurgiche innovative										
S.O.S. Terapia del dolore e cure palliative										
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>11.163</b>	<b>7.136</b>	<b>18.299</b>	<b>11.810</b>	<b>7.070</b>	<b>18.880</b>	<b>647</b>	<b>-66</b>	<b>581</b>	<b>3,08</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	5.059	3.714	8.773	5.623	4.337	9.960	564	623	1.187	11,92
S.O.C. Oncologia Medica B	1.164	1.216	2.380	8	9	17	-1.156	-1.207	-2.363	
S.O.C. Oncologia Medica C	7.435	6.444	13.879	8.672	7.853	16.525	1.237	1.409	2.646	16,01
S.O.C. Cardiologia	5.325	895	6.220	5.593	1.055	7.648	1.268	160	1.428	18,67
S.O.S. N.R. Bioterapia dei tumori										
S.O.S. Terapia medica dei tumori gastroenterici..										
S.O.S. Terapie Precauzionali										
S.O.S. Ter. cell. e chemioterapia alte dosi emat.										
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>18.983</b>	<b>12.269</b>	<b>31.252</b>	<b>20.896</b>	<b>13.254</b>	<b>34.150</b>	<b>1.913</b>	<b>985</b>	<b>2.898</b>	<b>8,49</b>
S.O.C. Oncologia Radioterapica	40.916	24.993	65.909	40.303	26.138	66.441	-613	1.145	532	0,80
S.O.C. Medicina Nucleare	4.073	2.292	6.365	4.643	2.755	7.398	570	463	1.033	13,96
S.O.C. Fisica Sanitaria	1.752	1.246	2.998	1.810	1.312	3.122	58	66	124	3,97
S.O.S. Radioterapia Intraoperatoria										
S.O.S. Radioterapia Conformazionale										
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>46.741</b>	<b>28.531</b>	<b>75.272</b>	<b>46.756</b>	<b>30.205</b>	<b>76.961</b>	<b>15</b>	<b>1.674</b>	<b>1.689</b>	<b>2,19</b>
Altri	1.186	769	1.955	1.121	903	2.024	-65	134	69	3,41
<b>Totale</b>	<b>248.736</b>	<b>87.990</b>	<b>336.716</b>	<b>264.984</b>	<b>95.238</b>	<b>360.222</b>	<b>16.248</b>	<b>7.258</b>	<b>23.506</b>	<b>6,98</b>

6,53%      8,25%      6,98%

**Fatturato Prestazioni ambulatoriali dalla procedura di cassa  
Gennaio-Dicembre 2004**

Reparto	2003				2004				Scostamento		
	Prest. ambulatoriali regionali	Prest. extraregionali e di Altre Strutture	Totale Fatturato prestazioni	Totale Fatturato prestazioni	Prest. ambulatoriali regionali	Prest. extraregionali e di Altre Strutture	Totale Fatturato prestazioni	Regionale	Extraregionale	Totale	%
S.O.C. Anatomia Patologica	185.515	117.518	303.032	303.032	204.078	120.040	324.119	18.564	2.523	21.087	6,96
S.O.C. Immunotrasfusionale e A.C.	478.921	93.829	572.750	572.750	535.104	134.262	669.366	56.183	40.433	96.616	16,87
S.O.C. Microbiologia, Immunologia, Virologia	325.654	116.521	442.175	442.175	380.872	141.990	522.862	55.218	25.470	80.688	18,25
S.O.C. Radiologia	1.375.572	606.379	1.981.951	1.981.951	1.400.473	675.412	2.075.886	24.901	69.033	93.934	4,74
S.O.S. Nucleo di ricerca in Ematologia	96.028	121.509	217.537	217.537	93.810	79.407	173.217	-2.218	-42.102	-44.320	-20,37
S.O.S. Immunostochimica diagn. e pat. mol.											
S.O.S. Isotopologia diagn. e cit. screening											
S.O.S. Attività Immunotrasf. alte dosi											
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>2.461.689</b>	<b>1.055.756</b>	<b>3.517.445</b>	<b>3.517.445</b>	<b>2.614.337</b>	<b>1.151.112</b>	<b>3.765.450</b>	<b>152.648</b>	<b>95.357</b>	<b>248.005</b>	<b>6,59</b>
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	27.730	30.147	57.877	57.877	35.924	33.136	69.060	8.194	2.989	11.183	19,32
S.O.C. Oncologia Chirurgica 1^	58.437	59.202	117.639	117.639	59.259	58.384	117.643	822	-818	5	0,00
S.O.C. Chirurgia Generale											
S.O.C. Gastroenterologia	57.381	41.899	99.280	99.280	64.585	44.871	109.456	7.204	2.971	10.175	10,25
S.O.S. Oncologia Ginecologica	210.338	74.136	284.474	284.474	209.719	82.599	292.318	-619	8.463	7.844	2,76
S.O.S. Gastroenterologia oncologica											
S.O.S. Terapie Chirurgiche innovative											
S.O.S. Terapia del dolore e cure palliative											
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>353.886</b>	<b>205.384</b>	<b>559.270</b>	<b>559.270</b>	<b>369.488</b>	<b>218.990</b>	<b>588.477</b>	<b>15.602</b>	<b>13.805</b>	<b>29.207</b>	<b>4,96</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	168.205	137.760	305.965	305.965	216.751	182.479	399.230	48.546	44.718	93.264	30,48
S.O.C. Oncologia Medica B	42.446	44.096	86.541	86.541	159	1.545	1.704	-42.287	-42.550	-84.837	
S.O.C. Oncologia Medica C	221.863	213.332	435.215	435.215	285.570	296.244	581.815	63.688	82.912	146.600	33,68
S.O.C. Cardiologia	171.037	28.244	199.281	199.281	220.978	34.465	255.443	49.941	6.221	56.162	28,18
S.O.S. N.R. Bioimmunoterapia dei tumori											
S.O.S. Terapia medica dei tumori gastroenterici.											
S.O.S. Terapie Precauzionali											
S.O.S. Ter. cell. e chemio ad alte dosi in ematologia											
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>603.570</b>	<b>423.432</b>	<b>1.027.002</b>	<b>1.027.002</b>	<b>723.458</b>	<b>514.733</b>	<b>1.238.191</b>	<b>119.888</b>	<b>91.301</b>	<b>211.189</b>	<b>17,06</b>
S.O.C. Oncologia Radioterapica	1.533.410	965.750	2.519.160	2.519.160	1.727.745	1.198.367	2.926.112	194.334	212.617	406.952	16,15
S.O.C. Medicina Nucleare	386.940	347.260	734.200	734.200	1.391.757	1.216.959	2.608.716	1.004.817	869.899	1.874.516	255,31
S.O.C. Fisica Sanitaria	64.318	49.992	114.309	114.309	81.726	62.553	144.278	17.408	12.561	29.969	26,22
S.O.S. Radioterapia intraoperatoria											
S.O.S. Radioterapia Conformazionale											
<b>Tot. Dipartimento</b>	<b>1.984.668</b>	<b>1.383.002</b>	<b>3.367.670</b>	<b>3.367.670</b>	<b>3.201.227</b>	<b>2.477.879</b>	<b>5.679.106</b>	<b>1.216.559</b>	<b>1.094.877</b>	<b>2.311.437</b>	<b>40,70</b>
Affr.	30.526	19.182	49.708	49.708	30.017	24.233	54.250	-509	5.051	4.542	9,14
<b>Totale</b>	<b>5.434.338</b>	<b>3.086.756</b>	<b>8.521.094</b>	<b>8.521.094</b>	<b>6.938.527</b>	<b>4.388.947</b>	<b>11.325.474</b>	<b>1.504.189</b>	<b>1.300.191</b>	<b>2.804.381</b>	<b>32,91</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
			<b>27,68%</b>	<b>42,12%</b>	<b>27,68%</b>	<b>42,12%</b>	<b>32,91%</b>				

N.B.

1. Si precisa che le tariffe regionali sono quelle dell'anno 2002.

2. Le tariffe extraregionali sono aumentate, rispetto alle tariffe 2002, del 3,5% dal 1 gennaio 2003 e del 5% dal 1 gennaio 2004.

Fonte dati: G2

**Prestazioni PET e CT PET - dati rilevati dal 01/01/2004 al 31/12/2004 da SIASA**

Codice	Descrizione	Territa anno 2002		ASS 1		ASS 2		ASS 3		ASS 4		ASS 5		ASS 6		Totale regione		Extramargine		TOTALE		
		q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	q.tà	finanziato	
92.0911	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. (Non idonea alla diagnosi PET. Non stimolo)	1491,98																				
92.11.8	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. CEREIBRALE	1203,96																				
92.18.6	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) (include: estrinseca)	1477,80	1.477,80	1	1.477,80																	
92.18.61	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. GLOBALE (include: estrinseca)	1612,60	3.225,20	2	3.225,20																	
92.19.7	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) (Non idonea alla diagnosi PET)	1182,20	24.826,20	5	5.911,00	2	2.364,40	17	20.061,40	4	4.728,80	45	52.983,00	76	97.572,80	170	208.447,60					
92.1971	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) (include: qualitativo)	1086,91																				
92.1972	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) (include: qualitativo)	1182,20																				
92.19.8	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. CORPOREA (Non idonea alla diagnosi PET. Non stimolo)	1290,10	180.506,00	54	69.629,40	7	9.030,70	113	145.601,30	29	37.412,90	419	539.939,90	657	920.502,00	1.419	1.902.622,20					
92.19.81	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. (include: qualitativo)	1203,96																				
92.19.82	TONOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSTRIONI (PET) CON CORRELAZIONE TAC. (include: qualitativo)	1372,50																				
<b>Totale</b>		164	210.035,20	60	77.018,20	9	11.395,10	134	171.704,46	37	48.322,50	478	614.118,80	764	1.070.013,10	1.646	2.202.607,36					

ASS	Riconosciuto anno 2003 rientrante nel tetto		= 50% eccedenza anno 2003		= 50% eccedenza anno 2003		Totale pet 2004		
	q.tà	importo	q.tà	importo	q.tà	importo	q.tà	importo	
ASS	23	28.044,00	6	7.380,00	5	6.199,00	20	24.797,00	
ARS		90.995,60		34.819,10		2.598,05		73.453,73	
		90.995,60		34.819,10		2.598,05		73.453,73	
		210.035,20		77.018,20		11.395,10		171.704,46	
<b>Totale</b>		23	126.075,40	11	46.815,15	10	42.446,78	30	118.652,95

## Dati di consumo CRO (fondi istituzionali - fondi finalizzati)

## Centro di Riferimento Oncologico

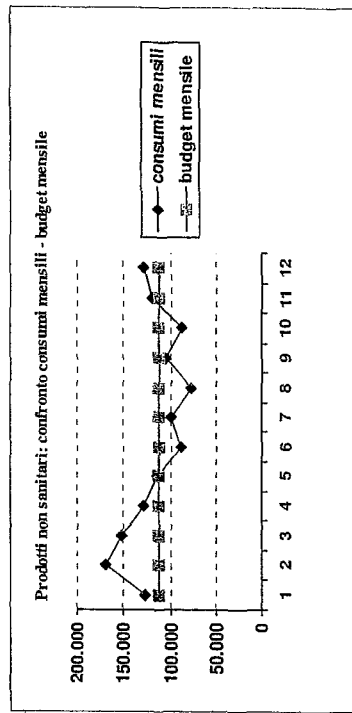
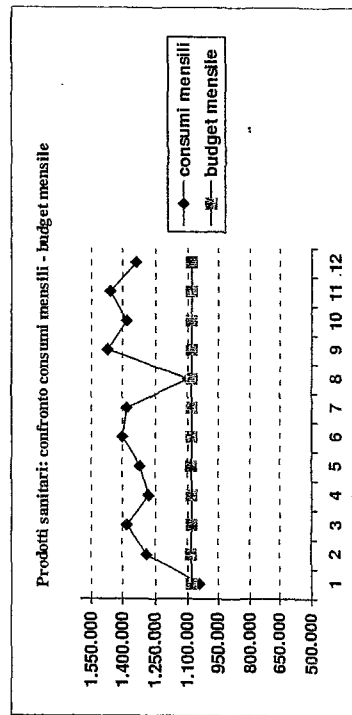
Classe Merceologica	anno 2003		mesi		Proiezione 2004	Variazione (mesi:01-12 2003-2004)	Var % 2003-2004
	01-12	2003	01-12	2004			
<b>A00 prodotti sanitari</b>							
010 PRODOTTI FARMACEUTICI	9.345.074,17	9.345.074,17	11.487.806,47	11.487.806,47	11.487.806,47	2.142.732,30	22,93%
030 MATERIALI DIAGNOSTICI	2.602.918,52	2.602.918,52	2.770.287,40	2.770.287,40	2.770.287,40	167.368,88	6,43%
040 PRESIDI MEDICO-CHIRURGICI E MATERIALE SANITARIO	1.346.683,85	1.346.683,85	1.501.146,96	1.501.146,96	1.501.146,96	154.463,11	11,47%
050 MATERIALI PROTESICI E MATERIALI PER EMO-DIALISI	75.496,79	75.496,79	94.875,96	94.875,96	94.875,96	19.379,17	25,67%
totale classe merceologica	13.370.173,33	13.370.173,33	15.854.116,79	15.854.116,79	15.854.116,79	2.483.943,46	18,58%
<b>A05 prodotti non sanitari</b>							
010 PRODOTTI ALIMENTARI	169.600,31	169.600,31	229.214,18	229.214,18	229.214,18	59.613,87	35,15%
020 MATERIALI DI GUARDAROBBA, PULIZIA E CONVIVENZA	371.353,05	371.353,05	408.778,74	408.778,74	408.778,74	37.425,69	10,08%
030 COMBUSTIBILI	613.197,85	613.197,85	557.470,77	557.470,77	557.470,77	-55.727,08	-9,09%
040 CARBURANTE E LUBRIFICANTI	7.892,74	7.892,74	9.388,46	9.388,46	9.388,46	1.495,72	18,95%
050 CANCELLERIA E STAMPATI	110.631,03	110.631,03	110.860,89	110.860,89	110.860,89	229,86	0,21%
060 MATERIALE PER L'INFORMATICA	57.670,93	57.670,93	56.653,18	56.653,18	56.653,18	-1.017,75	-1,76%
070 MATERIALE DIDATTICO, AUDIOVISIVO E FOTOGRAFICO	3.759,97	3.759,97	3.389,25	3.389,25	3.389,25	-370,72	-9,86%
090 ALTRI PRODOTTI NON SANITARI	29.098,79	29.098,79	24.174,72	24.174,72	24.174,72	-4.924,07	-16,92%
totale classe merceologica	1.363.204,67	1.363.204,67	1.399.930,19	1.399.930,19	1.399.930,19	36.725,52	2,69%
<b>Totale generale</b>	<b>14.733.378,00</b>	<b>14.733.378,00</b>	<b>17.254.046,98</b>	<b>17.254.046,98</b>	<b>17.254.046,98</b>	<b>2.520.668,98</b>	<b>17,11%</b>



sono inclusi i consumi su fondi finalizzati

**Andamento consumi prodotti sanitari e non sanitari rispetto al budget assegnato - anno di riferimento: 2004**

DESCRIZIONE CLASSE MERCEOLOGICA	gen	feb	mar	apr	mag	giu	lug	ago	set	ott	nov	dic	tot	Proiezione	Preventivo 2004	var %
<b>PRODOTTI SANITARI</b>																
prodotti farmaceutici	773.883	906.043	916.211	899.616	928.136	1.022.668	1.023.659	885.841	1.062.413	1.047.232	1.057.168	964.938	11.487.806		9.235.834	24,38%
materiali diagnostici	162.531	221.686	299.499	260.776	242.757	188.048	247.157	149.077	220.451	243.328	255.639	279.339	2.770.287		2.290.500	20,95%
presidi medico-chirurgici e materiale sanitario	101.840	159.289	157.081	112.800	137.550	181.598	106.567	57.837	179.657	85.325	142.318	79.265	1.501.147		1.270.000	18,20%
materiali protesici e materiali per emodialisi	1.036.253	1.287.018	1.390.192	1.277.768	1.320.000	1.398.484	1.384.789	1.099.903	1.467.874	1.384.275	1.461.168	1.444.303	15.854.117		11.650	-15,09%
<b>totale PRODOTTI SANITARI</b>																22,82%
<b>PRODOTTI NON SANITARI</b>																
prodotti alimentari	8.422	27.749	22.433	19.922	19.754	20.689	19.205	16.739	20.650	16.601	19.050	18.000	229.214		177.625	29,04%
materiali di guardatoia, pulizia e convivenza	35.376	41.920	31.612	43.552	32.892	28.090	39.961	21.281	42.439	28.332	31.972	31.445	408.873		450.000	-9,14%
combustibili	71.325	85.603	73.577	41.951	42.666	24.230	18.137	26.412	26.855	29.547	53.958	63.208	557.471		485.000	14,94%
carburanti e lubrificanti			976	371	993	1.054	1.610	772	584	576	608	1.845	9.388		10.150	-7,50%
cancelleria e stampati	7.997	6.734	13.737	9.758	11.145	9.197	12.535	6.879	9.050	7.312	8.502	8.014	110.861		111.650	-0,71%
materiale per l'informatica	3.583	5.142	4.944	7.059	5.130	5.205	3.036	3.997	3.467	4.701	4.947	5.442	56.653		61.538	-7,94%
materiale didattico, audiovisivo e fotografico	166	274	402	443	321	388	176	176	297	170	357	221	3.389		2.725	24,38%
altri prodotti non sanitari	529	2.241	4.087	6.001	549	396	4.705	1.366	2.270	291	345	1.396	24.175		44.737	-45,96%
<b>totale PRODOTTI NON SANITARI</b>	127.398	169.664	151.767	129.056	113.451	89.250	99.364	77.620	105.612	87.529	119.739	129.573	1.400.024		1.343.425	4,21%
<b>totale CRO</b>	1.165.651	1.456.682	1.541.960	1.406.825	1.433.541	1.487.734	1.484.153	1.177.523	1.573.487	1.471.804	1.580.907	1.473.876	17.254.141		14.251.409	21,07%



# Analisi consumi prodotti farmaceutici

DESCRIZIONE CLASSE ECONOMALE	mesi					Variazioni	
	01-12 1999	01-12 2000	01-12 2001	01-12 2002	01-12 2003	01-12 2004	Var. %
FARMACI PER DIAGNOSTICA UMANA	240.832,92	277.942,79	277.949,49	291.653,96	519.549,61	1.071.861,54	552.311,93 106,31%
AGENTI ANTINFETTIVI	2.346.095,03	2.265.526,78	2.210.328,62	2.569.781,43	2.061.128,03	2.502.737,28	441.609,25 21,43%
ANTIBLASTICI	2.616.488,52	3.456.816,58	3.991.331,64	4.673.358,36	5.401.579,76	5.788.868,09	387.288,33 7,17%
IMMUNOTERAPICI	120.988,49	226.588,02	136.699,50	69.581,58	66.783,84	414.226,37	347.442,53 520,25%
EMATOLOGICI	68.555,97	102.874,55	251.096,67	211.731,96	362.133,03	598.891,36	236.758,33 65,38%
FARMACI O EMODERIVATI - ALTRI	189.824,10	185.524,71	257.751,07	297.192,56	373.146,13	498.998,34	125.852,21 33,73%
PREPARATI ORMONALI	40.295,36	58.621,15	56.506,50	50.747,65	52.432,42	69.957,04	17.524,62 33,42%
FARMACI DELLA COAGULAZIONE	17.145,97	20.561,18	17.163,48	21.437,18	21.041,35	31.689,46	10.648,11 50,61%
ANESTETICI GENERALI	24.751,57	38.523,23	42.942,63	51.890,18	33.759,78	42.951,23	9.191,45 27,23%
FARMACI GASTROINTESTINALI	209.520,70	246.675,13	186.699,77	179.253,69	150.203,66	158.453,58	8.249,92 5,49%
METABOLICI	146.766,22	154.881,72	150.580,86	167.271,72	158.925,45	164.190,11	5.264,66 3,31%
ANTIDOTI	8.080,59	7.054,68	6.939,05	7.834,04	7.749,62	10.980,67	3.231,05 41,69%
PSICOFARMACI	9.861,26	11.320,44	16.632,17	15.427,42	6.556,89	8.808,05	2.251,16 34,33%
ANALGESICI, ANTIPIRETICI ED ANTINFIAMMATO	28.069,21	24.605,19	18.731,15	16.725,18	16.728,66	18.752,24	2.023,58 12,10%
SIERI E VACCINI	1.992,33	1.539,64	1.277,02	1.103,30	901,47	1.933,14	1.031,67 114,44%
ANESTETICI LOCALI	30.932,03	36.102,65	26.455,31	19.557,77	20.387,64	21.344,27	956,63 4,69%
ANTISTAMINICI PER USO SISTEMICO	1.616,54	1.506,44	1.555,34	2.668,43	2.833,19	3.736,26	903,07 31,87%
PRODOTTI PER NUTRIZIONE ENTERALE	4.351,59	3.497,44	3.072,63	3.007,74	2.418,94	2.783,86	364,92 15,09%
SPASMOLITICI	1.022,66	1.184,94	1.132,52	995,80	1.272,53	1.383,50	110,97 8,72%
ALTRE VITAMINE	16.209,57	11.845,44	8.390,37	7.667,60	3.797,54	3.821,94	24,40 0,64%
FARMACI PER USO TOPICO	25.329,92	24.900,47	24.911,34	30.669,22	27.998,56	27.362,98	-635,58 -2,27%
MIORLASSANTI	8.225,73	10.090,90	9.323,23	13.678,79	11.661,62	10.965,75	-695,87 -5,97%
FARMACI DELLA RESPIRAZIONE	4.590,60	3.661,01	3.077,62	2.013,45	2.163,80	1.395,50	-768,30 -35,51%
FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO	1.062,17	961,20	3.508,61	3.602,20	2.631,78	1.739,80	-891,98 -33,89%
CARDIOVASCOLARI	19.443,72	12.289,25	11.009,36	10.643,60	12.394,33	10.547,91	-1.846,42 -14,90%
ANTIGOTTOSI ED UREMICI	30.907,31	12.051,18	14.528,28	16.827,93	24.894,54	19.426,20	-5.468,34 -21,97%
PRODOTTI FARMACEUTICI ED EMODERIVATI VA	80,13						
<b>totale</b>	<b>6.213.040,21</b>	<b>7.197.146,71</b>	<b>7.729.594,23</b>	<b>8.736.322,74</b>	<b>9.345.074,17</b>	<b>11.487.806,47</b>	<b>2.142.732,30 22,93%</b>

#### ANALISI CONSUMI PRODOTTI SANITARI AL 31/12/2004

Nel 2004 si segnala un aumento di consumi di prodotti sanitari € +2.483.943 rispetto all'anno 2003

L'aumento è attribuibile principalmente ad un incremento di **prodotti farmaceutici** (+2.142.732), ad un aumento di consumi di **materiale diagnostico** (+167.369) e di **presidi chirurgici** (+154.463).

E' preferibile procedere ad un'analisi delle variazioni a livello aziendale piuttosto che a livello di struttura operativa/dipartimento. Infatti nel corso del 2004 sono cambiate alcune modalità di imputazione degli scarichi di magazzino che rendono i dati dei due anni non confrontabili fra loro a livello di centro di destinazione. (Ad esempio i farmaci antiretrovirali, che nell'anno 2003 venivano imputati nel centro di attività "Oncologia Medica A", nel corso del 2004 sono registrati nel centro di costo "Farmaci H").

Per quanto riguarda la classe merceologica **prodotti farmaceutici**, le classi economiche che rilevano un maggior aumento dei consumi sono:

Descrizione classe economica	Δ Gen-Dic 2003/2004
1. farmaci per diagnostica umana	552.312
2. agenti antinfettivi	441.609
3. farmaci antiblastici	387.288
4. farmaci immunoterapici	347.443
5. farmaci ematologici	236.758
<b>Totale</b>	<b>1.965.411</b>

Le restanti classi economiche registrano un aumento complessivo di + € 177.321.

L'analisi che segue considera le variazioni a livello di singolo prodotto maggiori di € 10.000 e minori di € - 10.000.

#### 1) Farmaci per la diagnostica umana:

L'aumento principale di questa categoria di farmaci è da imputarsi principalmente all'incremento rilevante della diagnostica PET e CT-PET:

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	Var.
Edège radionucleide fluorine-18F soluzione	221.333	722.608	501.274
18fdopa radionucleide	2.970		-2.970
Choline 18 F fluorocholin		79.431	79.431
Radionucleide fluorine- 18 for technical use	6.566	1.308	-5.258
<b>Totale</b>	<b>230.869</b>	<b>803.347</b>	<b>572.477</b>

Nell'ambito della diagnostica PET CT-PET si registra un aumento delle spese di trasporto del materiale radioattivo (imputate nella classe economica "farmaci o emoderivati - altri") di circa € 23.000,00.

#### 2) Agenti antinfettivi:

La variazione più considerevole è da attribuirsi ad un aumento dei farmaci antiretrovirali somministrati a pazienti ambulatoriali sia a livello regionale sia a livello extra-regionale. Si precisa che questi farmaci sono interamente rimborsati.

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	var.
Farmaci antiretrovirali (registrati nella procedura SLASA)	1.965.178	2.218.665	253.487

### 3) Farmaci antiblastici

L'aumento di questa categoria di farmaci è da attribuirsi ad un maggior utilizzo interno di alcuni farmaci, alla somministrazione di farmaci in regime di deospedalizzazione e alla distribuzione di farmaci H. In particolare si segnala l'aumento dei seguenti farmaci:

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	var.
Tirosinchinasi inibitore	199.428	384.732	185.305
Oxaliplatino	400.925	534.178	133.253
Capecitabina	122.251	249.302	127.051
Gemcitabina	258.805	369.033	110.229
Doxorubicina	85.576	145.593	60.017
Lenograstim	116.721	175.513	58.792
Trastuzumab	370.715	423.985	53.270
Docetaxel	648.477	683.708	35.231
Rituximab	1.033.917	1.066.458	32.541
Epirubicina	304.620	329.002	24.382
Ifosfamide	48.114	59.835	11.721
Cisplatino	30.177	38.598	8.421
<b>Totale</b>	<b>3.621.729</b>	<b>4.461.9410</b>	<b>840.213</b>

Si registrano inoltre delle variazioni considerevoli negative di alcuni farmaci:

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	Var.
Paclitaxel	772.118	524.321	-247.797
Filgastrim	62.504	15.247	-47.257
Temozolomide	156.788	93.228	-64.560
<b>Totale</b>	<b>993.413</b>	<b>634.800</b>	<b>-359.614</b>

### 4) Farmaci Immunoterapici

La variazione più rilevante è da attribuirsi al costo rilevato per il farmaco IMMUNOGLOBULINA ASPECIFICA 5 GRAMMI. In realtà non si tratta di un vero aumento di consumo ma di una modalità di rilevazione dei consumi. Da gennaio 2004, in applicazione di una direttiva dell'Agenzia Regionale della Sanità, i farmaci rientranti nel piano sangue non sono più rilevati a costo zero, come avveniva negli anni precedenti, ma vengono valorizzati sulla base dei prezzi fissati dalla Regione.

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004
Immunoglobulina aspecifica 5 gr. (PIANO SANGUE)		211.312

Si rileva inoltre l'utilizzo di 2 nuovi farmaci per pazienti ricoverati e più precisamente:

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	Var.
Thalidomide 50 MG	739	24.763	24.024
Immunoglobulina specifica anti herpes	6.749	40.901	34.152

### 5) Farmaci ematologici

La variazione più rilevante è da attribuirsi al costo rilevato per il farmaco albumina umana 20%.

In realtà, come per l'immunoglobulina, non si tratta di un vero aumento di consumo ma di una modalità di rilevazione dei consumi. Da gennaio 2004, in applicazione di una direttiva dell' Agenzia Regionale della Sanità, i farmaci rientranti nel piano sangue non sono più rilevati a costo zero, come avveniva negli anni precedenti, ma vengono valorizzati sulla base dei prezzi fissati dalla Regione.

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004
Albumina umana 20% (PIANO SANGUE)		154.178

Si segnala inoltre un aumento del consumo di altri due farmaci:

Descrizione	Gen-Dic 2003	Gen-Dic 2004	Var.
Darpoetina 150 MC G		16.425	16.425
Antitrombina	66.977	160.284	93.308

Sulla base di quanto riportato sopra, le variazioni più rilevanti della voce **prodotti farmaceutici** sono:

Descrizione	Δ Gen-Dic 2003/2004
Farmaci PET CT-PET	572.477
Farmaci Antiretrovirali	253.487
Farmaci antiblastici a pazienti ricoverati in regime di deospedalizzazione e farmaci H	480.599
Farmaci Piano Sangue	365.491
Altri consumi	670.514
<b>Totale</b>	<b>2.342.569</b>

Per quanto riguarda la classe merceologica "**materiale diagnostico**" si registra un maggior utilizzo di fondi finalizzati rispetto all' analogo periodo dell' anno precedente (+288.671,82) e una diminuzione dei consumi su fondi istituzionali. L' aumento complessivo è pari a € 167.369.

Infine relativamente al consumo di **presidi**, si rileva un incremento considerevole (+154.463). L' aumento è da attribuirsi principalmente al dipartimento chirurgico ed al dipartimento di diagnostica di laboratorio e per immagini ed è riferito alle classi economiche "materiale per suture", "materiale per interventi-altro" e "altro materiale sanitario".

Si precisa inoltre che i presidi rappresentano materiale di transito e di conseguenza il dato rilevato può rappresentare rimanenza di reparto.

## PRODUZIONE SCIENTIFICA:

Rilevazione numero pubblicazioni e impact factor anni 2003 e 2004 e confronto con i dati medi dell'ultimo triennio:

	2003		2004 (agg.to 21/2/05)		Media Ultimo triennio		Variazione rispetto media ultimo triennio	
	N_03	IF 03	N_04	IF 04	mNum	mIF	num	IF
Strutture operative complesse /semplici								
Oncologia Sperimentale 1	19	86,603	30	145,585	14	58,00	16	87,587
Oncologia Sperimentale 2	8	44,157	8	31,666	6	30,30	2	1,368
Epidemiologia	30	112,466	35	100,568	30	111,33	5	-10,762
<b>Dip. PRECLINICA E RIC. EPIDEMIOLOGICA</b>	<b>57</b>	<b>243,226</b>	<b>73</b>	<b>277,819</b>	<b>50</b>	<b>199,63</b>	<b>23</b>	<b>78,193</b>
Anatomia Patologica	12	69,711	10	43,673	12	63,60	-2	-19,930
Immunotrasfusionale	0	0,000	3	20,988	1	4,77	2	16,223
Microbiologia	5	14,236	4	8,548	5	14,04	-1	-5,493
Radiologia	1	0,267	1	0,194	0	0,09	1	0,105
N. R. Ematologia	2	16,381	7	25,308	3	18,46	4	6,848
<b>Dip. DIAGNOSTICA DI LAB. E PER IMMAGINI</b>	<b>20</b>	<b>100,595</b>	<b>25</b>	<b>98,711</b>	<b>21</b>	<b>100,96</b>	<b>4</b>	<b>-2,247</b>
Anestesia e Rianimazione	3	0,267	3	4,512	3	4,55	0	-0,036
Oncologia Chirurgica	1	0,267	1	6,830	0	0,09	1	6,741
Oncologia Ginecologica	1	0,000	2	4,017	1	1,31	1	2,703
Gastroenterologia	3	5,523	2	1,621	3	9,26	-1	-7,637
<b>DIP.TO CHIRURGICO</b>	<b>8</b>	<b>6,057</b>	<b>8</b>	<b>16,980</b>	<b>7</b>	<b>15,21</b>	<b>1</b>	<b>1,771</b>
Oncologia Medica A	21	127,860	18	69,170	20	79,94	-2	-10,769
Oncologia Medica C	18	84,427	15	89,172	18	74,57	-3	14,602
Cardiologia	0	0,000	1	0,000	0	2,17	1	-2,167
Farmacia	1	0,000	1	0,000	0	0,00	1	0,000
N.R. Immunologia	10	52,255	6	24,101	9	33,81	-3	-9,707
<b>DIP.TO MEDICHE</b>	<b>50</b>	<b>264,542</b>	<b>41</b>	<b>182,443</b>	<b>47</b>	<b>190,48</b>	<b>-6</b>	<b>-8,041</b>
Radioterapia	6	9,762	5	5,329	3	5,08	2	0,248
Medicina Nucleare	1	3,114	0	0,000	0	1,04	0	-1,038
Fisica Sanitaria	0	0,000	1	0,348	0	0,00	1	0,348
<b>Dip. TERAPIA RADIANTE</b>	<b>7</b>	<b>12,876</b>	<b>6</b>	<b>5,677</b>	<b>3</b>	<b>6,12</b>	<b>3</b>	<b>-0,442</b>
<b>Tot Dipartimenti</b>	<b>142</b>	<b>627,296</b>	<b>153</b>	<b>581,630</b>	<b>128</b>	<b>512,40</b>	<b>25</b>	<b>69,234</b>
LSA-PSICOLOGI	2	0,722	1	1,859	1,33	0,97	1	0,891
DSC-BIBLIOTECA	2	0,000	1	0,000	1	0,00	0	0,000
<b>TOTALE COMPLESSIVO</b>	<b>146</b>	<b>628,018</b>	<b>155</b>	<b>583,489</b>	<b>130</b>	<b>513,36</b>	<b>25</b>	<b>70,125</b>

Fonte: IFF applicato è quello relativo all'ultima edizione.

Personale: confronto tra situazione al 31/12/2003 e al 31/12/2004

	AI 31/12/2003	descrizione	AI 31/12/2004	descrizione	Variazione
<b>Personale Assegnato</b>	<b>608</b>	tutte le unità assunte in ruolo, incaricate, supplenti o straordinarie	<b>642</b>	tutte le unità assunte in ruolo, incaricate, supplenti o straordinarie	<b>34</b>
<b>Personale in Forza</b>	<b>561,83</b>	tiene conto delle assenze non sostituite e dei part-time, quindi il risultato è espresso in "full time equivalent"	<b>602,07</b>	tiene conto delle assenze non sostituite e dei part-time, quindi il risultato è espresso in "full time equivalent"	<b>40,24</b>
<b>Differenza</b>	<b>46,17</b>	per assenze non sostituite: 27 part-time I.P.	<b>39,93</b>	per assenze non sostituite: 18 part-time I.P.	<b>-6,24</b>

<b>Contratti libero professionali con infermieri professionali</b>	<b>5</b>		<b>5</b>		
<b>Incarichi consulenti vari</b>	<b>11</b>	5 Medici; 2 Tecnici Rx; 2 Amministrativi; 1 I.P.; 1 Perito	<b>9</b>	8 Medici; 1 I.P.	
<b>Servizio infermieristico a mezzo cooperativa</b>	<b>5</b>	nel corso del 2° semestre	<b>0</b>		
<b>Contratti lavoro temporaneo/interinale per qualifiche di Collaboratore/Assistente Amm.vo</b>	<b>6</b>		<b>0</b>	contratti conclusi il 23/12/2004 a seguito dell'espletamento del concorso per collaboratori e assistenti amministrativi.	
<b>Contratti lavoro temporaneo/interinale per qualifiche di O.S.S.</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	Nei 2004 sono stati acquisiti O.S.S. tramite contratto di lavoro temporaneo che si è concluso il 23/12/2004. Nel corso dell'anno in numero di operatori è stato da un minimo di 4 ad un massimo di 6; a dicembre erano 4. Il 30/12/2004 sono stati assunti 4 O.S.S. tramite concorso pubblico.	
<b>Acquisto di prestazioni ai fini della riduzione dei tempi di attesa (N. ORE)</b>	<b>8.934</b>	dal 7/7/2003 al 31/12/2003 Medici Anestesia, medici e tecnici Radioterapia, medici e tecnici Radiologia, dirigenti fisici, medici e tecnici medicina Nucleare	<b>15.009</b>	dal 1/1/2004 al 31/12/2004 Medici Anestesia, medici, tecnici ed infermieri Radioterapia, medici e tecnici Radiologia, dirigenti fisici, medici e tecnici Medicina Nucleare, personale infermieristico del Dipartimento Chirurgico	

**Borsisti e Contrattisti**

	Anno 2003		Anno 2004	
	N.	Persono/Anno (F.T.E)	N.	Persono/Anno (F.T.E)
Borsisti Ricerca Corrente +ACC	15	21	21	0
Borsisti Ricerca Finalizzata	42	35	35	0
<b>N. Borsisti</b>	<b>57</b>	<b>37,42</b>	<b>56</b>	<b>38,08</b>
<b>N. Contrattisti</b>	<b>27</b>	<b>14,23</b>	<b>40</b>	<b>17,68</b>
<b>Totale</b>	<b>84</b>	<b>51,65</b>	<b>96</b>	<b>55,76</b>

Variazione numero	Variazione F.T.E
6	0
-7	0
<b>-1</b>	<b>0,66</b>
<b>13</b>	<b>3,45</b>
<b>12</b>	<b>4,11</b>

## PIANO INVESTIMENTI 2004

Nel corso dell'anno 2004 si sono conclusi i seguenti interventi riferiti ad acquisti previsti nel Piano annuale 2004, nonché ad acquisti residuali previsti nei Piani annuali 2003 e 2002.

Si indicano di seguito i principali acquisti distinguendoli, oltre che per provenienza di Piano annuale, per tipologia di finanziamento utilizzato:

a) dal Piano annuale 2002

Si sono conclusi gli acquisti avviati nel corso del 2003 relativi al:

- Finanziamento Regionale di complessivi €.260.000,00

- Laser a CO2 e micromanipolo;
- Radiobisturi.

(totale complessivo acquisti €.100.428,00)

Il finanziamento residuo di €.19.365,77 verrà utilizzato con l'acquisto delle attrezzature da destinare agli ambulatori ORL e la spesa complessiva verrà integrata con la quota prevista nel Piano 2004 (Finanziamento regionale) già destinata a tale scopo. La relativa procedura di gara, attualmente in fase di approntamento, sarà conclusa entro il corrente anno.

### **b) dal Piano strategico triennale 2000 – 2002 relativamente agli interventi edili ed impiantistici.**

Il programma dell'intervento di "riorganizzazione e completamento del fabbricato blocco degenze con adeguamento normativo" è stato adottato con delibera del C.S. n. 85 del 9.4.2001 ed approvato con delibera del Giunta regionale n. 2456 del 20.7.2001 per un importo complessivo di k€ 11.760 finanziato per k€ 7.835 con contributo concesso ex art. 20 legge 67/1981 -delibera CIPE 30.6.99 - e per k€ 3.925 con gli avanzi di amministrazione. Il progetto preliminare è stato sottoposto a parere consultivo del N.V.E.S.S. nella riunione del 05.04.2004 - parere n. PC 73 – p.1095.

Nel programma sono ricompresi di interventi di ristrutturazione day hospital e del fabbricato centrale impianti inizialmente previsti con interventi individuali rispettivamente di k€ 340,9 e 677,1 del piano 2001

Con delibera n. 245 del 30.09.2004 il C.S. ha aderito alle osservazioni del N.V.E.S.S. ed ha autorizzato un incremento di spesa complessiva da k€ 11.760 a k€ 12.214 accorpando nel programma k€ 300 previsto nel programma 2003 per "l'adeguamento vani tecnici per riduzione carico d'incendio" e per k€ 154 con risorse proprie.

Con delibera n. 15 del 25.01.2005 il C.S. ha affidato ai progettisti un incremento di incarico per ricomprendere nel progetto di riorganizzazione anche l'adeguamento e/o miglioramento antisismico dello stesso fabbricato blocco degenze a seguito della delibera della G.R. n. 3017 del 11.11.2004 con la quale questo Istituto è stato identificato beneficiario del finanziamento di k€ 1.642 per la riduzione della vulnerabilità sismica anche in assenza di verifiche tecniche così come previsto dalla lettera c) del comma 4 art. 1 del OPCM n. 3362

Con deliberazione n. 84 del 01.04.05 è stato approvato il progetto preliminare ed in data 06.05.05 i progettisti hanno consegnato il progetto definitivo che verrà approvato entro il mese di maggio ed in seguito inviato al N.V.E.S.S. per parere.



g) dal Piano annuale 2003

Sono stati portati a termine acquisti di attrezzature programmate e finanziate dal Ministero della Salute per gli anni 2000, 2001 e 2002, oltre che con risorse proprie dell'istituto, più precisamente:

- Finanziamento anno 2000 di complessivi €.1.187.850,87

- Sistema robotizzato di immagine cellulare;
- Microscopio confocale a fluorescenza e relativi accessori;
- Sistema per la valutazione quali-quantitativa degli acidi nucleici;
- Attrezzature destinate ai vari laboratori dell'Istituto quali Congelatori, Centrifughe, Microcentrifughe, Sistema di produzione acqua pura, Omogeneizzatori, Spettrofotometri gamma per DNA/RNA, Alimentatori trasferimento proteine, camere elettroforetiche, Cappe PCR e biologiche, Microtomo, Processatore circolare, Agitatori magnetici e orbitali, Bagni termostatici, Microscopi, Ph-metri.

(totale complessivo acquisti €.444.106,30)

- Finanziamento anno 2001 di complessivi €.1.239.496,56

- Ecografo top-level;
- Processatore per istologia di tipo sottovuoto;
- Holter pressorio;
- Criostato a taglio motorizzato.

(totale complessivo acquisti €.145.450,00)

- Finanziamento anno 2002 di complessivi €.865.375,79

- Apparecchiature e software necessarie ad integrare il nuovo Sistema di rete "Varis" acquisito con l'Acceleratore lineare dual Energy per IMRT di ultima acquisizione in Radioterapia (anno 2003), nonché all'interfacciamento in rete di tutte le altre apparecchiature RT in uso ed un Sistema per controlli di qualità dosimetrici da utilizzare per trattamenti IMRT;
- Sistema per l'archiviazione digitale videoimmagini, Workstation x elaborazione dati di fluidodinamica e relativo software di fluidodinamica;
- Apparecchiatura per la preparazione di tissue microarray;
- Strumento di analisi genetica basata sull'analisi cromatografica di frammenti di DNA/RNA-DHPLC.

(totale complessivo acquisti €.396.000,00)

Si prevede di completare gli acquisti rientranti nei finanziamenti soprariportati entro la fine del c.a. L'importo residuo dei tre finanziamenti Ministeriali suindicati ammonta ad €.781.733,58.

- Finanziamento derivante da risorse proprie (utili da esercizi pregressi - eredità - donazioni) di complessivi €.2.510.870,76 destinati sia ad acquisto di attrezzature che ad interventi edili/impiantistici.

a) acquisto attrezzature:

- E' stata acquistata una sola Lampada scialitica, mentre l'acquisto delle lampade, per le quali è stata attivata una diversa procedura, sarà concluso entro il primo semestre del c.a.;
- Si è provveduto alla sostituzione delle attrezzature del Servizio Cucina e Mensa dell'Istituto;
- Sono state acquistate attrezzature informatiche al fine del potenziamento del Sistema Informativo dell'Istituto; il completamento dell'intervento sarà ultimato entro la fine del c.a.;
- Nel corso del 2004 sono stati effettuati acquisti di altre attrezzature tecnico/economali, arredi sanitari e/o per uffici.

(totale complessivo acquisti €.201.285,71)

La procedura di gara relativa all'acquisto dei Tavoli operatori, la cui spesa sarà finanziata anche con una quota derivante dal finanziamento regionale per l'anno 2004 (cfr. Piano 2004), sarà conclusa entro la fine del mese di maggio c.a.

b) opere edili – impiantistiche:

- Realizzazione del 1° stralcio esecutivo dei lavori di collegamento del 4° dente di pettine, la messa a norma antincendio mediante l'esecuzione di uscite di emergenza e di un locale per la collocazione dei congelatori. € 155.019,98=. I lavori sono stati completati il giorno 31.01.05. Sono in corso le procedure di collaudo.
- Realizzazione interventi impiantistici presso il servizio di anestesia. € 310.000,00=. I lavori sono stati appaltati a seguito di procedura ristretta semplificata il giorno 21.03.05. La consegna è stata prevista per il giorno 31 maggio ed l'ultimazione per il giorno 31 agosto c.a.
- Intervento di adeguamento e messa a norma Gastroenterologia. € 80.0,00=. lavori sono stati ultimati il giorno 18.09.04. Lavoro collaudato.
- Adeguamento impianto di produzione aria medica. € 46.481,12=. L'impianto è stato completato il giorno 26.03.04 e regolarmente collaudato il giorno 30.04.04 .
- Adeguamento vani tecnici per la riduzione del carico d'incendio. L'importo di complessivi € 300.000,00 è stato accorpato, con delibera n. 245 del 30.09.04 , all'intervento di riorganizzazione e completamento del CRO.

d) dal Piano annuale 2004

Nel corso dell'anno 2004 si sono conclusi i seguenti acquisti:

- Finanziamento Regionale di complessivi €1.000.000,00

- Videocolonscopio e VideogastroscoPIO;
- Cappe taglio pezzi e Cappa per Radioterapia di Pordenone;
- Lettino di trattamento per l'Acceleratore lineare Siemens acquistato nel corso dell'anno 2003 per la Radioterapia con sede di Pordenone;
- Workstation di elaborazione immagini TAC-RM e radiologia generale per la quota parte di spesa di €38.000,00 in quanto una quota di €100.000,00 è stata finanziata da privati (cfr. acquisti effettuati con finanziamento di privati);
- Pompe a siringa;
- Sterilizzatrice/Lavanendoscopi ad acido peracetico;
- Attrezzature informatiche.

(totale complessivo acquisti €310.342,54)

Nel corso dell'anno 2004 sono state attivate le procedure di gara relative ad una Camera Bianca (Clean Room) con procedura ad appalto concorso, n.1 Estrattore DNA/RNA e Congelatore a -80°C con procedure ad asta pubblica, n.1 Sonda per il mappaggio dei linfonodi sentinella (Gamma Finder) con procedura negoziata. Dette gare saranno concluse entro il primo semestre del c.a.

- Finanziamento derivante da risorse proprie (eredità – donazioni) di complessivi €475.000,00 destinati sia ad acquisto di attrezzature che ad interventi edili/impiantistici.

a) acquisto arredi e attrezzature tecnico economici:

- Sono stati acquistati arredi sanitari, arredi per ufficio ed altre attrezzature tecnico/economiche al fine di soddisfare le necessità operative e funzionali di tutte le Strutture Operative dell'Istituto per un importo complessivo di € 80.000,00.

b) opere edili – impiantistiche:

- Parziale sistemazione impianti condizionamento. € 110.000,00=. I lavori sono stati completati il giorno 09.03.05. Sono in corso le procedure di collaudo.
- Aggiornamento impianto di allarme. € 33.000,00=. L'aggiornamento è stato completato il giorno 16.12.04 e regolarmente collaudato.
- Impermeabilizzazione 2° dente di pettine. € 200.000,00=. Il progetto definitivo/esecutivo ha ottenuto il parere favorevole n. 994 – P. 1212 in data 06.04.05 del N.V.E.S.S. L'appalto è ed esecuzione dell'intervento è previsto entro il c.a.
- Impermeabilizzazione stabularium. € 50.000,00=. I lavori sono stati completati il giorno 22.12.04. Sono in corso le procedure di collaudo.

Tutti gli acquisti sopradescritti sono riepilogati nelle allegate schede report relative allo stato di attuazione degli Investimenti alla data del 31.12.2004.

**Acquisti effettuati con finanziamento derivante da Ditte ed Istituti privati**

Per ultimo nel corso dell'anno 2004 sono state espletate procedure di gara per l'acquisto delle seguenti ulteriori attrezzature, la cui spesa risulta finanziata da Strutture private:

- Sistema integrato di supporto per la terapia locoregionale utilizzato per il trattamento di numerose patologie oncologiche e per il trattamento delle sindromi settiche gravi afferenti alla Terapia Intensiva, la cui spesa è stata finanziata dai contributi disposti dalla Ditta Bofrost Distribuzione Italia di S.Vito (PN) per € 31.350,00, dall'Associazione Veterani della Vendita Zanussi per € 30.000,00, nonché una parte finanziata dalla quota relativa agli introiti propri dell'Istituto (€ 5.749,72);
- Workstation di elaborazione immagini TAC-RM e radiologia generale, quota parte dell'acquisto citato nel finanziamento regionale, finanziata dalla Fondazione per la Vita di Pordenone (per € 100.000,00);
- Contenitore per criopreservazione ad azoto liquido per complessivi € 21.350,00 la cui spesa è stata finanziata con una quota disposta da privati delle quali una parte è stata donata dall'Associazione ASCOM.

Stato di attuazione	Piano 2001		Piano 2003		Piano 2004	
	Risorse regionali + Risorse proprie	%	Risorse regionali + Risorse proprie	%	Risorse regionali + Risorse proprie	%
Progettazione in corso	-	-	891,0 k€	34,0%	393,0 k€	50,9%
Progettazione conclusa	-	-	310,0	34,8%		0,0%
Cantieri in corso	-	-	152,0	17,1%	110,0	28,0%
Opera conclusa	-	-	126,0	14,1%	83,0	21,1%
<b>Totale</b>	-	<b>0,0%</b>	<b>891,0</b>	<b>100,0%</b>	<b>393,0</b>	<b>100,0%</b>

**Note:**

- Tutti gli interventi previsti dai Piani di investimento 1996, 1997, 1998, 1999 e 2000 risultano conclusi
- Si segnala un'attuazione parzialmente difforme rispetto al Piano aziendale approvato per gli anni 2001 e 2002

**Modalità di compilazione:**

- Per risorse statali si intendono quelle ex art.20 L.67/88, ex L.135/90, ex L.107/90, quelle comprese nell'Accordo di Programma, etc. e le relative anticipazioni regionali no
- Le risorse statali non comprendono le quote di autofinanziamento regionale (5%) per interventi ex art.20 L.67/88 ed altri finanziamenti di origine statale che sono da cons.
- Nel campo "Progettazione in corso" confluiscono gli interventi la cui progettazione non è stata avviata e quelli per i quali la progettazione non è ancora conclusa
- Nel campo "Progettazione conclusa" confluiscono tutti gli interventi la cui progettazione è conclusa e che non sono stati ancora cantierati
- Nel Campo "Cantiere in corso" confluiscono tutti gli interventi per i quali l'appalto è stato affidato e/o per i quali i lavori sono in corso di realizzazione
- Vanno raggruppati gli interventi che si trovano nella stessa fase di attuazione e vanno riportate le somme dei relativi importi.
- Segnalare in nota se vengono conteggiate ulteriori risorse proprie (oltre a quelle già inserite nei piani degli investimenti delle singole annualità)
- Segnalare in nota QUALSIASI variazione rispetto ai dati preinseriti nelle tabelle
- **Per facilitare la compilazione delle schede si sono evidenziate in giallo le celle da aggiornare in base alla situazione al 31/12/2004**

I.R.C.C.S. C.R.O. di Aviano  
Stato di attuazione degli interventi edili-impiantistici di rilievo al 31/12/2004

Stato di avanzamento degli interventi di maggior rilievo							
N° (1)	Descrizione dell'intervento (2)	Risorse (3)	Importo (k€) (4)	Inizio lavori (5)	Fine lavori (5)	Stato di attuazione al	
						30/06/2004	31/12/2004
	Riorganizzazione e completamento del fabbricato blocco degenze con adeguamento normativo e ristrutturazione del fabbricato centrale impianti	vedi nota a)	13.857,0				vedi nota a9
*	Ristrutturazione edificio centrale impianti (magazzini)	2001	677,1			Lavori rinviati ed accorpati al programma generale - vedi nota a)	
*	Ristrutturazione Day-Hospital (riconsiderazione del progetto nel piano di ristrutturazione generale)	2001	340,9			Lavori rinviati ed accorpati al programma generale - vedi nota a)	
*	Servizio di Anestesia - Interventi impiantistici	2003	378,3	previsto giugno 2005	previsto agosto 2005	Lavori rinviati ed accorpati al programma generale - vedi nota a) parere N.V.E.S.S. nn. 913 06.08.04 - redatto progetto esecutivo	

(nota a)

Il programma dell'intervento di "riorganizzazione e completamento del fabbricato blocco degenze con adeguamento normativo" è stato adottato con delibera del C.S. n. 85 del 9.4.2001 ed approvato con delibera del Giunta regionale n. 2456 del 20.7.2001 per un importo complessivo di € 11.760 finanziato per € 7.835 con contributo concesso ex art. 20 legge 67/1981 - delibera CIPE 30/6.99 - e per € 3.925 con gli avanzati di amministrazione. Il progetto preliminare è stato sottoposto a parere consultivo del N.V.E.S.S. nella riunione del 04/2/2004 - parere n. PC/23 - p. 1095. Nel programma sono ricompresi gli interventi di ristrutturazione day hospital e dei fabbricati centrali impiantistici previsti con interventi individuali rispettivamente di € 340,9 e 677,1 del piano 2001. Con delibera n. 245 del 30.09.2004 il C.S. ha aderito alle osservazioni del N.V.E.S.S. ed ha autorizzato un incremento di spesa complessiva da € 11.760 a € 12.214 accorpando nel programma € 300 previsto nel programma 2003 per l'adeguamento vanitecnico per riduzione carico di lavoro e per € 154 con risorse proprie. I progettisti hanno presentato il progetto definitivo in data 02.11.2004. Con delibera n. 15 del 25.01.2005 il C.S. ha affidato ai progettisti un incremento di incarico per ricomprendere nel progetto di organizzazione anche l'adeguamento e/o miglioramento antisismico dello stesso fabbricato blocco degenze a seguito della delibera del G.R. n. 3017 del 11/11/2004 con la quale questo istituto è stato identificato beneficiario del finanziamento di € 1.642 per la riduzione della vulnerabilità sismica anche in assenza di verifiche tecniche così come previsto dalla lettera C) del comma 4 art. 1 del OPCM n. 3362.

#### Modalità di compilazione

- Viene richiesto di verificare i dati riportati in ogni campo e, in particolare, di compilare o aggiornare i seguenti campi: "Inizio lavori", "Fine lavori", "Stato di attuazione al ..."
  - Segnalare in nota QUALSIASI variazione rispetto ai dati preinseriti nelle tabelle
  - Per facilitare la compilazione delle schede si sono evidenziate in giallo le celle da aggiornare in base alla situazione al 31/12/2004
- 1) Se in presenza di parere NVESS, il numero è quello assegnato all'intervento. In caso di progetto non ancora presentato, lasciare vuoto il campo
  - 2) Descrivere sinteticamente l'intervento
  - 3) Indicare l'anno del primo finanziamento dell'opera o eventuali altre forme di finanziamento (art 20 L.N. 67/88, AdP, Hospice, etc.)
  - 4) Riportare l'importo complessivo dell'intervento, in particolare: l'importo ammesso a finanziamento, se in presenza di parere NVESS; l'importo previsto nel relativo piano di investimenti, in caso di progetto non ancora presentato al N.V.E.S.S.
  - 5) Indicare/aggiornare le date (effettive e/o PREVISTE) per l'inizio e la conclusione dei lavori (mese/anno)

(importi espressi in migliaia di euro)

**I.R.C.C.S. "Centro di riferimento oncologico - CRO" - Aviano**  
**Acquisto di attrezzature - Stato di attuazione al 31.12.2004**

Tutti gli acquisti previsti dai Piani di investimento precedenti al 2002 risultano completati

**Piano 2002**

**Quadro generale degli acquisti:**

Valore complessivo degli acquisti previsti dal piano, inclusi  
quelli eventuali di rilievo regionale: 260,0 k€

	Biomediche	Informatiche	Tecnico economiche	Totale		
<b>Previsioni di piano</b>	<b>260,0</b>	-	-	<b>260,0</b>		
Acquistato al 31.12.02	50,2	-	-	50,2	pari al	19% del totale
Acquistato al 31.12.03	124,5	-	-	124,5	pari al	48% del totale
Acquistato al 30.06.04	229,2	-	-	229,2	pari al	88% del totale
<b>Acquistato al 31.12.04</b>	<b>229,2</b>	-	-	<b>229,2</b>	<b>pari al</b>	<b>88% del totale</b>

Valori espressi in k€.

**Elenco delle attrezzature di particolare rilievo**

Descrizione Attrezzatura	Struttura operativa/ Area funzionale	Importo (in k€)	Processo di acquisizione	
			Report precedente	Situazione attuale
Nel Piano approvato non è stato inserito nessun acquisto di rilievo. In sede di Report è stato evidenziato il seguente acquisto:				
Laser CO2	Specialità chirurgiche	100,0	Gara conclusa per k€ 90,8	

**Piano 2003**

**Quadro generale degli acquisti:**

Valore complessivo degli acquisti previsti dal piano, inclusi  
quelli eventuali di rilievo regionale: 6.172,0 k€

	Biomediche	Informatiche	Tecnico economiche	Totale		
<b>Previsioni di piano</b>	<b>5.120,4</b>	<b>459,8</b>	<b>591,8</b>	<b>6.172,0</b>		
Acquistato al 31.12.03	3.010,2	181,9	70,8	3.262,9	pari al	53% del totale
Acquistato al 30.06.04	4.170,3	261,3	208,0	4.639,6	pari al	75% del totale
<b>Acquistato al 31.12.04</b>	<b>4.232,2</b>	<b>371,9</b>	<b>219,6</b>	<b>4.823,7</b>	<b>pari al</b>	<b>78% del totale</b>

Valori espressi in k€.

**Elenco delle attrezzature di particolare rilievo**

Descrizione Attrezzatura	Struttura operativa/ Area funzionale	Importo (in k€)	Processo di acquisizione	
			Report precedente	Situazione attuale
Robotica per estrazione - dispensamento - amplificazione DNA	Varie	180,8	Gara conclusa per k€ 204	
Sistema automatico immagine cellulare	Varie	268,1	Acquisto concluso (per 173,0 k€)	
Videogastroscopio ultrasuoni	Varie	163,0	Acquisto concluso (per 164,7 k€)	
Potenziamento sistema informativo	Varie	213,0	Acquistato per circa 67%	Acquistato x circa 70% (euro 150,8)
Acceleratore lineare c/o Osp di Pordenone	Varie	1.311,3	Acquisto concluso	
Sostituzione tavoli operatori	Varie	103,0	Gara non avviata	
Aggiornamento sistema piani di trattamento in radioterapia	Varie	121,9	Gara non avviata	Gara conclusa solo in parte (euro 63,4)
Estensione rete VARIS	Varie	162,0	Gara conclusa	
Aggiornamento sistema acquisizione immagini portali acceleratore	Varie	156,0	Gara in corso	Gara non aggiudicata (sospesa aggiudicazione)
Unità Telepatologia	Varie	104,0	Acquisto concluso	
Microscopio con focale fluorescenza	Varie	219,6	Gara conclusa	
Sistema ecografico eco-doppler	Varie	177,2	Acquisto concluso	
Multi-leaf collimatore - Accessorio Acceleratore dual-energy c/o CRO	Varie	309,9	Acquisto concluso	
Aggiornamento Simulatore c/o Osp. di Pordenone	Varie	249,6	Acquisto concluso	
Plesio-roentgen Terapia c/o Osp. di Pordenone	Varie	216,6	Acquisto concluso	

**I.R.C.C.S. "Centro di riferimento oncologico - CRO" - Aviano**  
**Acquisto di attrezzature - Stato di attuazione al 31.12.2004**

**Piano 2004**

**Quadro generale degli acquisti:**

Valore complessivo degli acquisti previsti dal piano, inclusi  
 quelli eventuali di rilievo regionale: 1.082,0 k€

	Biomediche	Informatiche	Tecnico economici	Totale
<b>Previsioni di piano</b>	<b>978,0</b>	<b>30,0</b>	<b>74,0</b>	<b>1.082,0</b>
Acquistato al 30.06.04	12,1	13,1	57,2	82,4
<b>Acquistato al 31.12.04</b>	<b>235,2</b>	<b>13,5</b>	<b>61,4</b>	<b>310,1</b>

pari al 8% del totale  
 pari al 29% del totale

Valori espressi in k€.

**Elenco delle attrezzature di particolare rilievo**

Descrizione Attrezzatura	Struttura operativa/ Area funzionale	Importo (in k€)	Processo di acquisizione	
			Report precedente	Situazione attuale
Letto per Acceleratore lineare Pordenone	Varie	120,0	Gara non avviata	Gara conclusa
n.3 Tavoli operatori - (integrazione spesa piano 2003)	Varie	160,0	/	Gara avviata

\*~\*~\*~\*~\*~\*~\*~\*~\*~\*

**N.B.:**

**Per facilitare la compilazione delle schede si sono evidenziate in giallo le celle il cui contenuto è da aggiornare.**

## Raggiungimento degli obiettivi di budget

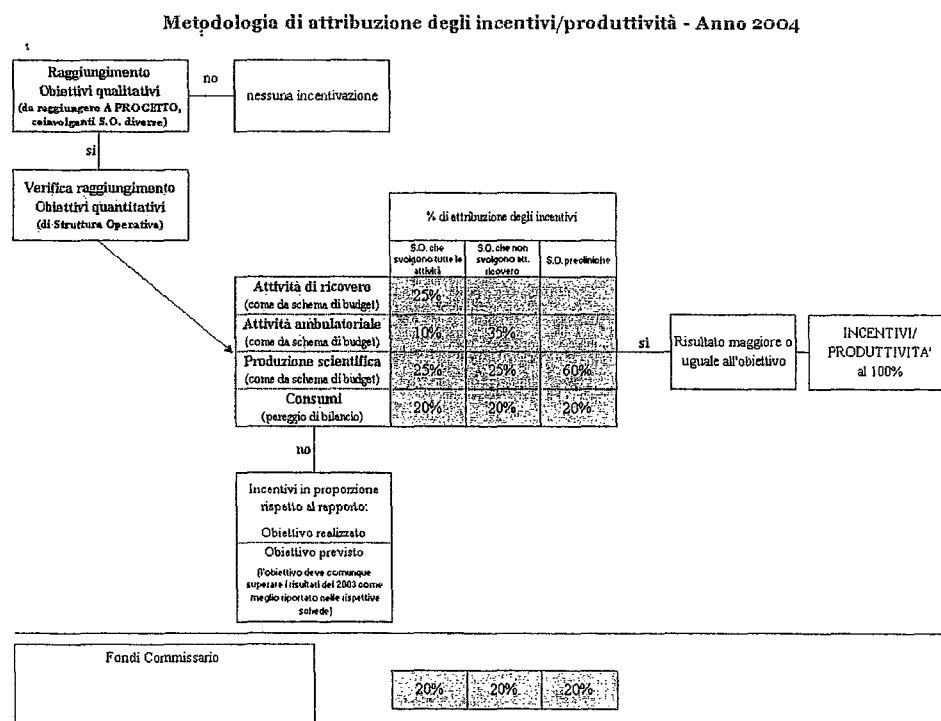
Con deliberazione n. 264 in data 21/10/2004 sono stati approvati gli obiettivi anno 2004 e progettato il processo di incentivazione nei vari gradi di articolazione che ha visto coinvolta tutta l'organizzazione aziendale nelle sue varie aree.

Il progetto del sistema incentivante è imperniato nell'individuazione combinata di obiettivi qualitativi e quantitativi:

- d) quelli di carattere qualitativo e si riferiscono alle azioni previste nel programma annuale ed alle responsabilità organizzative; essi derivano da quanto previsto nel programma annuale e/o nella deliberazione di Giunta Regionale n. 3529 del 14/11/2003 e n. 2150 del 5/8/2005;
- e) quelli di carattere quantitativo e si riferiscono alla produzione/attività sanitaria e scientifica in termini di prestazioni/produzione scientifica; essi sono stati determinati considerando le potenzialità delle singole strutture, i tempi di attesa delle varie prestazioni e le risorse a disposizione di ogni struttura;
- f) l'obiettivo relativo all'utilizzo delle risorse è considerato un obiettivo aziendale e consiste nel pareggio di bilancio tenendo comunque conto di quanto previsto nella deliberazione di G.R. n. 2150/2004 relativamente all'applicazione della TUC (Tariffa Unica Convenzionale) per i ricoveri extraregionali.

E' previsto, inoltre, che le strutture operative acquisiscano il diritto alla corresponsione degli incentivi/produktività solo dopo aver realizzato gli obiettivi qualitativi all'uopo individuati correlati alla retribuzione di risultato/produktività, mentre gli obiettivi non legati alla retribuzione di risultato vengono utilizzati ai fini della valutazione dei dirigenti responsabili di struttura operativa.

Per quanto attiene agli obiettivi dell'area strategica (Direzione Scientifica, Sanitaria e Amministrativa) e direzionale di supporto (S.O. Controllo di Gestione e Dipartimento Amministrativo) questi debbono essere ricondotti al mandato di tali aree, che consiste anche nel favorire condizioni operative idonee al raggiungimento degli obiettivi dei Centri di attività in quanto, nella logica della programmazione per Budget, il risultato atteso dall'area strategica dipende dal risultato atteso dall'area della produzione;





gli **obiettivi qualitativi** fissati con la succitata deliberazione sono:

Tipologia di obiettivo		Progetti legati alla retribuzione di risultato	Obiettivo RAGGIUNTO
<i>Programmazione regionale</i>	No	Dipartimento Tecnico - Funzionale Oncologico della Provincia di Pordenone	Si
<i>DGR n°2747 del 29.7.2002 - Provvedimenti urgenti in materia sanitaria</i>	Si	Rispetto tempi di attesa	
<i>Programmazione regionale di promozione e valutazione della qualità dell'appropriatezza e dei risultati delle cure e di promozione della tutela della salute e della sicurezza sui luoghi di lavoro</i>	Si	Centro Unico di Prenotazione	Si
	Si	Registro delle resistenze batteriche agli antibiotici	Si
	Si	Qualità del Referto oncologico in Anatomia Patologica	Si
	Si	Verifica Esterna di Qualità dei Laboratori Analisi	Si
	No	Programma regionale HCV	Si
	Si	Attuazione di una strategia vaccinale aziendale rivolta al personale anche in relazione all'incremento dell'attività dell'attività correlata alle funzioni di Malattie Infettive	Si
	Si	Assistenza farmaceutica mediante la distribuzione dei medicinali, secondo quanto previsto dalla L. 405/2001 e dei farmaci H di cui alla delibera di G.R. 120/2000 e 2670/2002	Si
	Si	Attuazione HACCP	Si
	Si	Applicazione 626/1994	Si
<b>ARGOMENTI ISTITUZIONALI</b>			
<i>Area della ricerca clinica e sperimentale e della formazione permanente in oncologia</i>	Si	Sviluppo di linee di ricerca biomedica in oncologia con particolare riferimento alle possibili ricadute in termini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione e all'aumento dell'impact factor delle relative pubblicazioni scientifiche.	Si
	No	Progetto Azalea biblioteca digitale in oncologia per malati, familiare e cittadini, un progetto di alleanza contro il cancro	Si
	No	Progetto IMRT "Studio multicentrico cooperativo finalizzato alla verifica della fattibilità della metodica di radioterapia con intensità modulata del fascio (imrt) anche con tecnica stereotassica, con particolare enfasi alla sicurezza, adeguatezza della dose erogata ed alla ricaduta sul servizio sanitario nazionale, anche attraverso interscambio e condivisione dei parametri di trattamento tra i vari centri"	Si
	Si	Farmacogenetica e farmacogenomica. Identificazione di profili genetici di predittività della tossicità e della risposta a vari agenti terapeutici	Si
	Si	Studi pilota di post-genomica e proteomica nella diagnostica e prognostica dei tumori ematologici e solidi	Si
	Si	Immunoterapia delle linfoproliferazioni HCV-associate	Si
	No	Laboratorio di Biomedicina Oncologia Molecolare come strumento per lo sviluppo della ricerca traslazionale	Si
	Si	LINEE DI PROGRAMMA FORMATIVO 2004 ECM	Si
<i>Area della Assistenza</i>	Si	Attivare una sperimentazione per la riorganizzazione del lavoro nell'area del personale di assistenza	Si
	Si	Medicina Trasfusionale	Si
	No	Prestazioni erogate in Libera Professione	Si
	Si	PET	Si
	Si	Reparto di "Malattie Infettive e Tumori in HIV"	Si
	Si	Sviluppo di aree della ricerca/assistenza della terapia cellulare somatica	Si
	No	Seconda Unità Operativa di Chirurgia	Si
<i>Risorse</i>	Si	Dipartimento Senologico	Si
	Si	Acquisizione delle Risorse Umane	Si
	Si	Programma degli investimenti	Si
	Si	Ampliamento e ristrutturazione, messa a norma dell'ospedale	Si
	No	Qualità Percepita - Riduzione reclami	No
No	Impiego delle risorse	Si	

Le schede dettagliate sono riportate nell'allegato "schede di budget 2004 - A - "Obiettivi qualitativi".

Gli **obiettivi quantitativi** definiti per l'anno 2004 ("schede di budget 2004 - B - "Obiettivi quantitativi") sono stati raggiunti nei seguenti termini:

**Attività di Ricovero**

Il Budget assegnato per l'attività di ricovero prevedeva per le S.O.C. e S.O.S. di degenza il raggiungimento di un numero complessivo di Ricoveri Ordinari e Day Hospital oppure la realizzazione di Punti Usa come da scheda di budget approvata con deliberazione n. 264/2004.

Le S.O.C. che hanno realizzato un'attività maggiore rispetto al budget assegnato, sia in termini di numero complessivo di ricoveri che di Punti Usa sono:

**Dipartimento Chirurgico:**

- S.O.C. Anestesia e Rianimazione
- S.O.C. Oncologia Chirurgica
- S.O.S. Oncologia Ginecologica

**Dipartimento Medico**

- S.O.C. Oncologia Medica A
- S.O.C. Oncologia Medica C

**Dipartimento Terapia Radiante e Metabolica**

- S.O.C. Oncologia Radioterapica

**Attività Ambulatoriale**

Il Budget assegnato per l'attività ambulatoriale prevedeva per le S.O.C. e S.O.S. il raggiungimento di un numero complessivo di prestazioni (per interni ed esterni) calcolato sulla base delle risorse disponibili e/o da acquisire nel corso del 2004.

Nel corso dell'anno alcune Strutture Operative non hanno raggiunto il budget attribuito con la succitata delibera a causa della mancata assegnazione o la cessazione di personale, ovvero per il cambiamento della tipologia di prestazioni.

La situazione risulta essere la seguente:

**Dipartimento Diagnostica di laboratorio e per Immagini**

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| S.O.C. Anatomia Patologica        | ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato  |
| S.O.C. Immunotrasfusionale e A.C. | ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato  |
| S.O.C. Microbiologia              | ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato  |
| S.O.C. Radiologia                 | ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato  |
| S.O.S. Nucleo di Ematologia       | ha effettuato un numero di prestazioni (17.148) inferiore del 4,38% rispetto al budget assegnato (n. 17.934). Va tenuto presente che tutta la domanda di prestazioni è stata soddisfatta. |

**Dipartimento Oncologia Chirurgica**

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| S.O.C. Anestesia Rianimazione T.I. | ha effettuato un numero di prestazioni (3.070) inferiore del 8,52% rispetto al budget assegnato (n. 3.356).<br>Va peraltro tenuto conto che nel corso del 2004 alcune prestazioni minori precedentemente effettuate dalla S.O.C. Arti (posizionamento cannule, medicazioni ed eparizzazioni di CVC, prelievi, ecc.) sono state trasferite agli Ambulatori del Dipartimento Medico dopo che il personale ivi operante è stato |
|------------------------------------|--|

istruito dal personale dell'ARTI alla corretta esecuzione di queste procedure.

- S.O.C. Oncologia Chirurgica 1^ ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato
- S.O.S. Oncologia Ginecologica ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato
- S.O.S. Gastroenterologia Oncologica ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato

### **Dipartimento Oncologia Medica**

- S.O.C. Oncologia Medica A ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato
- S.O.C. Oncologia Medica C ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato
- S.O.C. Cardiologia ..... ha effettuato un numero di prestazioni (n. 15.241) inferiore del 15,33% del budget assegnato (n. 18.000). Si rappresenta che le risorse disponibili sono state inferiori rispetto a quelle utilizzate per la formulazione del budget (l'assunzione del dirigente medico è avvenuta non a inizio anno ma solo il 16/11/2004)
- S.O.S. Nucleo di Bioimmunoterapia dei Tumori ..... ha effettuato un numero di prestazioni (n. 825) inferiori del 14,24% rispetto al budget assegnato (n. 962). Si rappresenta che le risorse disponibili sono state inferiori rispetto a quelle utilizzate per la formulazione del budget (il responsabile è cessato dal servizio dopo un periodo di aspettativa dal 30/04/2004).

### **Dipartimento Terapia Radiante e Metabolica**

- S.O.C. Radioterapia ..... ha effettuato un numero di prestazioni (n. 40.753) inferiore del 6,70% rispetto al budget assegnato (n. 43.680). Si precisa che nella delibera di assegnazione del budget è stato previsto un meccanismo di rimodulazione del budget sulla base del numero di ore di fermo macchina (5 prestazioni in meno per ogni ora di fermo macchina):  
Budget inizialmente assegnato: n. 43.680 prestazioni:  
 n. ore fermo macchine da gennaio a dicembre 2004 : 791  
 n. trattamenti riconosciuti: 40/die (= 5 trattamenti/ora)  
 n. trattamenti in diminuzione dal budget assegnato:  
 791\*5=3.955
- S.O.C. Medicina Nucleare ..... ha effettuato un numero di prestazioni superiore al Budget assegnato
- S.O.C. Fisica Sanitaria ..... ha effettuato un numero di prestazioni (n. 4119) inferiore del 0,72% rispetto al budget assegnato (n. 4.149). Si fa presente che l'attività della S.O.C. Fisica Sanitaria è strettamente collegata con l'attività della S.O.C. di Radioterapia e che per la S.O.C. di radioterapia era previsto un meccanismo di ridefinizione del budget sulla base delle ore di fermo macchina.

## Produzione scientifica

Gli obiettivi scientifici da perseguire e raggiungere nel 2004 fanno riferimento, come nel passato, alle pubblicazioni scientifiche mentre per la prima volta, fanno riferimento alla pianificazione dell'intervento dei singoli Dipartimenti, delle Strutture Operative nei **progetti traslazionali**, alla **implementazione del Laboratorio di Biomedicina Oncologica Molecolare** e all'**attività didattica e divulgativa**.

Il Dipartimento di Ricerca Preclinica ed Epidemiologica è valutato sulla base di:

- *parametri quantitativi*: produzione scientifica, attività di ricerca traslazionale, attività didattica e divulgativa. Il Budget assegnato è pari al valore medio rilevato nell'ultimo triennio aumentato del 3%
- *parametri qualitativi*:
  - a) I.F. ISI medio = riferito unicamente alle pubblicazioni scientifiche su riviste con I.F.  
Dovrà essere almeno pari al valore dell' I.F. ISI medio relativo al triennio precedente aumentato di un valore di ottimizzazione pari al 3%.
  - b) Parametro di leadership scientifica calcolato come:
 

$\frac{\text{N. lavori su riviste con I.F. con primo o ultimo autore del Dipartimento.}}{\text{N. lavori su riviste con I.F. totali del Dipartimento}} = X$	X deve essere almeno uguale ad analogo parametro calcolato sulla produttività del triennio precedente aumentato del 3% quale ottimizzazione della produttività.
---	---

Per gli altri Dipartimenti, l'obiettivo da raggiungere in termini di Impact Factor (IF) e/o numero di pubblicazioni è quello medio del triennio precedente, più una unità ma, per i Dipartimenti clinici con degenza sarà possibile integrare il risultato con la partecipazione a protocolli di ricerca clinica qualora l'IF o il numero di pubblicazioni fosse inferiore al valore assegnato. In dettaglio, la partecipazione attiva a ogni protocollo istituzionale di ricerca clinica corrisponderà al 25% del valore medio dell'IF del triennio precedente ottenuto del Dipartimento di cui si tratta, ovvero a ½ pubblicazione

A livello di Istituto il prodotto scientifico globale è stato superiore alla media del triennio.

Tutti i dipartimenti hanno realizzato una produzione scientifica superiore al budget assegnato e più precisamente:

- **Dipartimento di Ricerca Preclinica ed Epidemiologica**: sia i parametri quantitativi che quelli qualitativi registrano uno scostamento positivo.  
Nell'ambito del dipartimento la situazione risulta la seguente:
  - S.O.C. Oncologia Sperimentale 1: realizza un prodotto scientifico globale superiore al budget assegnato;
  - S.O.C. Oncologia Sperimentale 2: realizza un prodotto scientifico globale superiore al budget assegnato;
  - S.O.C. Epidemiologia: realizza un prodotto scientifico globale leggermente inferiore al budget assegnato: anche se la S.O.C. ha prodotto un numero di pubblicazioni maggiore alla media del triennio precedente, l'IF realizzato è inferiore all'IF medio del triennio precedente. Il responsabile ff. Dr. Renato Talamini ha giustificato con lettera prot. n. 51/Epid del 05/04/2005 le motivazioni che stanno alla base del fenomeno.
- **Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini**: ha realizzato uno scostamento positivo rispetto al budget assegnato.  
Nell'ambito del dipartimento la situazione risulta la seguente:

- S.O.C. Anatomia Patologica: realizza un prodotto scientifico inferiore al budget assegnato. Con nota prot. n. 5193/CG del 25/3/2005 il Prof. Antonino Carbone, Direttore della S.O.C. ha comunicato che nel corso dell'anno 2004 la struttura da lui diretta ha garantito una attività assistenziale maggiore rispetto all'anno precedente seppur in carenza di personale tecnico e segretariale; i dirigenti della struttura hanno potuto pertanto dedicare poco tempo alla produzione scientifica con il conseguente slittamento all'anno 2005 di pubblicazioni che erano state previste nel 2004.
  - S.O.C. Immunotrasfusionale ed Analisi cliniche: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
  - S.O.C. Microbiologia, Immunologia, e Virologia: realizza un prodotto scientifico globale leggermente inferiore al budget assegnato. Con nota prot. n. 56/MIV del 23/3/2005 il Direttore della S.O.C. ha comunicato che tale riduzione è dovuta a ritardo di accettazione di due lavori scientifici da parte delle Case Editrici nonché dalla mancanza per maternità da maggio 2004 di un dirigente al quale è demandata una parte consistente della produttività scientifica della S.O.C. (dr.ssa Zanussi);
  - S.O.C. Radiologia: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
  - S.O.S. Nucleo di Ricerca in Ematologia: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
- **Dipartimento Oncologia Chirurgica**: ha realizzato uno scostamento positivo rispetto al budget assegnato.  
Nell'ambito del dipartimento la situazione risulta la seguente:
    - S.O.C. Anestesia e Rianimazione: realizza un prodotto scientifico leggermente inferiore al budget assegnato. Il Direttore della struttura operativa, rileva che nei primi mesi dell'anno 2005 è stato accettato per pubblicazione un articolo redatto nel corso dell'anno 2004;
    - S.O.C. Oncologia Chirurgica: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
    - S.O.S. Oncologia Ginecologica: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato
    - S.O.S. Gastroenterologia: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato
  - **Dipartimento di Oncologia Medica**: ha realizzato uno scostamento positivo rispetto al budget assegnato.  
Nell'ambito del dipartimento la situazione risulta la seguente:
    - S.O.C. Oncologia Medica A: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
    - S.O.C. Oncologia Medica B: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
    - S.O.C. Cardiologia: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
    - S.O.C. Farmacia: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;
    - S.O.S. Nucleo di Ricerca in Bioimmunoterapia dei Tumori: realizza un prodotto scientifico inferiore al budget assegnato. Le motivazioni sono da trovare nell'assenza sia del responsabile della struttura, a partire da novembre 2003 e fino al 30/4/2004 per aspettativa e poi per trasferimento ad altro ente, che di altri dirigenti per malattia;
  - **Dipartimento di Terapia Radiante e Metabolica**: ha realizzato uno scostamento positivo rispetto al budget assegnato.  
Nell'ambito del dipartimento la situazione risulta la seguente:
    - S.O.C. Oncologia Radioterapica: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato;

- ~~LA~~ S.O.C. Medicina Nucleare: realizza un prodotto scientifico inferiore al budget assegnato. Con nota prot. n. 5727/C-CG del 06/04/2005 il Dr. Marino Cimitan, Direttore della S.O.C., ha comunicato che nel corso dell'anno 2004 la struttura da lui diretta ha garantito un'attività assistenziale maggiore rispetto all'anno precedente per l'installazione della TAC associata alla PET seppur in carenza di personale tecnico e medico; i dirigenti della struttura hanno potuto pertanto dedicare poco tempo alla produzione scientifica dovendo inoltre garantire un volume di attività anche oltre l'orario di servizio (acquisto di prestazioni) ai fini della riduzione delle liste d'attesa;
- S.O.S. Fisica Sanitaria: realizza un prodotto scientifico superiore al budget assegnato.

### Consumi

L'obiettivo potrà essere valutato solo a chiusura di bilancio, tenendo in dovuta considerazione l'applicazione dell'abbattimento sui ricavi extraregionali della T.U.C.; il dato relativo ai consumi sarà disponibile al momento dell'adozione del bilancio di esercizio 2004 in corso di stesura da presentarsi entro il 30/4/05.

L'ultimo dato disponibile si riferisce alla stima dell'esercizio in chiusura riportato in sede di adozione del Bilancio di previsione anno 2005 - deliberazione n. 1/2005 - che rileva uno scostamento negativo di €. 1.042.614. La presunte perdita di esercizio non è però riferibile ad una riduzione di attività di ricovero e/o ambulatoriale, ma dall'applicazione dell'abbattimento dovuto alla comunicazione della Regione in ordine alla Tariffa TUC sui ricoveri extraregionali.

Il valore di tale tariffa di € 1.105.918 copre il succitato saldo negativo portandolo a + € 63.304 (saldo positivo).

## Realizzazione obiettivi di Budget Anno 2004

### RICOVERI

**Obiettivo di Budget**  
(da verificare a seguito del  
raggiungimento degli  
obiettivi QUALITATIVI)

Dipartimenti coinvolti:  
Medico-  
Chirurgico-  
Terapia Radiante e Metabolica

se Attività di ricovero realizzata  
come da schema di budget:  
nume DRG Ord + DH come da scheda  
oppure  
Punti USA come da scheda  
100% di incentivo

se Attività di ricovero NON realizzata  
come da schema di budget  
(Obiettivo di budget non raggiunto e attività maggiore al  
incentivo in proporzione  
2003)

Strutture Operative	Realizzato Anno 2004				BUDGET				Differenza Punt USA	Differenza Totale	Differenza DAY HOSPITAL	Differenza Punt USA	Incentivo	
	Numero DRG ORDINARI	Numero DRG DAY HOSPITAL	Numero DRG Aperti	Numero tot DRG 2004	Punti Usa	BUDGET RICOVERI ORDINARI	BUDGET RICOVERI DAY HOSPITAL	TOTALE BUDGET ANNO 2004 RICOVERI						BUDGET Punt USA
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	14	189		203	154		110	110	52	93	14	93	101,9	100%
S.O.C. Oncologia Chirurgica I	1.053	554		1.607	2.297	1.066	407	1.473	2.107	134	-13	147	189,8	100%
S.O.C. Chirurgia Generale	-	-		-	-					0	0	0	0,0	
S.O.S. Oncologia Ginecologica	536	534		1.070	1.120	529	527	1.056	1.099	14	7	7	21,2	100%
<b>Totale Dip.to Chirurgico</b>	<b>1.603</b>	<b>1.277</b>		<b>2.880</b>	<b>3.571</b>	<b>1.595</b>	<b>1.044</b>	<b>2.639</b>	<b>3.258</b>	<b>241</b>	<b>8</b>	<b>247</b>	<b>312,9</b>	<b>100%</b>
S.O.C. Oncologia Medica A	1.344	619		1.963	2.360	1.217	559	1.776	2.017	187	127	60	343,0	100%
S.O.C. Oncologia Medica B	-	-		-	-									
S.O.C. Oncologia Medica C	1.301	937		2.238	1.433	1.168	917	2.085	1.384	153	133	20	49,8	100%
<b>Totale Dip.to Medico</b>	<b>2.645</b>	<b>1.556</b>		<b>4.201</b>	<b>3.793</b>	<b>2.385</b>	<b>1.476</b>	<b>3.861</b>	<b>3.400</b>	<b>340</b>	<b>260</b>	<b>80</b>	<b>392,8</b>	<b>100%</b>
S.O.C. Radioterapia Dip.to terapia Radiante	353	186		539	591	332	151	483	546	56	21	35	45,4	100%
<b>Totale</b>	<b>4.601</b>	<b>3.019</b>	<b>-</b>	<b>7.620</b>	<b>7.955</b>	<b>4.312</b>	<b>2.671</b>	<b>6.983</b>	<b>7.204</b>	<b>637</b>	<b>289</b>	<b>362</b>	<b>751</b>	<b>100%</b>

S.O. Programmazione e Controllo - Controllo di Gestione **Realizzazione obiettivi di Budget anno 2004: PRESTAZIONI AMBULATORIALI**

Reparto	Dipartimenti coinvolti: Medico, Chirurgico, Ter. Rad. e Met. Diagn. Lab. e Imm.		se		Attività ambulatoriale		realizzata		num. Prest. Ambul + Prest. int. come da scheda		100% di incentivo	
	Obiettivo di Budget		se		Attività ambulatoriale		NON realizzata		(obiettivo di budget non realizzato e attività superiore a quella del 2003)		incentivo in proporzione	
	Realizzato anno 2004		Prest. Int. anno 2004		totale		BUDGET		Differenza rispetto al Budget		Raggiungimento obiettivo budget	
S.O.C. Anatomia Patologica	13.685	23.996	37.681	37.202	479	37.202	37.202	0	0	31.474	207	0
S.O.C. Immunoradiologico e A.C.	161.826	387.066	549.492	510.577	38.915	510.577	510.577	0	0	512.028	37.464	0
S.O.C. Microbiologia	21.611	15.804	39.950	34.243	5.687	34.243	34.243	0	0	35.338	4.592	0
S.O.C. Radiologia	21.611	5.627	27.238	26.404	834	26.404	26.404	0	0	27.084	204	0
S.O.S. Nucleo di Ematologia	6.959	10.189	17.148	17.934	-786	17.934	17.934	0	0	18.559	-1.411	0
S.O.S. Immunocitochimica diagn. e pat. mol.	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Istocitopatologia diagn. e cit. screening	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Attività Immunost. alte dosi	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Tot. Dip. Diagnostica di laborat.	228.207	443.282	671.489	676.360	45.129	676.360	676.360	0	0	690.433	-41.056	0
S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.	959	2.111	3.070	3.356	-386	3.356	3.356	0	0	3.408	-338	0
S.O.C. Oncologia Chirurgica 1^	5.423	-	5.423	5.358	65	5.358	5.358	0	0	5.620	-197	0
S.O.C. Chirurgia Generale	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.C. Gastroenterologia	6.603	-	6.603	6.056	547	6.056	6.056	0	0	6.316	287	0
S.O.S. Oncologia Ginecologica (*)	5.895	437	6.332	5.913	419	5.913	5.913	0	0	6.007	325	0
S.O.S. Gastroenterologia Oncologica	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Terapie Chirurgiche innovative	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Terapia del dolore e cure palliative	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Tot. Dip. Oncologia Chirurgica	18.880	2.548	21.428	20.683	745	20.683	20.683	0	0	21.351	-77	0
S.O.C. Oncologia Medica A	9.960	-	9.960	8.494	1.466	8.494	8.494	0	0	8.875	1.085	0
S.O.C. Oncologia Medica B	17	-	17	17	0	17	17	0	0	2.380	-2.563	0
S.O.C. Oncologia Medica C	16.525	-	16.525	14.940	1.585	14.940	14.940	0	0	13.879	2.646	0
S.O.C. Oncologia Medica C	7.648	7.593	15.241	18.000	-2.759	18.000	18.000	0	0	13.522	1.719	0
S.O.C. Cardiologia	-	825	825	962	-137	962	962	0	0	978	-153	0
S.O.S. Nucleo di Biostatistica dei Tumori	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Terapia medica dei Tumori gastroenterici...	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Terapie precauzionali	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Ter. cell. E chemioterapia alte dosi emat.	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Tot. Dip. Oncologia Medica	34.150	8.418	42.568	42.396	172	42.396	42.396	0	0	43.634	-2.934	0
S.O.C. Radioterapia (**)	34.978	5.775	40.753	43.680	-2.927	43.680	43.680	0	0	72.025	0	0
S.O.C. Medicina Nucleare	7.398	2.539	9.937	8.836	1.101	8.836	8.836	0	0	8.701	1.236	0
(***)	4.596	-	4.596	4.500	96	4.500	4.500	0	0	2.998	1.598	0
altro	2.829	-	2.829	2.000	829	2.000	2.000	0	0	1.210	2.829	0
S.O.C. Fisica Sanitaria	3.127	997	4.124	4.149	-30	4.149	4.149	0	0	-	0	0
S.O.S. Radioterapia Intraoperatoria	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Radioterapia Conformazionale	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
S.O.S. Tot. Dip. Terap. Radiante e Metab.	2.024	9.311	11.335	63.165	931	63.165	63.165	0	0	84.934	22.700	0
Altri	-	-	-	-	-	-	-	0	0	1.853	171	0
<b>Totale</b>	<b>283.261</b>	<b>463.559</b>	<b>799.743</b>	<b>752.604</b>	<b>47.139</b>	<b>752.604</b>	<b>752.604</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>778.205</b>	<b>-21.196</b>	<b>0</b>

(\*) Sono comprese le prestazioni di screening (2° livello)  
 (\*\*) solo trattamenti radianti a pazienti ambulatoriali e interni ricoverati  
 (\*\*\*) budget con specificità tra ecografiche e altre prestazioni ad alta tecnologia

Il responsabile della S.O.S. ha chiesto che l'obiettivo venga ridefinito considerando la media dell'attività degli ultimi 4 anni, tenuto conto che l'attività 2003 è stata particolarmente intensa e non in linea con il trend e potenzialità della S.O.S.

È necessario tenere conto del giorno di fermo macchina in quanto attività strettamente collegata a quella della radioterapia

Sulla base di quanto previsto nella delibera n.264/2004 il grado di raggiungimento dell'obiettivo deve tener conto delle ore di fermo macchina e più precisamente:  
 n. ore fermo macchine da gennaio a dicembre 2004 : 791  
 n. trattamenti riconosciuti: 40/die (= 5 trattamenti/ora)  
 n. trattamenti in diminuzione del budget assegnato: 791\*5=3.955  
 Budget assegnato (43.680)- Numero prestazioni fermo macchina (3.955) = 39.725

Va tenuto conto che nel corso del 2004 alcune prestazioni minori precedentemente effettuate dalla S.O.C. sono state trasferite agli Ambulatori del Dipartimento Medico

Va tenuto conto delle risorse effettivamente disponibili (il responsabile è cessato dal servizio, dopo un periodo di aspettativa, dal 30/04/2004)

Va tenuto conto delle risorse effettivamente disponibili (assunzione del dirigente medico è avvenuta solo il 10/12/2004)

§: il valore si riferisce alla proiezione del dato ad agosto 2004 in quanto la S.O.C. non ha ancora prodotto i dati relativi all'anno



# Produzione Scientifica - Obiettivo di Budget 2004 DATO A DICEMBRE 2004

mIFP	Media dei valori di I.F. ISI Journal Citation Report raggiunti nell'ultimo triennio
IFP	I.F. pubblicati come da valori ISI Journal Citation Report
ART	Attività di ricerca traslazionale: ad ogni partecipazione attiva a protocolli formatizzati di Ricerca Clinica e Diagnostica si attribuisce un valore di I.F. pari al 20% del valore medio dell'I.F. ISI delle pubblicazioni effettuate nel triennio precedente.
AD	Attività didattica-divulgazione: per ciascuna docenza, partecipazione quale relatore a corsi accreditati ECM, anche tesi di laurea, articoli divulgativi o capitoli di libri su riviste prive di I.F. ISI, interazioni con scuole superiori ecc., un valore pari al 20% del valore medio dell'I.F. ISI delle pubblicazioni effettuate nel triennio precedente.
PSG	Prodotto Scientifico Globale pari alla "somma" di IFP, ART e AD.
LS	Leadership Scientifica: pari al rapporto tra il numero di lavori su riviste con IF con primo o ultimo autore del Dipartimento e il numero di lavori su riviste con IF totali del Dipartimento

### Parametri Quantitativi

	Anno 2004						Media Ultimo Triennio		PSG 2004= mIFP ultimo triennio + 3%		BUDGET		IFP 2004 LS 2004		mIFP ultimo triennio e mLS ultimo triennio			
	IFP		N. Public.		ART		AD		PSG		mIFP		mLS		IFP 2004 LS 2004		mIFP ultimo triennio e mLS ultimo triennio	
	IFP	N. Public.	ART	AD	PSG	mIFP	N. Public.	mART	mAD	mPSG	IFP 2004	LS 2004	mIFP	mLS	IFP 2004	LS 2004	mIFP	mLS
S.O.C. Onc. Sperimentale 1	145,59	30,00	14,09	8,29	167,96	58,00	14	9,39	4,56	71,94	145,59	1,13	58,00	1,12	145,59	1,13	58,00	1,12
S.O.C. Onc. Sperimentale 2	31,67	8,00	8,08	8,08	47,82	30,30	6	5,38	4,54	40,23	31,67	0,38	30,30	0,83	31,67	0,38	30,30	0,83
S.O.C. Onc. Sperimentale 3	100,57	35,00	6,68	10,02	117,27	111,33	30	4,70	4,33	120,36	100,57	0,40	111,33	0,37	100,57	0,40	111,33	0,37
Totale Dipartimento	277,82	73,00	28,84	26,38	333,05	199,63	50	19,47	13,43	232,53	277,82	0,70	199,63	0,63	277,82	0,70	199,63	0,63

	Anno 2004						Media Ultimo Triennio		I.F. o N°pubbl. 2media triennio + 1; altrimenti PSG 2004 2mIFP triennio + 1		BUDGET		IFP 2004 LS 2004		mIFP ultimo triennio e mLS ultimo triennio			
	IFP		N. Public.		ART		AD		PSG		mIFP		mLS		IFP 2004 LS 2004		mIFP ultimo triennio e mLS ultimo triennio	
	IFP	N. Public.	ART	AD	PSG	mIFP	N. Public.	mART	mAD	mPSG	IFP 2004	LS 2004	mIFP	mLS	IFP 2004	LS 2004	mIFP	mLS
S.O.C. Anatomia Patologia	43,67	10,00	18,55	17,49	79,71	63,60	12,00	14,58	11,66	89,84	43,67	0,23	63,60	0,23	43,67	0,23	63,60	0,23
S.O.C. Immunotraf. ed A.C.	20,99	3,00	5,96	1,91	28,85	14,04	5,00	3,04	2,43	19,51	20,99	0,16	14,04	0,16	20,99	0,16	14,04	0,16
S.O.C. Microbiologia	8,55	4,00	3,51	6,74	18,80	0,09	-	0,01	0,06	0,16	8,55	0,06	0,09	0,06	8,55	0,06	0,09	0,06
S.O.C. Radiologia	0,19	1,00	0,07	0,08	0,34	18,46	3,00	4,11	1,85	24,41	0,19	0,16	18,46	1,85	0,19	1,85	18,46	1,85
S.O.S. N.R. Ematologia	25,31	7,00	6,15	4,31	35,77	100,96	21,00	26,50	18,70	146,16	25,31	0,16	100,96	0,16	25,31	0,16	100,96	0,16
Totale Dipartimento	98,71	25,00	34,24	30,52	163,47	100,96	21,00	26,50	18,70	146,16	98,71	0,16	100,96	0,16	98,71	0,16	100,96	0,16
S.O.C. Anestesia	4,51	3,00	1,52	2,12	8,15	4,55	3,00	1,01	2,53	8,09	4,55	0,09	4,55	0,09	4,55	0,09	4,55	0,09
S.O.C. Oncologia Chirurgica	6,83	1,00	0,16	0,07	7,06	0,09	-	0,12	0,03	0,23	6,83	0,23	0,09	0,23	6,83	0,23	0,09	0,23
S.O.C. Chirurgia Generale	4,02	2,00	1,31	1,71	7,04	1,31	1,00	1,09	0,70	3,11	4,02	0,23	1,31	0,70	4,02	0,23	1,31	0,70
S.O.S. Ginecologia	1,62	2,00	7,72	9,57	18,90	9,26	3,00	5,66	2,26	17,18	1,62	0,23	9,26	2,26	1,62	2,26	9,26	2,26
Totale Dipartimento	16,98	8,00	10,70	13,47	41,15	15,21	7,00	7,88	5,52	28,61	16,98	0,23	15,21	5,52	16,98	0,23	15,21	5,52
S.O.C. Oncologia Medica A	69,17	18,00	53,96	15,19	138,32	79,94	20,00	41,31	13,86	135,10	69,17	0,23	79,94	13,86	69,17	0,23	79,94	13,86
S.O.C. Oncologia Medica B	89,17	15,00	55,93	7,04	152,14	74,57	18,00	29,00	5,11	108,68	89,17	0,23	74,57	5,11	89,17	0,23	74,57	5,11
S.O.C. Oncologia Medica C	0,00	1,00	0,00	0,87	0,87	2,17	-	-	-	2,17	0,00	0,23	2,17	-	0,00	0,23	2,17	-
S.O.C. Cardiologia	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	0,00	0,00	0,23	0,00	-	0,00	0,23	0,00	-
S.O.C. Farmacia	24,10	6,00	9,39	0,75	34,24	33,81	9,00	8,13	1,25	43,19	24,10	0,23	33,81	1,25	24,10	0,23	33,81	1,25
S.O.S. N.R. Biostatistica	182,44	41,00	119,28	23,85	325,57	190,48	47,00	78,44	20,23	289,14	182,44	0,23	190,48	20,23	182,44	0,23	190,48	20,23
Totale Dipartimento	5,33	5,00	8,47	4,74	18,54	5,08	3,00	5,50	2,37	12,96	5,33	0,23	5,08	2,37	5,33	0,23	5,08	2,37
S.O.C. Onc. Radioterapia	0,00	0,00	0,52	0,62	1,14	1,04	-	0,35	0,21	1,59	0,00	0,23	1,04	0,21	0,00	0,23	1,04	0,21
S.O.C. Medicina Nucleare	0,35	1,00	0,00	0,00	0,35	6,12	3,00	5,85	2,58	14,55	0,35	0,23	6,12	2,58	0,35	0,23	6,12	2,58
S.O.C. Fisica Sanitaria	5,68	6,00	8,99	5,37	20,03	581,63	153,00	282,05	99,59	883,27	581,63	0,23	581,63	99,59	581,63	0,23	581,63	99,59
Totale Dipartimento	581,63	153,00	282,05	99,59	883,27	581,63	153,00	282,05	99,59	883,27	581,63	0,23	581,63	99,59	581,63	0,23	581,63	99,59
<b>TOTALE</b>	<b>581,63</b>	<b>153,00</b>	<b>282,05</b>	<b>99,59</b>	<b>883,27</b>	<b>512,40</b>	<b>128,00</b>	<b>138,14</b>	<b>60,44</b>	<b>710,98</b>	<b>512,40</b>	<b>0,23</b>	<b>512,40</b>	<b>60,44</b>	<b>512,40</b>	<b>0,23</b>	<b>512,40</b>	<b>60,44</b>

# CONTO ECONOMICO ESERCIZIO 2004



	ESERCIZIO CORRENTE	ESERCIZIO PRECEDENTE
<b>A) VALORE DELLA PRODUZIONE</b>		
1 Contributi d'esercizio		
<i>a) Contributi in conto esercizio da Regione</i>	11.224.709	11.658.422
<i>b) Altri contributi in conto esercizio</i>	7.818.458	8.109.567
2 Ricavi per prestazioni ad aziende del SSN		
<i>a) Prestazioni in regime di ricovero</i>	21.669.312	22.348.264
<i>b) Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche</i>	12.422.455	7.814.568
<i>c) Altre prestazioni</i>	163.137	78.097
3 Ricavi per altre prestazioni		
<i>a) Compartecipazione alla spesa per prestazioni sanitarie</i>	783.282	723.290
<i>b) Concorsi, recuperi, rimborsi per attività tipiche</i>	359.367	344.997
<i>c) Altri ricavi propri operativi</i>	2.926.345	2.443.111
<i>d) Altri ricavi propri non operativi</i>	111.200	114.300
4 Costi capitalizzati	4.165.645	3.731.330
<b>TOTALE VALORE DELLA PRODUZIONE</b>	<b>61.643.910</b>	<b>57.365.946</b>
<b>B) COSTI DELLA PRODUZIONE</b>		
1 Acquisti di beni		
<i>a) Sanitari</i>	( 16.375.992)	( 13.293.270)
<i>b) Non sanitari</i>	( 1.758.542)	( 1.753.137)
2 Acquisti di servizi		
<i>a) Prestazioni in regime di ricovero</i>	0	0
<i>b) Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche</i>	( 100.260)	( 80.622)
<i>c) Farmaceutica</i>	0	0
<i>d) Medicina di base</i>	0	0
<i>e) Altre convenzioni</i>	0	0
<i>f) servizi appaltati</i>	( 1.712.927)	( 1.559.173)
<i>g) manutenzioni</i>	( 1.881.611)	( 1.844.998)
<i>h) Utenze</i>	( 1.015.499)	( 1.023.601)
<i>i) Rimborsi-assegni, contributi e altri servizi</i>	( 727.844)	( 740.913)
3 Godimento di beni di terzi	( 103.594)	( 177.426)
4 Costi del personale		
<i>a) Personale sanitario</i>	( 19.822.272)	( 18.970.147)
<i>b) Personale professionale</i>	( 128.690)	( 125.358)
<i>c) Personale tecnico</i>	( 3.320.181)	( 3.419.405)
<i>d) Personale amministrativo</i>	( 1.857.534)	( 1.462.148)
<i>e) Altri costi del personale</i>	( 2.003.370)	( 1.404.435)
5 Costi generali ed oneri diversi di gestione	( 3.355.766)	( 3.230.539)
6 Ammortamenti e svalutazioni		
<i>a) ammortamento delle immobilizzazioni immateriali</i>	( 31.435)	( 19.815)
<i>b) ammortamento delle immobilizzazioni materiali</i>	( 4.134.210)	( 3.711.515)
<i>c) altre svalutazioni delle immobilizzazioni</i>	0	0
<i>d) svalutazione dei crediti e delle disponibilità liquide</i>	0	0
7 Variazione delle rimanenze	539.678	( 65.853)
8 Accantonamenti per rischi	( 169.198)	0
9 Altri accantonamenti	( 3.919.555)	( 3.207.734)
<b>TOTALE COSTI DELLA PRODUZIONE</b>	<b>( 61.878.802)</b>	<b>( 56.090.089)</b>
<b>DIFFERENZA TRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZ.</b>	<b>( 234.892)</b>	<b>1.275.857</b>

	ESERCIZIO CORRENTE	ESERCIZIO PRECEDENTE
<b>C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI</b>		
1 Oneri	( 15.654)	( 1.387)
2 Proventi	13.294	19.323
TOTALE PROVENTI E ONERI FINANZIARI	( 2.360)	17.936
<b>D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE</b>		
1 Rivalutazioni:	0	0
2 Svalutazioni:	0	0
TOTALE RETTIFICHE DI VALORE DI ATT. FINANZ.	0	0
<b>E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI</b>		
1 Proventi		
<i>a) Plusvalenze</i>	19.819	0
<i>b) Sopravvenienze attive</i>	1.121.761	69.027
<i>c) Insussistenze del passivo</i>	580.519	41.064
2 Oneri		
<i>a) Minusvalenze</i>	( 3.179)	0
<i>b) Sopravvenienze passive</i>	( 1.008.148)	( 616.853)
<i>c) Insussistenze dell'attivo</i>	( 403.018)	( 11.541)
TOTALE DELLE PARTITE STRAORDINARIE	307.754	( 518.303)
RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE (A - B +-C +-D +-E)	70.502	775.490
Imposte sul reddito dell'esercizio	( 70.502)	( 71.003)
<b>UTILE (PERDITA) DELL'ESERCIZIO</b>	<b>0</b>	<b>704.487</b>

**SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO**
**PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA**

Referente: gruppo mastro			Esercizio corrente	Esercizio precedente
300	0	ACQUISTI DI PRODOTTI SANITARI		
	100	Prodotti farmaceutici	11.873.514	9.226.390
	200	Mat. per la profilassi igienico-sanitaria	0	0
	300	Mat. diagnostici/prodotti chimici per assist.	2.867.564	2.666.372
	400	Presidi chirurgici e mater. sanit. per ass.	1.540.034	1.325.487
	500	Mat. protesici e materiali per emodialisi per assistenza	94.880	75.022
	600	Prodotti sanitari per uso veterinario	0	0
305	0	ACQUISTI DI PRODOTTI NON SANITARI		
	100	Prodotti alimentari	227.874	172.739
	200	Mat. di guardaroba, di pulizia e di convivenza	376.608	351.707
	300	Combustibili	557.471	613.198
	400	Carburanti e lubrificanti	10.987	8.226
	500	Cancelleria e stampati	113.977	105.526
	600	Materiali di consumo per l'informatica	58.440	56.408
	700	Materiale didattico, audiovisivo e fotografico	3.390	3.530
	900	Altri prodotti	26.715	31.263
310	0	MANUTENZIONI		
	100	Acquisti di materiali e accessori per manutenzione		
	10	Materiali ed accessori sanitari	207.736	254.643
	20	Materiali ed accessori non sanitari	175.344	155.899
	200	Servizi per manutenzione di strutture edilizie		
	10	Impianti di trasmissione dati e telefonia	29.023	28.667
	20	Impiantistica varia	232.441	176.279
	30	Edilizia muraria	58.783	154.733
	40	Altro	50.270	43.883
	300	Servizi per manutenzione di attrezz. sanitarie	1.402.570	1.344.901
	400	Servizi per manutenzione di altri beni		
	10	Attrezzature tecnico-economiche	40.542	37.844
	20	Attrezzature informatiche	55.645	51.641
	30	Software	9.213	3.057
	40	Automezzi	3.124	3.994
	50	Altro	0	0
315	0	ACQUISTI DI SERVIZI		
	100	Lavanderia	196.699	195.270
	200	Pulizia	454.196	433.972
	300	Mensa	0	1.874
	400	Riscaldamento	0	0
	500	Servizi di elaborazione dati		
	10	Servizio informatico sanitario regionale (SISR)	578.756	514.316
	20	Elaborazione ricette prescrizioni	0	0
	90	Altri servizi di elaborazione	3.004	6.706
	600	Servizi di trasporto		
	10	Autoambulanza	189	0
	20	Eliambulanza	0	0
	90	Altri servizi di trasporto	14.838	19.500
	700	Smaltimento rifiuti	117.305	106.923
	800	Servizi di vigilanza	101.106	93.518
	900	Altri servizi		
	10	Lavorazione plasma	0	0
	20	Servizi religiosi	0	0
	50	Consulenze sanitarie da professionisti	21.463	14.104
	51	Oneri sociali su consulenze sanitarie da professionisti	0	0
	90	Altri servizi	246.834	187.095
320	0	CONVENZIONI PER ASSISTENZA SANITARIA DI BASE		
	100	Conv. per ass. medico generica		
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
	30	Premi assicurativi malattia	0	0
	40	Formazione	0	0
	200	Conv. per ass. guardia medica festiva e notturna		
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
	30	Premi assicurativi malattia	0	0
	300	Conv. per ass. guardia medica turistica		
	10	Compensi	0	0

**SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO**
**PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA**

		Esercizio corrente	Esercizio precedente	
	20	Oneri sociali	0	0
	30	Premi assicurativi malattia	0	0
	400	Conv. per ass. pediatrica	0	0
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
	30	Premi assicurativi malattia	0	0
	40	Formazione	0	0
	500	Conv. per ass. farmaceutica	0	0
	10	Prodotti farmaceutici e galenici	0	0
	20	AFIR	0	0
	600	Conv. per ass. ostetrica ed infermieristica	0	0
	700	Conv. per ass. domiciliare	0	0
	800	Altri oneri sociali e premi assicurativi malattia	0	0
	10	Oneri sociali	0	0
	20	Premi assicurativi malattia	0	0
	900	Altri costi	0	0
325	0	CONVENZIONI SANITARIE PER ASSISTENZA SPECIALISTICA		
	100	Assistenza medico specialistica interna		
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
	200	Convenzione specialisti psicologi		
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
	300	Medicina fiscale	0	0
	400	Accantonamenti al fondo SUMAI	0	0
	900	Altre convenzioni sanitarie per assistenza specialistica		
	10	Compensi	0	0
	20	Oneri sociali	0	0
330	0	CONVENZIONI SANITARIE PER ASSISTENZA RIABILITATIVA E INTEGRATIVA		
	100	Assist. protesica art. 26, c. 3 L. 833/78 e DM 2/3/84	0	0
	200	Assist. riabil. in Istituti come schema tipo art. 26 L.833/78		
	10	In regime di ricovero	0	0
	20	In regime ambulatoriale	0	0
	300	Assist. riabilitativa residenziale e integrativa territoriale per tossicodipendenti	0	0
	400	Assist. riabil. residenz. e integrativa territoriale per malati e disturbati mentali	0	0
	500	Assist. riabil. residenz. e integr. territ. per anziani non autosufficienti e disabili	0	0
	600	Assistenza termale e diversa	0	0
	700	Convenzioni per attività di consultorio familiare	0	0
	800	Oneri sociali convenzioni per assistenza riabilitativa e integrativa	0	0
	900	Altre convenzioni sanitarie per assistenza riabilitativa e integrativa		
	10	Fornitura ausilii per incontinenti	0	0
	20	Ossigenoterapia domiciliare	0	0
	90	Altre convenzioni	0	0
335	0	PRESTAZIONI DA AZIENDE DEL S.S.R.		
	100	Prestazioni di ricovero	0	0
	200	Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	91.237	75.178
	300	Prestazioni amministrative e gestionali	118.390	0
	400	Consulenze	168.902	273.521
340	0	PRESTAZIONI DA AZIENDE EXTRAREGIONALI DEL S.S.N.		
	100	Prestazioni di ricovero	0	0
	200	Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	1.534	0
	300	Prestazioni amministrative e gestionali	0	0
	400	Consulenze	81.639	46.557
345	0	PRESTAZIONI DA STRUTTURE SANITARIE		
	100	Prestazioni di ricovero	0	0
	200	Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	7.489	5.444
	300	Prestazioni amministrative e gestionali	0	0
	400	Consulenze	0	0
350	0	RIMBORSI, ASSEGNI E CONTRIBUTI		
	100	Rimborsi per ricoveri in Italia	0	0
	200	Rimborsi per ricoveri all'estero	0	0
	300	Rimborsi per altra assistenza sanitaria	0	0
	400	Contributi agli assistiti		
	10	Contributi ai nefropatici	0	0
	20	Contributi ai donatori di sangue lavoratori autonomi	5.378	6.339
	90	Altri contributi agli assistiti	0	0

**SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO**
**PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA**

		Esercizio corrente	Esercizio precedente
	500 Contributi ad associazioni	69.113	54.713
	600 Contributi ad enti	0	0
	900 Altri contributi e rimborsi	262.959	345.679
355	0 GODIMENTO DI BENI DI TERZI		
	100 Locazioni passive		
	10 Locazioni passive	0	0
	20 Spese condominiali	0	0
	200 Canoni hardware e software	10.872	7.944
	300 Canoni noleggio apparecchiature sanitarie	40.651	31.629
	400 Canoni fotocopiatrici	30.338	40.849
	500 Canoni noleggio automezzi	5.906	524
	600 Canoni di leasing operativo	0	70.651
	900 Altri costi per godimento beni di terzi	15.827	25.828
410	0 PERSONALE RUOLO SANITARIO		
	100 Competenze fisse	13.162.166	12.551.214
	200 Competenze accessorie	393.682	362.418
	300 Incentivi	258.152	327.105
	400 Straordinari	29.322	63.681
	500 Altre competenze	585.356	431.460
	600 Consulenze a favore di terzi, rimborsate	54.438	15.336
	700 Oneri sociali	3.745.443	3.519.437
420	PERSONALE RUOLO PROFESSIONALE		
	100 Competenze fisse	99.416	96.981
	200 Competenze accessorie	0	0
	300 Incentivi	829	1.393
	400 Straordinari	0	0
	500 Altre competenze	2.003	1.100
	600 Consulenze a favore di terzi, rimborsate	0	0
	700 Oneri sociali	26.442	25.883
430	PERSONALE RUOLO TECNICO		
	100 Competenze fisse	2.437.736	2.491.748
	200 Competenze accessorie	71.970	63.282
	300 Incentivi	93.731	120.677
	400 Straordinari	1.015	10.199
	500 Altre competenze	15.248	8.242
	600 Consulenze a favore di terzi, rimborsate	0	6.356
	700 Oneri sociali	700.481	718.900
440	PERSONALE RUOLO AMMINISTRATIVO		
	100 Competenze fisse	1.396.739	1.076.493
	200 Competenze accessorie	3.454	2.375
	300 Incentivi	36.876	45.286
	400 Straordinari	0	3.043
	500 Altre competenze	4.706	1.074
	600 Consulenze a favore di terzi, rimborsate	0	0
	700 Oneri sociali	415.759	333.876
450	0 ALTRI COSTI DEL PERSONALE		
	50 Personale esterno con contratto di diritto privato	184.724	115.000
	100 Rimborsi spese	0	1.986
	150 Personale comandato ad altri enti	11.060	0
	200 Oneri sociali su "altri costi del personale"	0	0
	250 Oneri sociali personale in quiescenza	0	0
	300 Costo del personale tirocinante	0	0
	350 Costo del personale religioso	58.420	46.107
	400 Costo contrattisti	427.640	361.887
	450 Costo obiettori di coscienza	2.677	4.692
	500 Costo borsisti	501.760	475.765
	600 Indennità per commissioni varie	715	2.626
	700 Accantonamento ai fondi oneri differiti	0	0
	750 Aggiornamento personale dipendente	75.000	13.822
	800 Compensi ai docenti	0	2.169
	850 Assegni studio agli allievi	0	0
	900 Altri costi del personale		
	10 Premi di assicurazione personale dipendente	129.081	118.987
	90 Altri costi del personale	612.293	261.392
455	0 COSTI DI ESERCIZIO DELLE ATTIVITÀ LIBERO PROFESSIONALI		



SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO				
PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA			Esercizio corrente	Esercizio precedente
	101	Compensi diretti per attività libero professionale dirigenti sanitari	1.593.713	1.699.495
	102	Compensi diretti al personale di supporto	0	0
	103	Accantonamenti al fondo oneri differiti per attività libero professionale	0	0
456	0	COSTI DI ESERC. DELLE CAMERE A PAGAMENTO		
	101	Compensi diretti per attività libero professionale dirigenti sanitari	0	0
	102	Compensi diretti al personale di supporto	0	0
	103	Accantonamenti al fondo oneri differiti per attività libero professionale	0	0
460	0	COMPENSI AGLI ORGANI DIRETTIVI		
	100	Indennità	277.234	281.406
	200	Rimborso spese	12.131	13.873
	300	Oneri sociali	42.294	46.482
461	0	COMPENSI AL COLLEGIO DEI REVISORI		
	100	Indennità	47.503	47.596
	200	Rimborso spese	3.827	5.000
	300	Oneri sociali	0	0
465	0	SPESE GENERALI E AMMINISTRATIVE		
	100	Spese di rappresentanza	0	0
	150	Pubblicità e inserzioni	73.733	86.970
	200	Consulenze legali	40.486	37.297
	210	Altre spese legali	5.480	5.146
	250	Spese postali	48.463	36.866
	300	Bolli e marche	6.545	5.417
	350	Abbonamenti e riviste	250.776	293.102
	400	Premi di assicurazione	581.766	450.000
	450	Consulenze fiscali, amministrative e tecniche	126.136	97.772
	460	Oneri sociali su consulenze fiscali, amministrative e tecniche	0	0
	500	Libri	8.191	8.520
	550	Contravvenzioni	0	0
	900	Altre spese generali e amministrative	28.858	33.493
470	0	UTENZE		
	100	Energia elettrica	895.770	822.022
	200	Acqua	43.181	28.702
	300	Spese telefoniche	66.350	91.531
	400	Gas	0	0
	500	Internet	9.842	19.000
	600	Canoni radiotelevisivi	356	346
	700	Banche dati	0	0
	900	Utenze varie	0	62.000
480	0	AMMORTAMENTI IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI		
	100	Costi di impianto e ampliamento	0	0
	200	Costi di ricerca, sviluppo e pubblicità	0	0
	300	Dir. di brev. e dir. di utilizz. delle opere d'ingegno	0	0
	400	Concessioni, licenze, marchi e diritti simili	31.435	19.815
482	0	AMMORTAMENTI IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI		
	200	Fabbricati	1.384.565	1.363.765
	300	Impianti e macchinari	238.643	235.991
	410	Attrezzature sanitarie	2.079.968	1.692.399
	411	Ammortamento strumentario chirurgico	0	0
	500	Ammortamento mobili e arredi	143.080	130.474
	600	Ammortamento automezzi	17.638	17.638
	700	Ammortamento altri beni	270.316	271.249
485	0	SVALUTAZIONI		
	100	Svalutazione immobilizzazioni	0	0
	200	Svalutazione crediti	0	0
	300	Svalutazione magazzino		
	10	Scorte sanitarie	0	0
	20	Scorte non sanitarie	0	0
	900	Altre svalutazioni	0	0
487	0	ACCANTONAMENTI PER RISCHI		
	100	Accantonamenti al F.do imposte e tasse	0	0
	200	Accantonamenti al F.do per rinnovi contrattuali	0	0
	300	Accantonamenti al F.do equo indennizzo	0	0
	400	Accantonamento al F. do rischi su liti, arbitraggi e risarcimenti	169.198	0

**SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO**
**PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA**

		Esercizio corrente	Esercizio precedente	
	900	Accantonamenti per altri rischi	0	0
488	0	<b>ALTRI ACCANTONAMENTI</b>		
	100	Accantonamento al F. do incentivazioni	1.735.332	1.407.945
	200	Accantonamento al F. do straordinari	112.028	125.450
	300	Accantonamento al F. do altre competenze accessorie	2.030.195	1.632.507
	400	Accantonamento al F. do indennità di servizio <12 mesi	0	0
	500	Accantonamento al F. do oneri personale in quiescenza	42.000	41.833
	900	Accantonamento al F. do altri oneri da liquidare	0	0
500	0	<b>ONERI FINANZIARI</b>		
	100	Inter. pass. per antic. di tesoreria	61	0
	200	Inter. pass. su mutui	0	0
	300	Interessi passivi per altre forme di credito di cui art.3, comma 5 lettera f), punto 2 d.lgs 502/92	0	0
	400	Spese bancarie	19	18
	500	Interessi moratori	110	517
	600	Interessi legali	14.633	0
	700	Spese di incasso	624	638
	900	Altri oneri finanziari	207	213
510		<b>SOPRAVVENIENZE PASSIVE</b>		
	100	Sopravvenienze passive		
	10	Sopravvenienze passive	1.008.024	616.753
	20	Arrotondamenti passivi	12	13
	30	Sconti e abbuoni passivi	111	86
	40	Rivalutazioni monetarie	0	0
	200	Differenze passive di cambio	1	1
	300	Insussistenze dell'attivo	403.018	11.541
520		<b>MINUSVALENZE</b>		
	100	Minusvalenze da alienazioni ordinarie di immobilizzazioni	0	22.569
	200	Minusvalenze da alienazioni straordinarie di immobilizzazioni	3.179	0
530	0	<b>IMPOSTE E TASSE</b>		
	100	IRPEG	70.502	71.003
	150	IRAP	1.746.759	1.702.686
	200	Imposte di registro	4.762	7.188
	300	Imposte di bollo	11.880	11.103
	400	Tasse di concessione governative	0	195
	500	Imposte comunali	36.534	35.705
	600	Dazi	0	0
	700	Tasse di circolazione automezzi	1.086	946
	800	Permessi di transito e sosta	0	0
	900	Imposte e tasse diverse	1.322	1.208
540	0	<b>VARIAZIONE DELLE RIMANENZE</b>		
	100	Variazione delle rimanenze di materiale sanitario	-568.782	57.462
	200	Variazione delle rimanenze di materiale non-sanitario	29.104	8.391
570	0	<b>SVALUTAZIONI PER RETTIFICHE DI VALORE DELLE ATTIVITA' FINANZIARIE</b>		
	100	Svalutazioni per rettifiche di valore delle attività finanziarie	0	0
599	0	<b>COSTI DA RIPARTIRE</b>		
	100	Costi da ripartire	0	0
		<b>RICAVI</b>		
600	0	<b>CONTRIBUTI IN CONTO ESERCIZIO DA REGIONE</b>		
	100	Quota capitaria	0	0
	200	Complessità	1.715.000	3.796.000
	300	Ricerca	9.297.000	0
	400	Didattica	0	0
	500	Revisione finanziamento	702.736	7.473.555
	600	Contributi d'esercizio finalizzati		
	10	Contributi per anziani non autosufficienti	0	0
	20	Contributi da Regione per attività sociale	0	0
	90	Altri contributi finalizzati	0	0
	900	Altri contributi in conto esercizio		
	10	Altri contributi dal Fondo Sanitario Regionale	-490.027	388.867
	90	Altri contributi in conto esercizio da Regione	0	0

SCHEDE PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO			
PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA			
		Esercizio corrente	Esercizio precedente
610	ALTRI CONTRIBUTI IN CONTO ESERCIZIO		
	Da Amministrazioni Statali		
	Da Ministero della Sanità	6.306.000	7.047.220
	Da Ministero della Sanità vincolati	262.240	345.679
	Da Ministero dell'Università	0	0
	Da Ministero della Difesa	4.540	11.245
	Da altre amministrazioni statali	0	0
200	Da Altri Enti		
	Da comuni per attività socio assistenziale territoriale delegata	0	0
	Da Provincia	0	0
	Contributi da altri Enti	0	0
620	0 RICA VI PER PRESTAZIONI		
	100 Prestazioni ad aziende sanitarie della Regione		
	10 Rimborso per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	8.575.745	9.038.120
	20 Rimborso per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	7.881.330	4.873.561
	30 Prestazioni amministrative e gestionali	0	0
	40 Consulenze	133.521	55.850
	200 Prestazioni ad aziende sanitarie extra - regionali		
	10 Rimborso per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	13.093.567	13.310.144
	20 Rimborso per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	4.541.125	2.941.006
	30 Prestazioni amministrative e gestionali	0	0
	40 Consulenze	29.616	22.247
630	0 PRESTAZIONI IN FAVORE DI ALTRI		
	100 Prestazioni di natura ospedaliera		
	10 Prestazioni di ricovero	227.102	161.122
	20 Differenze alberghiere camere speciali	28.750	5.862
	30 Uso telefono e TV	0	1
	40 Retta accompagnatori	0	0
	50 Maggiorazione per scelta medico specialista	0	0
	60 Prestazioni ambulatoriali	145.257	110.056
	70 Prov. per prest. libero-professionali	1.945.722	2.035.729
	80 Servizio di Pronto Soccorso	0	0
	85 Trasporti in ambulanza	0	0
	90 Altre prestazioni	0	0
	200 Prestazioni di natura territoriale		
	5 Rette R.S.A.	0	0
	10 Servizio Medicina del lavoro	0	0
	15 Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di lavoro	0	0
	20 Servizio Igiene e Sanità pubblica	0	0
	25 Servizio Igiene dell'abitato e dell'abitazione	0	0
	30 Servizio Igiene degli alimenti	0	0
	35 Servizio Disinfezioni, disinfestazioni, derattizzazioni	0	0
	40 Servizio Chimico ambientale	0	0
	45 Servizio Biotossicologico	0	0
	50 Servizio Impiantistico antinfortunistico	0	0
	55 Servizio Fisico ambientale	0	0
	60 Diritti veterinari	0	0
	65 Sanzioni amministrative	0	0
	70 Servizio medicina legale: visite mediche e certificazioni	0	0
	75 Servizio medicina legale: visite med fiscali lav. dipend.	0	0
	90 Altre prestazioni di natura territoriale	0	0
	300 Prestazioni amministrative e gestionali	0	0
	400 Consulenze	43.802	17.975
640	0 PROVENTI E RICA VI DIVERSI		
	100 Ticket	783.282	723.290
	200 Diritti per rilascio certificati, cartelle cliniche e fotocopie	15.074	15.443
	300 Corrispettivi per diritti sanitari	0	0
	400 Sperimentazioni	0	0
	500 Cessione plasma	518.634	95.842
	600 Cessione liquidi di fissaggio, rottami e materiali diversi	2.004	1.081
	900 Altri proventi e ricavi diversi		
	10 Ricavi c/transitorio	0	0
	80 Ricavi per bilanciamento costi finalizzati (competenza e stralcio)	1.245.678	705.423
	90 Altri proventi e ricavi diversi	0	0
650	0 CONCORSI, RIVALSE, RIMBORSI SPESE		
	100 Concorsi		
	10 Da parte del personale nelle spese per vitto, vestiario e alloggio	56.135	52.131
	20 Da privati per attività in favore di minori, disabili e altri	0	0

**SCHEDA PER ALIMENTAZIONE DEL CONTO ECONOMICO**
**PER AZIENDA LOCALE SOCIO-SANITARIA**

		Esercizio corrente	Esercizio precedente
30	Da comuni per integrazione rette in R.S.A.	0	0
200	Rivalse, rimborsi e recuperi		
5	Recuperi per azioni di rivalsa per prestazioni sanitarie	0	0
10	Recuperi per altre azioni di rivalsa	0	0
15	Rimborso spese di bollo	13.331	12.495
20	Recupero spese di registrazione	0	0
25	Recupero spese legali	0	0
30	Recupero spese telefoniche	0	0
35	Recupero spese postali	11.020	17.958
40	Tasse ammissione concorsi	1.901	1.730
45	Rimborso spese condominiali	0	0
50	Rimborso vitto e alloggio da non dipendenti	24.244	18.911
55	Rimborso personale comandato	0	0
60	Rimborso INPS donatori di sangue	1.752	2.755
65	Rimborso INAIL infortuni personale dipendente	16.477	15.033
70	Rimborso spese viaggio e soggiorno su consulenze	8	3
71	Rimborso contributi su consulenze	0	0
90	Altre rivalse, rimborsi, recuperi	234.499	223.981
660	0 RICAVALI EXTRA-OPERATIVI		
100	Ricavi da patrimonio		
10	Locazioni attive	101.904	99.857
90	Altri ricavi da patrimonio	0	0
200	Cessione gestione esercizi pubblici e macchine distributrici	9.296	9.296
300	Compensi per gestione telefono pubblico	0	0
400	Donazioni e lasciti	0	0
900	Altri ricavi extra-operativi	0	47
670	0 SOPRAVVENIENZE ATTIVE		
100	Sopravvenienze attive		
10	Sopravvenienze attive	1.121.666	68.960
20	Arrotondamenti attivi	45	27
30	Sconti e abbuoni attivi	25	33
200	Differenze attive di cambio	25	6
300	Insussistenze del passivo	580.519	41.064
680	0 PLUSVALENZE		
100	0 Plusvalenze da alienazioni ordinarie di immobilizzazioni	0	5.100
200	0 Plusvalenze da alienazioni straordinarie di immobilizzazioni	19.819	0
690	0 ACCANTONAMENTI UTILIZZATI NELL'ESERCIZIO		
100	Utilizzo fondi rischi	0	0
200	Utilizzo fondo svalutazione immobilizzazioni	0	0
300	Utilizzo fondo svalutazione magazzino	0	0
400	Utilizzo fondo svalutazione crediti	0	0
700	0 COSTI CAPITALIZZATI		
100	Incremento immobilizzazioni immateriali	0	0
200	Incremento immobilizzazioni materiali	0	0
300	Utilizzo quota di contributi in conto capitale	4.165.645	3.731.330
710	0 INTERESSI ATTIVI		
100	Interessi attivi su depositi ed eccedenze di cassa		
10	Su depositi bancari	13.236	19.163
20	Su depositi postali	58	160
200	Interessi attivi su titoli	0	0
300	Altri interessi attivi	0	0
720	0 RIVALUTAZIONI PER RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE		
100	Rivalutazioni per rettifiche di valore di attività finanziarie	0,00	0
	<b>TOTALE COSTI</b>	<b>63.379.303</b>	<b>56.790.873</b>
	<b>TOTALE RICAVI</b>	<b>63.379.303</b>	<b>57.495.360</b>
	<b>RISULTATO</b>	<b>0</b>	<b>704.487</b>

OK QUADRA

ATTENZIONE, IL CONTO

## CONTO ECONOMICO - SCHEMA MINISTERIALE

C.R.O. DI AVIANO	ESERCIZIO CORRENTE	ESERCIZIO PRECEDENTE
<b>A) VALORE DELLA PRODUZIONE</b>		
1 Contributi in c/esercizio per assistenza	2.194.489	12.015.346
2 Contributi in c/esercizio per la ricerca corrente	15.603.000	7.047.220
3 Contributi in c/esercizio per la ricerca finalizzata	1.245.678	705.423
4 Proventi e ricavi diversi	37.292.449	32.798.340
5 Concorsi, recuperi, rimborsi per attività tipiche	359.367	344.997
6 Compartecipazione alla spesa per prestazioni sanitarie	783.282	723.290
7 Costi capitalizzati	4.165.645	3.731.330
8 Variazioni delle rimanenze di prodotti in corso di lavorazione, semilavorati	0	0
9 Variazioni dei lavori in corso su ordinazione	0	0
<b>TOTALE A)</b>	<b>61.643.910</b>	<b>57.365.946</b>
<b>B) COSTI DELLA PRODUZIONE</b>		
1 Acquisti di beni	(17.751.454)	(14.635.866)
2 Acquisti di servizi	(461.702)	(395.256)
a) prestazioni sanitarie da pubblico	0	0
b) prestazioni sanitarie da privato	0	0
c) prestazioni non sanitarie da pubblico	(1.741.879)	(1.578.721)
d) prestazioni non sanitarie da privato	(2.264.691)	(2.255.540)
3 Manutenzione e riparazione	(103.594)	(177.426)
4 Godimento di beni di terzi	(19.822.272)	(18.970.147)
5 Personale ruolo sanitario	(128.690)	(125.358)
6 Personale ruolo professionale	(3.320.181)	(3.419.405)
7 Personale ruolo tecnico	(1.857.534)	(1.462.148)
8 Personale ruolo amministrativo	(4.965.326)	(4.362.619)
9 Oneri diversi di gestione	(31.435)	(19.815)
10 Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	0	0
11 Ammortamenti dei fabbricati	(1.384.565)	(1.363.765)
a) disponibili	(2.749.645)	(2.347.750)
b) indisponibili		
12 Ammortamento delle altre immobilizzazioni materiali		

13 Svalutazione dei crediti	0	0
14 Variazione delle rimanenze di materie prime, sussidiarie e di consumo	539.678	(65.853)
15 Accantonamenti tipici dell'esercizio	(4.088.753)	(3.207.734)
<b>TOTALE B)</b>	<b>(60.132.043)</b>	<b>(54.387.403)</b>
<b>DIFFERENZA TRA VALORE E COSTI DELLA PRODUZ.</b>	<b>1.511.867</b>	<b>2.978.543</b>
<b>C) PROVENTI E ONERI FINANZIARI</b>		
1 Interessi attivi	13.294	19.323
2 Altri proventi	0	0
3 Interessi passivi	(14.804)	(517)
4 Altri oneri	(850)	(870)
<b>TOTALE C)</b>	<b>(2.360)</b>	<b>17.936</b>
<b>D) RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITA' FINANZIARIE</b>		
1 rivalutazioni	0	0
2 svalutazioni	0	0
<b>TOTALE D)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>E) PROVENTI E ONERI STRAORDINARI</b>		
1 Minusvalenze	(3.179)	0
2 Plusvalenze	19.819	0
3 Accantonamenti non tipici dell'attività sanitaria	0	0
4 Concorsi, recuperi, rimborsi per attività non tipiche	0	0
5 Sopravvenienze e insussistenze	291.114	(518.303)
<b>TOTALE E)</b>	<b>307.754</b>	<b>(518.303)</b>
<b>RISULTATO PRIMA DELLE IMPOSTE (A - B +C +-D +-E)</b>	<b>1.817.261</b>	<b>2.478.176</b>
Imposte e tasse	(1.817.261)	(1.773.689)
<b>UTILE (PERDITA) DELL'ESERCIZIO</b>	<b>0</b>	<b>704.487</b>

## Stato patrimoniale

Attivo	TOTALE		ESERCIZIO PRECED.	
	PARZIALI	TOTALE	PARZIALI	ESERCIZIO PRECED.
<b>A) IMMOBILIZZAZIONI</b>				
<b>I. Immobilizzazioni immateriali</b>				
1 Costi d'impianto e di ampliamento		0		0
2 Costi di ricerca, sviluppo e di pubblicità		0		0
3 Diritti di brevetto industr. e di utiliz. delle opere dell'ingegno		0		0
4 Concessioni, licenze, marchi e diritti simili		99.129		30.302
5 Immobilizzazioni in corso e acconti		0		0
<b>Totale immobilizzazioni immateriali (I)</b>		<b>99.129</b>		<b>30.302</b>
<b>II. Immobilizzazioni materiali</b>				
1 Terreni		199.187		204.118
2 Fabbricati <i>meno: fondo ammortamento fabbricati strumentali</i>		47.003.986 (7.811.051)		47.083.842 (6.426.487)
<b>Totale immobilizzazioni materiali (II)</b>		<b>39.192.935</b>		<b>40.657.355</b>
3 Impianti e macchinari <i>meno: fondo ammortamento</i>		2.534.872 (1.388.363)		2.481.832 (1.149.719)
<b>Totale immobilizzazioni materiali (III)</b>		<b>1.146.509</b>		<b>1.332.113</b>
4 Attrezzature sanitarie <i>meno: fondo ammortamento</i>		30.719.467 (20.110.935)		28.033.038 (18.037.250)
<b>Totale immobilizzazioni materiali (IV)</b>		<b>10.608.532</b>		<b>9.995.788</b>
5 Mobili e arredi <i>meno: fondo ammortamento</i>		3.439.241 (2.910.548)		3.321.198 (2.767.519)
<b>Totale immobilizzazioni materiali (V)</b>		<b>528.693</b>		<b>553.679</b>
6 Automezzi <i>meno: fondo ammortamento</i>		134.134 (107.677)		222.627 (178.532)
<b>Totale immobilizzazioni materiali (VI)</b>		<b>26.457</b>		<b>44.095</b>

## Stato patrimoniale

	ESERCIZIO PRECED.	TOTALE		ESERCIZIO PRECED.
		Entro 12 mesi	Oltre 12 mesi	
7 Altri beni <i>meno: fondo ammortamento</i>	4.210.570 (2.936.094)	4.613.828 (3.204.332)		1.274.476
8 Immobilizzazioni in corso e acconti	27.519	302.806		
<b>Totale immobilizzazioni materiali (II)</b>	54.089.143	53.414.615		
<b>III. Immobilizzazioni finanziarie</b>				
1 Crediti:				
a) da Regione	9.306	9.306	9.306	9.306
b) da aziende sanitarie della Regione	0	0	0	0
c) da altri	3.018	3.018	3.018	3.018
	12.324	12.324	12.324	12.324
2 Titoli	0	13.000		0
<b>Totale immobilizzazioni finanziarie (III)</b>	12.324	25.324		12.324
<b>TOTALE IMMOBILIZZAZIONI (A)</b>	54.131.769	53.539.068		54.131.769
<b>B) ATTIVO CIRCOLANTE</b>				
I. Rimanenze				
1 Sanitarie	1.144.724	1.713.506	1.713.506	1.144.724
2 Non sanitarie	282.429	253.325	253.325	282.429
<i>meno: fondo svalutazione magazzino</i>	0	0	0	0
<b>Totale rimanenze (I)</b>	1.427.153	1.966.831	1.966.831	1.427.153
II. Crediti da:				
1 Regione	17.493.523	23.085.034	23.085.034	17.493.523
2 Agenzia Regionale	4.495	0	0	4.495
3 Amministrazioni pubbliche	7.225.140	6.190.108	6.190.108	7.225.140
4 Comune	0	0	0	0
5 Aziende sanitarie della Regione	435.857	449.166	449.166	435.857
<b>Totale crediti da (II)</b>	25.143.015	35.374.308	35.374.308	25.143.015



## Stato patrimoniale

		TOTALE			ESERCIZIO PRECEDENTE
6	Aziende sanitarie extra-regionali	294.857	294.857	324.905	324.905
7	Erario	0	0	1.918	1.918
8	Verso altri	490.139	490.139	667.709	667.709
	<i>meno: fondo svalutazione crediti</i>	(36.734)	(36.734)	(47.326)	(47.326)
	<i>Totale crediti (II)</i>	30.472.570	30.472.570	26.106.221	26.106.221
<b>III.</b>	<i>Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni</i>				
1	Titoli a breve	0	0	0	0
	<i>Totale att. fin. che non costituiscono imm.ni (III)</i>	0	0	0	0
<b>IV.</b>	<i>Disponibilità liquide</i>				
1	Cassa	86.157	86.157	82.622	82.622
2	Istituto tesoriere	1.687.557	1.687.557	6.397.729	6.397.729
3	Altri istituti di credito	0	0	0	0
4	Banca d'Italia	0	0	0	0
5	Depositi postali	16.282	16.282	19.027	19.027
	<i>Totale disponibilità liquide (IV)</i>	1.789.996	1.789.996	6.499.378	6.499.378
	<b>TOTALE ATTIVO CIRCOLANTE</b>	34.229.397	34.229.397	34.032.752	34.032.752
<b>C)</b>	<b>RATEI E RISCONTI</b>				
1	Ratei attivi	0	0	0	0
2	Risconti attivi	307.088	307.088	226.946	226.946
	<b>TOTALE RATEI E RISCONTI</b>	307.088	307.088	226.946	226.946
	<b>TOTALE ATTIVO</b>	88.075.553	88.075.553	88.391.467	88.391.467

## Stato patrimoniale

	TOTALE		ESERCIZIO PRECED.	
	TOTALE	PARZIALI	TOTALE	PARZIALI
<b>Passivo</b>				
<b>A) PATRIMONIO NETTO</b>				
I. Fondo di dotazione	47.745.322		49.907.196	
II. Contributi c/capitale da Regione indisistiti	3.255.968		1.163.538	
III. Contributi c/capitale da Regione vincolati	0		0	
IV. Altri contributi in c/capitale	6.866.493		6.037.151	
V. Contributi per ripiani perdite	0		0	
VI. Riserve di rivalutazione	0		0	
VII. Altre riserve	4.482.883		4.155.963	
VIII. Utili (perdite) portati a nuovo	0		578.640	
IX. Utile (Perdita) dell'esercizio	0		704.487	
<b>TOTALE PATRIMONIO NETTO</b>	<b>62.350.666</b>		<b>62.546.975</b>	
<b>B) FONDI PER RISCHI E ONERI</b>				
1. Fondi per imposte	0		0	
2. Fondi per oneri al personale da liquidare	10.769.471		8.798.788	
3. Fondi per rischi	395.616		887.071	
4. Altri fondi	31.857		31.857	
<b>TOTALE FONDI PER RISCHI E ONERI</b>	<b>11.196.944</b>		<b>9.717.716</b>	
<b>C) PREMIO DI OPEROSITA' MEDICI SUMAI</b>				
<b>D) DEBITI</b>				
1. Mutui	0		0	
2. Debiti verso Regione	424.597		407.664	
3. Debiti verso Agenzia Regionale	0		0	
4. Comune	60.883		18.121	
5. Debiti verso aziende sanitarie della Regione	366.783		300.253	
6. Debiti verso aziende sanitarie extra-regionali	58.468		49.890	
7. Debiti verso fornitori	8.344.454		9.374.286	
8. Debiti verso istituti di credito	0		0	
a) Verso istituto tesoriere	61		0	
b) Verso altri istituti di credito	0		0	
		Entro 12 mesi	Entro 12 mesi	Oltre 12 mesi
		0	0	0
		424.597	407.664	407.664
		0	0	0
		60.883	18.121	18.121
		366.783	300.253	300.253
		58.468	49.890	49.890
		8.344.454	9.374.286	9.374.286
		0	0	0
		61	0	0
		0	0	0

### Stato patrimoniale

	296	296	293	ESERCIZIO PRECED.
9 Debiti verso personale	296	296	293	293
10 Debiti tributari	684.669	684.669	782.206	782.206
11 Debiti verso istituti di previdenza e di sicurezza sociale	359.975	359.975	395.026	395.026
12 Altri debiti	118.701	118.701	272.711	272.711
<b>TOTALE DEBITI</b>	<b>10.418.887</b>	<b>10.418.887</b>		<b>11.600.450</b>
<b>E) RATEI E RISCONTI</b>				
1 Ratei passivi		0		0
2 Risconti passivi		4.109.056		4.526.326
<b>TOTALE RATEI E RISCONTI</b>		<b>4.109.056</b>		<b>4.526.326</b>
<b>TOTALE PASSIVO E NETTO</b>		<b>88.075.553</b>		<b>88.391.467</b>

### Conti d'ordine

	TOTALE	ESERCIZIO PRECED.
RISCHI	0	0
IMPEGNI	0	0
GARANZIE	0	0
BENI DI TERZI	0	0
BENI PRESSO TERZI	0	0

## Alimentazione dello Stato Patrimoniale

			Esercizio corrente	Esercizio precedente
<b>IMMOBILIZZAZIONI</b>				
10	0 0	IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI		
	100 0	Costi di impianto e ampliamento	0	0
	200 0	Costi di ricerca, sviluppo e di pubblicità	0	0
	300 0	Diritti di brevetto e diritti di utilizzazione delle opere d'ingegno	0	0
	400 0	Concessioni, licenze, marchi e diritti simili	227.976	127.715
	500 0	Immobilizzazioni in corso e acconti	0	0
20	0 0	IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI		
	100 0	Terreni		
	10	Terreni disponibili	199.187	204.118
		Terreni indisponibili	0	0
	200 0	Fabbricati		
	10	Fabbricati disponibili	851.832	944.574
	20	Fabbricati indisponibili	46.152.154	46.139.268
	300 0	Impianti e macchinari		
	10	Impianti e macchinari	2.534.872	2.481.832
	400 0	Attrezzature e strumenti sanitari		
	10	Attrezzature sanitarie	30.719.467	28.033.038
	11	Strumentario chirurgico	0	0
	500 0	Mobili e arredi		
	10	Mobili e arredi	3.439.241	3.321.198
	600 0	Automezzi		
	10	Automezzi	134.134	222.627
	700 0	Altri beni		
	10	Altri beni	4.613.828	4.210.570
	20	Manutenzioni straordinarie su beni di terzi	0	0
	800 0	Immobilizzazioni in corso e acconti	302.806	27.519
30	0 0	IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE		
	100 0	Crediti verso Regione		
	10	Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse	0	0
	20	Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	9.306	9.306
	90	Altri crediti	0	0
	200 0	Crediti verso aziende sanitarie della Regione		
	10	Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse	0	0
	20	Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	0	0
	90	Altri crediti	0	0
	300 0	Crediti verso altri		
	10	Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse	0	0
	20	Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	3.018	3.018
	90	Altri crediti	0	0
	500 0	Titoli	13.000	0
<b>ATTIVO CIRCOLANTE</b>				
100	0 0	SCORTE		
	100 0	Sanitarie	1.713.506	1.144.723
	200 0	Non-sanitarie	253.325	282.429
110	0 0	CREDITI		
	100 0	Crediti verso Regione		
	100 10	Crediti verso Regione	23.085.034	17.493.523
	110 0	Crediti verso gestione stralcio		
	10	Crediti verso gestione stralcio 1	0	0
	20	Crediti verso gestione stralcio 2	0	0
	30	Crediti verso gestione stralcio 3	0	0
	150 0	Crediti verso Agenzia regionale		
	10	Crediti	0	4.495
	20	Crediti per fatture e ricevute da emettere	0	0
	30	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
	200 0	Aziende sanitarie della Regione		
	10	Crediti	446.188	413.411
	91	Crediti per fatture e ricevute da emettere	2.979	22.446
	92	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
	300 0	Aziende sanitarie extra regionali		
	10	Crediti	270.466	237.091

		Esercizio corrente	Esercizio precedente
	Crediti per fatture e ricevute da emettere	24.391	87.815
	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
400	Comuni		
10	Crediti	0	0
91	Crediti per fatture e ricevute da emettere	0	0
92	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
500	Amministrazioni pubbliche		
10	Crediti verso Ministero della Sanità	5.903.972	7.141.130
20	Crediti verso Ministero dell'Università	0	0
30	Crediti verso Ministero della Difesa	0	0
40	Crediti verso Prefettura	66.192	27.485
50	Crediti verso enti previdenziali per acconti pensione	0	0
60	Pagamenti a personale per conto altri enti	0	0
90	Crediti verso altre amministrazioni pubbliche	24.224	29.070
91	Crediti per fatture e ricevute da emettere	195.721	27.456
92	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
600	Erario		
10	IRPEG	0	1.918
11	ILOR	0	0
12	IRAP	0	0
21	IVA a credito	0	0
22	IVA a credito per acquisti infra-CEE	0	0
23	IVA a credito per autofatture	0	0
24	IVA in sospensione	0	0
90	Imposte varie	0	0
700	Crediti verso privati		
10	Privati paganti	168.942	468.432
11	Dozzinanti	12.343	1.179
15	Crediti verso soggetti esteri	115.892	60.049
20	Acconti a farmacie	0	0
30	Anticipi a fornitori per prestazioni L. 216/95 art. 26	0	0
40	Acconti a fornitori	0	0
50	Depositi cauzionali	0	77
90	Altri crediti	0	0
91	Crediti per fatture e ricevute da emettere	97.949	42.053
92	Note credito da ricevere/note debito da emettere	0	0
800	Crediti verso dipendenti		
10	Dipendenti c/prestiti	0	0
20	Acconti a personale	0	0
30	Anticipi a personale	92.723	91.317
40	Arrotondamenti su stipendi	0	0
90	Altri crediti vs il personale	2.289	4.603
900	Altri crediti	0	0
120	0 0 ATTIVITÀ FINANZIARIE		
100	0 Titoli	0	0
130	0 0 DISPONIBILITÀ LIQUIDE		
100	0 Cassa economale		
10	cassa n° 1	71.041	73.703
20	cassa n° 2	0	0
30	cassa n° ...	0	0
200	0 Cassa prestazioni		
10	cassa n° 1	15.116	8.919
20	cassa n° 2	0	0
30	cassa n° 3	0	0
300	0 Istituto tesoriere		
10	c/c di tesoreria	1.679.000	6.384.734
20	interessi attivi da liquidare	8.556	12.994
400	0 Altri istituti di credito	0	0
500	0 Banca d'Italia	0	0
600	0 Depositi postali		
10	c/c postale	14.710	15.620
20	deposito affrancatrice 1	1.573	3.408
30	deposito affrancatrice 2	0	0
40	deposito affrancatrice ...	0	0
900	0 Conti transitori		
10	Incassi c/transitorio	0	0
20	Pagamenti c/transitorio	0	0
30	Giroconti	0	0

			Esercizio corrente	Esercizio precedente
140	0	0	RATEI E RISCONTI	
	100	0	Ratei attivi	0
	200	0	Risconti attivi	307.088
195	0	0	CONTI D'ORDINE ATTIVI	
	100	0	Rischi	0
	200	0	Impegni	0
	300	0	Garanzie	0
	400	0	Beni di terzi	0
	500	0	Beni presso terzi	0
<b>PASSIVITÀ</b>				
200	0	0	PATRIMONIO NETTO	
	100	0	Fondo di dotazione	
	10		Riserva per valutazione iniziale delle immobilizzazioni	34.732.044
	11	**	Riserva per investimenti già impegnati nelle gestioni pregresse	3.179.815
	12	**	Riserva per investimenti già impegnati nelle gestioni liquidatorie	2.612.083
	20		Riserva per valutazione iniziale delle giacenze	762.659
	30		Riserva /deficit per altre attività e passività iniziali	6.458.722
	200	0	Contributi regionali in c/capitale indistinti	3.255.968
	300	0	Contributi regionali in c/capitale vincolati	0
	400	0	Altri contributi in c/capitale	
		10	Contributi per rimborso mutui	0
		90	Altri contributi	6.866.493
	500	0	Contributi per ripiani perdite	0
	600	0	Riserve di rivalutazione	0
	700	0	Altre riserve	
		10	Riserva per donazioni e lasciti	4.104.519
		90	Altre riserve	378.362
	800	0	Utili o perdite portati a nuovo	0
	900	0	Utile o perdita dell'esercizio	0
210	0	0	FONDI AMMORTAMENTO IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI	
	100	0	F. amm. costi di impianto e d'ampliamento	0
	200	0	F. amm. costi di ricerca e sviluppo e di pubblicità	0
	300	0	F. amm. diritti di brev. e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	0
	400	0	F. amm. concessioni, licenze, marchi e diritti simili	128.847
211	0	0	FONDI AMMORTAMENTO IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI	
	200	0	F.amm. fabbricati	
		10	Fabbricati disponibili	0
		20	Fabbricati indisponibili	7.811.051
	300	0	F.amm. impianti e macchinari	1.388.363
	400	0	F.amm. attrezzature e strumenti sanitari	20.110.935
	500	0	F.amm. mobili e arredi	2.910.548
	600	0	F.amm. automezzi	107.677
	700	0	F.amm. altri beni	3.204.332
220	0	0	FONDI RETTIFICATIVI DELLE ATTIVITÀ	
	100	0	Fondo svalutazione immobilizzazioni	0
	200	0	Fondo svalutazione magazzino	
		10	Scorte sanitarie	0
		20	Scorte non sanitarie	0
	300	0	Fondo svalutazione crediti	36.734
	900	0	Altri fondi rettificativi delle attività	0
230	0	0	FONDI RISCHI ED ONERI	
	100	0	F.do imposte e tasse	0
	200	0	Fondo per oneri al personale da liquidare	
		10	Incentivazioni	3.164.455
		20	Straordinari	227.157
		30	Altre competenze accessorie	5.276.156
		40	Indennità di fine servizio < 12 mesi	0
		50	Equo indennizzo	2.696
		60	Fondo oneri differiti per attività libero professionale	1.071.145
		90	Altri oneri da liquidare	1.027.861
	300	0	Fondo rischi su liti, arbitraggi e risarcimenti	169.198
	400	0	Fondo oneri per rinnovi contrattuali	0
	500	0	Fondo oneri personale in quiescenza	226.418
	900	0	Altri fondi	31.857

		Esercizio corrente	Esercizio precedente
240	0 0	FONDO PREMIO OPEROSITÀ (SUMAI)	
100	0 0	Fondo premio operosità (SUMAI)	0
250	0 0	DEBITI VERSO ISTITUTI DI CREDITO	
100	0 0	Mutui - quota in scadenza oltre i 12 mesi	0
200	0 0	Mutui - quota in scadenza entro i 12 mesi	0
300	0 0	Istituto tesoriere	
10		Anticipazioni	0
20		Interessi passivi da liquidare	61
255	0 0	ACCONTI SU CONTRIBUTI	
100	0 0	Acconti su contributi in c/esercizio	
10		Da Regione	0
20		Da comuni per att. socio assistenziale	0
90		Da altri	0
200	0 0	Acconti su contributi in c/capitale	0
260	0 0	DEBITI VERSO ENTI PUBBLICI	
100	0 0	Deb. vs. Regione	424.597
110	0 0	Deb. vs. gestione stralcio	
10		Deb. vs. gestione stralcio 1	0
20		Deb. vs. gestione stralcio 2	0
30		Deb. vs. gestione stralcio ...	0
150	0 0	Deb. vs. Agenzia regionale	
10		Debiti	0
20		Debiti per fatture e ricevute da ricevere	0
30		Note credito da emettere/note debito da ricevere	0
200	0 0	Deb. vs. aziende sanitarie della Regione	
10		Debiti	213.667
20		Debiti per fatture e ricevute da ricevere	153.116
30		Note credito da emettere/note debito da ricevere	0
300	0 0	Deb. vs. aziende sanitarie extra-regionali	
10		Debiti	2.317
20		Debiti per fatture e ricevute da ricevere	56.151
30		Note credito da emettere/note debito da ricevere	0
400	0 0	Deb. vs. Comuni	
10		Debiti	18.188
20		Debiti per fatture e ricevute da ricevere	42.695
30		Note credito da emettere/note debito da ricevere	0
500	0 0	Deb. vs. amministrazioni pubbliche	
10		Debiti	36.703
20		Debiti per fatture e ricevute da ricevere	7.400
30		Note credito da emettere/note debito da ricevere	0
600	0 0	Deb. vs. istituti di previdenza	
10		INPDAP	316.141
20		INPS	26.718
30		INAIL	9.400
40		ENPAM	0
50		ENPAF	0
60		ONAOISI	7.716
90		Deb. vs. altri istituti di previdenza	0
900	0 0	Altri debiti	0
265	0 0	DEBITI VERSO ERARIO E CONCESSIONARI DIVERSI	
100	0 0	IRPEG	0
110	0 0	ILOR	0
112	0 0	IRAP	0
200	0 0	IRPEF c/ritenute	686.039
300	0 0	Erario c/IVA	(4.398)
310	0 0	IVA a debito	0
320	0 0	IVA a debito per acquisti infra -CEE	0
330	0 0	IVA a debito per autofatture	0
900	0 0	Altri debiti tributari	3.029
270	0 0	DEBITI VERSO PERSONALE	
100	0 0	Deb. vs. personale dipendente	0
200	0 0	Deb. vs. personale esterno	
10		Personale convenzionato	0
20		Personale non convenzionato	0
30		Debiti vs. personale tirocinante e borsisti	0

		Esercizio corrente	Esercizio precedente
40	Debiti vs. allievi	0	0
50	Debiti vs. obiettori di coscienza	296	293
60	Per autofatture da emettere	0	0
300	0 Deb. vs organi direttivi e istituzionali	0	0
280	0 0 DEBITI VERSO PRIVATI		
100	0 Fornitori		
10	Fornitori nazionali	7.396.222	8.260.412
20	Fatture e ricevute da ricevere	625.283	942.001
30	Fornitori esteri	312.247	161.804
40	Depositi cauzionali	10.701	10.069
50	Per autofatture da emettere	0	0
200	0 Assicurazioni	55.000	216.296
300	0 Vs associazioni di volontariato	0	0
400	0 Deb. vs. farmacie	0	0
500	0 Dozzinanti c/cauzioni	8.802	14.184
600	0 Vs assistiti	0	0
700	0 Debiti per trattenute al personale	10.796	0
800	0 Debiti per trattenute sindacali a farmacie	0	0
900	0 Altri debiti	0	0
285	0 0 RATEI E RISCONTI PASSIVI		
100	0 Ratei passivi	0	0
200	0 Risconti passivi	4.109.056	4.526.326
290	0 0 CONTI DI RIEPILOGO		
100	0 Stato patrimoniale di chiusura	0	0
200	0 Stato patrimoniale di apertura	0	0
300	0 Conto economico	0	0
295	0 0 CONTI D'ORDINE PASSIVI		
100	0 Rischi	0	0
200	0 Impegni	0	0
300	0 Garanzie	0	0
400	0 Beni di terzi	0	0
500	0 Beni presso terzi	0	0



## Nota integrativa

La nota integrativa è redatta ai sensi dell'art. 2423 C.C., dell'art. 25 della L.R. n.49/96 ed ai sensi del regolamento di Contabilità generale (D.P.G.R. n. 127 dd. 23/4/99).

In ottemperanza a quanto disposto dalla L.R. 49/96 e dal decreto del Ministero del tesoro e della programmazione Economica in data 03/09/1997 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale in data 12/12/1998 questa Amministrazione ha attivato la contabilità economico-patrimoniale a far tempo dall'1/1/1999.

Il bilancio d'esercizio dell'anno 2004, assieme allo Stato Patrimoniale, prevede che tale documento sia corredato dalla relazione sulla gestione che ha lo scopo di informare sulla funzione e sull'andamento dell'Istituto.

L'Istituto:

- > ha mantenuto gli accordi 2004 per le prestazioni di ricovero regionali, fissato ad € 8.575.745 con un incremento rispetto a tale dato del 4%, e quello delle prestazioni ambulatoriali, fissato ad € 4.602.519 con un incremento rispetto a tale dato al netto dell'attività PET, del 5,50%. Nei confronti delle Aziende Sanitarie regionali, l'Istituto ha inoltre garantito la fornitura dei farmaci H, che sono passati da 1.421.077 € (dato 2003) a 1.790.361 € (dato 2004, ) con un incremento del 26% circa nonché quelli per deospedalizzazione dei pazienti dell'area vasta pordenonese, delle aziende sanitarie regionali di provenienza del paziente, che per quanto riguarda le aziende regionali presenta invece un decremento di circa il 3%;
- > la quota per la ricerca corrente attribuita da parte del Ministero della Salute e quella per Alleanza contro il cancro ha subito un decremento del 10,52% (€ 6.306.000 di cui € 485.000 per ACC);
- > ha registrato, nel 2004, l'incremento del contributo straordinario per gli IRCCS regionali per un importo pari ad € 702.736, nel mentre è stato confermato a € 9.297.000 il contributo IRCCS da parte della Regione FVG;
- > l'attività extra - regionale, come è noto rispecchia i dati validati dalla Regione FVG relativi all'esercizio precedente (**2003**). Tali dati risultano rispetto al **2002** sostanzialmente in linea per quanto concerne l'attività di ricovero ed in diminuzione di circa il 7% per l'attività specialista ambulatoriale. L'attività dell'anno 2004 ottenuta dai sistemi informativi aziendali SID e SIASA, presenta rispetto al 2003 un incremento in termini reali ( ovvero a tariffe costanti), per quanto concerne l'attività di ricovero di circa il **13%**, dato che raggiunge il più' **11,50%** per l'attività di specialistica ambulatoriale, che sale, considerando anche le prestazione PET, al più' **47%**, La fornitura diretta di farmaci antiretrovirali ed H presenta invece un incremento percentuale del **17,40%**;
- > tutta l'attività è stata garantita nonostante la carenza di personale (infermieristico, anestesisti, tecnici di radiologia). Da rilevare che alcune funzioni quali anestesia, radioterapia, radiologia, avvio nuova PET, sono state garantite facendo ricorso ad istituti contrattuali (art. 55 del CCNL Dirigenza 8.06.2000 e L. 1/2001 e successive modificazioni ed integrazioni).

Si riporta in calce la tabella "A" contenente l'andamento dei ricavi e dei contributi dalla quale si riscontra l'impegno dell'Istituto nel campo assistenziale sia regionale, che extraregionale, nonché l'incidenza della percentuale del contributo regionale sull'intera attività.

Si precisa che, come dettagliato nella delibera di approvazione del Bilancio consuntivo 2004, le tariffe applicate per le prestazioni di ricovero extraregionali sono quelle definite dalla T.U.C.. Tale applicazione ha comportato per l'Istituto minori ricavi per complessivi € 572.871.

tabella "A"

RICAVI E CONTRIBUTI	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Contributo per complessità, ricerca e altro	12.111	11.904	12.500	12.550	11.426	11.715
Altri contributi regionali (Farmaci H, Attività finalizzate e/o delegate, Assegnazione per personale del Comparto)				1.272	233	-490
Ricavi per attività regionale	8.116	8.116	10.013	10.454	13.912	16.457
Ricavi per attività extra-regionale	11.635	11.635	13.566	13.566	16.251	17.635
Contributo Ministero della Salute per la ricerca	6.141	6.910	7.286	7.286	7.047	6.306
<b>TOTALE</b>	<b>38.002</b>	<b>40568</b>	<b>43.414</b>	<b>48.841</b>	<b>48.868</b>	<b>51.623</b>
Percentuale dell'intervento regionale sul totale	31,38 %	29,34 %	28,91 %	29,34 %	23,38 %	21,75 %

#### **Tabella n.I.1 Immobilizzazioni immateriali**

La tabella contiene il valore iniziale delle immobilizzazioni immateriali costituite dai software, le acquisizioni intervenute dell'anno ed il loro valore finale.

#### **Tabella n.I.2 Immobilizzazioni materiali**

La tabella contiene i valori delle immobilizzazioni materiali nel loro valore iniziale, con i movimenti intervenuti per effetto di acquisizioni, riclassificazioni, ammortamenti e quindi loro valore finale.

I movimenti dell'esercizio si riferiscono alle seguenti specifiche:

a. Terreni	E' stato ceduto n.1 terreno in Comune di Precenico acquisito per legato Sig.Toso Gino per il valore contabile di Euro 4.931,13
b. Fabbricati	1. <i>indisponibili</i> : è stato incrementato il quarto dente di pettine per Euro 12.885,31 2. <i>disponibili</i> : sono stati alienati n.2 immobili disponibili del legato Toldo Enrico in Sacile (valore contabile Euro 92.741,60)
c. Impianti e macchinari	Sono stati acquisiti per Euro 53.040,00 i seguenti impianti e macchinari: l'impianto per addolcimento acque per Euro 7.200,00 e la Centrale aria medica per Euro 45.840,00.
d. Attrezzature sanitarie	Sono state acquistate attrezzature sanitarie diverse per Euro 2.695.569,06 (n.1 Acceleratore Lineare per Euro 1.311.260,42, n.1 Ecotomografo per Euro 103.153,20, Apparecchiature per Chimica Clinica per Euro 436.299,93, Apparecchiature per Indagini di Laboratorio Immunochimiche e Cito Istologiche per Euro 447.042,26, Apparecchiature per Radiologia per Euro 174.960,00, Apparecchiature per Sala Operatoria per Euro 87.191,47 ed altre Apparecchiature per uso diagnostico per un totale di Euro 135.661,78). <i>Dismissioni</i> : sono state dismesse attrezzature per un valore netto contabile di Euro 2.856,07 (costo storico decurtato del fondo di ammortamento).
e. Mobili e arredi	Sono stati acquistati mobili e arredi per Euro 118.095,03.
f. Automezzi	Sono stati ceduti automezzi per il valore storico di Euro 88.493,07 interamente ammortizzati (valore netto contabile 0).
h. Altri Beni	Sono stati acquistati per un totale di Euro 405.722,16.- altri beni appartenenti alle seguenti categorie: attrezzature d'ufficio ed hardware per Euro 354.300,30, attrezzature tecnico-manutentive per Euro 5.492,84, attrezzature da cucina Euro 18.693,86 e beni di supporto all'attività sanitaria per Euro 27.235,16. <i>Dismissioni</i> : sono stati dismessi beni per un valore netto contabile di Euro 385,81 (costo storico decurtato del fondo di ammortamento).

**Tabella n. I.3 "Immobilizzazioni finanziarie"**

Nella presente tabella sono esposti i crediti nei confronti della Regione in conto capitale provenienti dalle gestioni liquidatorie e dalla gestione in conto capitale 1/1/1990-31/12/1998.

Nel corso dell'anno i crediti non hanno avuto movimentazione nel mentre si registra un incremento di € 13.000 alla voce Titoli , relativo all'acquisto di quote societarie possedute nel CONSORZIO PER IL CENTRO DI BIOMEDICINA MOLECOLARE. L'acquisto avvenuto con delibera n 13/2004, ha inizialmente riguardato un importo pari a 21.000 €. Successivamente con la delibera n 198 del 9 luglio 2004, si è provveduto alla cessione di parte delle quote societarie possedute portando la propria partecipazione dall'originale cifra di 21.000 € all'attuale di 13.000 €, corrispondente al 13% del capitale sociale del suddetto Consorzio.

**Tabella n. I.4 "I crediti"**

Rispetto all'esercizio precedente il saldo totale dei crediti ha subito un incremento di circa Euro **4.355.000**.

Si rileva in particolare:

- l'aumento netto dei crediti nei confronti della Regione per Euro 5.591.000 circa dovuto sostanzialmente al saldo finanziamento anno 2004,
- un decremento complessivo dei crediti nei confronti delle aziende regionali ed extra-regionali del SSN per circa 16.800 €, dovuto a fatture per farmaci H e consulenze;
- una riduzione dei crediti verso privati per circa 178.000;
- la diminuzione del credito nei confronti delle Amministrazioni Pubbliche (Ministero della Salute, I.S.S., I.N.A.I.L., Prefettura, Comando Militare) di circa Euro 1.035.000.= dovuto al minore saldo da parte del Ministero della Salute per finanziamento ricerca corrente 2004 ( meno 741.000 €) e all'incasso di diverse fatture di finanziamenti finalizzati ;

**Tabella n. I.5 "Disponibilità liquide"**

La tabella evidenzia un saldo di cassa complessivo di Euro **1.789.996**., relativo al fondo cassa economale, alla cassa Ufficio Prestazioni, al conto corrente postale, al deposito dell'affrancatrice e all'Istituto Tesoriere.

**Tabella n. I.6 "Patrimonio netto"**

Rispetto all'esercizio precedente l'ammontare del Patrimonio netto è di Euro **62.350.665**.= contro Euro **62.546.975**.=.

La differenza (negativa) tra i due valori, pari ad Euro **196.310**.= risulta essere determinata da::

- incremento per Euro 326.918 = per donazioni e lasciti da privati;
- decremento per la sterilizzazione della per la quota di ammortamento 2003 dei cespiti registrata nel conto economico per Euro 2.161.873.= come da regolamento di contabilità generale;
- iscrizione di maggiori contributi in conto capitale 2.927.772 di cui 617.133 relativi alla destinazione degli utili d'esercizio anno 2002 e 2003;
- destinazione degli utili di esercizi precedenti per € 578.640 e dell'utile d'esercizio determinato dalla gestione 2003 pari a Euro 704.487, così come disposto dalla delibera n 315 del 14 dicembre 2004 che ha destinato € 655.994 al Fondo Incentivi al personale ed € 617.133.ad investimenti in conto capitale

**Tabella n. I.7 “Fondo rischi ed oneri”**

Per quanto concerne i fondi rettificativi delle attività si evidenzia:

- a) Il fondo svalutazione crediti ha avuto un decremento per crediti relativi a prestazioni sanitarie erogate a pazienti, dichiarati inesigibili con atto deliberativo n. 86 dell'8 aprile 2005 di Euro **10.592.=**. Non sono stati effettuati ulteriori accantonamenti al suddetto fondo, ritenuto di importo sufficiente visti i crediti in essere.
- b) Nel corso dell'anno 2004 si rileva un incremento del valore degli oneri da liquidare riguardanti il personale pari ad € **1.970.683**. L'incremento è dovuto ad € 655.994 per l'accantonamento degli utili di bilancio di cui sopra, per i maggiori oneri dovuti al rinnovo del contratto del comparto e delle code della dirigenza pari ad oltre 384.000 € per l'incremento sui fondi contrattuali per gli anni 2002 e 2003( nonché 2001 per la dirigenza), per oltre 428.000 relativamente agli incrementi sui fondi contrattuali e le risorse aggiuntive per l' anno 2004 e per la restante parte per l'incremento della presenza media di unità rispetto al 2003, che presenta un incremento medio di 14 unità ;
- c) Si è provveduto ad accantonare al Fondo per rischi su liti, arbitraggi e risarcimenti la somma di Euro **169.198** relativa al contenzioso in essere con le Aziende farmaceutiche relativo all'applicazione della riduzione del prezzo di vendita dei medicinali, disposta nella misura del 5% dall'art.3, comma 1 del D.L. n. 63/02, convertito nella L. n.112/02 successivamente rideterminata nella misura del 7% dell'art. 52,comma 11, della L. n.289/02. Detta riduzione si applica ai prodotti rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, ivi compresi i farmaci classificati in fascia H. Pur in presenza di una risposta da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, del 31 marzo 2005 prot. 24609, nella quale si conferma l'applicazione della riduzione del 7% sui farmaci in oggetto, essendo la medesima non ancora vincolante nei confronti delle Aziende farmaceutiche si è correttamente ritenuto di considerare le poste contabili oggetto di contestazione delle passività potenziali. Alla luce di quanto definito dai principi contabili, “per passività potenziali si intendono delle situazioni che alla data della redazione del bilancio sono caratterizzate da uno stato di d'incertezza, il quale, al verificarsi o meno di uno o più eventi futuri, potrà concretizzarsi per l'azienda in una perdita o in un utile, confermando il sorgere di una passività o la perdita parziale o totale di una attività” Nel caso concreto, a fronte del debito per la parte del 7% non pagata, si provveduto ad iscrivere uguale cifra quale note di credito da ricevere, registrando dei crediti di analogo importo ai debiti non saldati. A tal fine, si è provveduto ad accantonare una posta pari ad Euro 169.198, alla voce del relativo accantonamento al Fondo per l'anno 2004. rilevando la potenzialità della passività, che in caso di “realizzazione” negli esercizi successivi non darà luogo a rilevazioni di natura economica ma solo patrimoniali attraverso l'utilizzo dell'apposito Fondo precostituito, mentre in caso di mancata “realizzazione” darà luogo al manifestarsi di un ricavo di natura straordinaria inerente l'eliminazione del Fondo precostituito nel 2004;
- d) Risulta incrementato per € 31.857 il “Fondo oneri personale in quiescenza”

**Tabella n. I.8 “I debiti”**

Nella tabella I.8 sono riportati i debiti suddivisi per tipologia tenendo conto che nel complesso un decremento è di circa Euro **1.180.000.=**.

Si rileva un consistente decremento nei confronti dei fornitori per l'importo di Euro 1.030.000 circa , un decremento di circa 134.000 Euro nei confronti degli Istituti previdenziali nonché dei debiti tributari, un incremento di circa 135.000 Euro nei confronti di Pubbliche Amministrazioni ed Aziende Sanitarie, ed un consistente diminuzione per circa 156.000 della voce Altri debiti per lo più concentrate alla voce Assicurazioni..

**Tabella n. I.9 a e b “La composizione dei crediti e dei debiti”**

Sono riportati i debiti e i crediti secondo la loro scadenza.

**Tabella n. I.10 "Dettaglio dei ratei e risconti"**

Si riporta di seguito le tabelle dei ratei e risconti.

**Tabella n. I.11 "Dettaglio dei crediti e dei debiti verso A.S.S.R."**

Nella seguente tabella sono riportate le situazioni creditorie e debitorie infragruppo nel loro totale.

**Tabella n. I.12 "Dettaglio dei costi e dei ricavi per cessione/acquisti di beni e servizi verso A.S.S.R."**

Nella seguente tabella sono riportati i ricavi ed i costi 2004 infragruppo nel loro totale.

**Tabella n. I.13 "I contributi in conto esercizio"**

Nella tabella è rappresentato il dettaglio dei contributi regionali in conto esercizio, e più precisamente:

- complessità	EURO	1.715.000
- revisione finanziamento e ricerca	EURO	9.999.736
- altri contributi regionali (*)	EURO	<b>-490.027</b>
<b>TOTALE</b>		<b>EURO 11.224.709</b>

(\*)DETTAGLIO de "Altri Contributi Regionali"

<i>Diplomi universitari</i>	EURO	79.975
<i>Piano sangue</i>	EURO	(- 49.914)
<b>Risorse agg.personale comparto 2004</b>	<b>EURO</b>	<b>91.263</b>
<b>Risorse agg.personale dirigenza 2004</b>	<b>EURO</b>	<b>28.469</b>
<i>Compensazione test NAT HCV 2003</i>	EURO	(- 57.651)
<i>Rinnovo contrattuale comparto anno 2004</i>	EURO	935.168
<i>Code contrattuali dirigenza 2004</i>	EURO	57.833
<i>Pet trasferimento storico 2003</i>	EURO	(- 154.093)
<i>Farmaci H : trasferimento storico 200</i>	EURO	(-1.421.077)

Nella tabella sono inoltre riportati gli altri contributi in conto esercizio tra i quali si rileva, in particolare, il contributo del Ministero della Sanità per la Ricerca Corrente anno 2004 pari a Euro 6.306.000.-

**Tabella n. I.14a/b "Dettaglio dei costi e dei ricavi per prestazioni ad aziende sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale."**

Nella seguente tabella sono riportati i ricavi ed i costi 2003 nel loro totale, nei confronti delle Aziende del Servizio Sanitario Nazionale.

**Tabella n. I.15 "Dettaglio dell'accantonamento al Fondo Oneri per rinnovi contrattuali"**

Le direttive per la redazione del bilancio di esercizio 2004 non prevedono accantonamenti per il personale 2004.

**Tabella n. I.16 "Dettaglio dei proventi e degli oneri straordinari"**

**Plusvalenze patrimoniali** per Euro 19.819 relative alle cessione di beni bili così suddivise:

- Euro 3.959 Cessione terreno ;
- Euro 14.753 Cessione fabbricato Sacile;
- Euro 300 Cessione carrello elettrico;
- Euro 1.168 Cessione per rottamazione n 6 automezzi;

**Sopravvenienze attive** di Euro **1.121.736**.= così composte:

- Euro 798.375.=relative al contributo regionali per i maggiori oneri derivanti dal rinnovo del contratto del personale del comparto e le code contrattuali dei dirigenti per l'anno 2003;
- Euro 202.200.=per il valore storico, al netto dei ticket, della Pet extraregionale per l'anno 2003;
- Euro 36.282.=per note di credito maggiori di quelle iscritte a bilancio e per maggior stime di fatture da ricevere di esercizi precedenti rispetto a quelle pervenute;
- Euro 84.809.= per contributi regionali relativi a corsi di formazione dell'anno 2001;
- Euro 70.= Arrotondamenti ed abbuoni attivi 70 Euro;
- Euro 25.= Differenza attiva cambio

**Insussistenze del passivo** di Euro **580.519**.=, derivanti :

- per Euro 67.916 dallo stralcio di debiti relativi a partite antecedenti al 1999 ;
- per Euro 115.964 relativo a fatture da ricevere dell'anno 2003 (43.552 €), di anni precedenti (20.988 €), di maggiori accontonamenti per le assicurazioni 2003 ( 51.424 €) ;
- per Euro 30.987 per maggiori contributi in conto capitale anno 1999 Istituto Superiore della Sanità;
- per Euro 365.652 per maggiori contributi in conto capitale 1997;

**Minusvalenze patrimoniali** per Euro 3.179 per cessione di beni ammortizzabili così suddivise:

- Euro 2.794 cessione stampante laser;
- Euro 385 cessione altri beni mobili ;

**Sopravvenienze passive** di Euro **1.008.148**.= così composte:

- Euro 823.634= derivante dai maggiori oneri per il rinnovo del contratto del personale del comparto e le code contrattuali dei dirigenti anno 2003;
- Euro 40.634.= per altri costi del personale;
- Euro 80.990.= derivante dal la nota di accredito per le fatture degli anni 2001 e 2002 all'A.O.S.M.A relativa alle prestazioni di radioterapia;
- Euro 16.780.= per regolarizzazione contabile Iva su acquisti presso ditte estere, lo stesso importo è registrato anche nelle sopravvenienze attive neutralizzando l'effetto sul risultato d'esercizio;
- Euro 20.087.= per registrazioni di fatture da ricevere inferiori a quelle ricevute;
- Euro 11.155.= per storno nostra fattura 126/2001;
- Euro 9.294.= per conguaglio donatori sangue , lo stesso importo è registrato anche nelle sopravvenienze attive neutralizzando l'effetto sul risultato d'esercizio;
- Euro 5.450.= per conguaglio premio Inail, sanzioni e quote iscrizione corsi;
- Euro 124.= per arrotondamenti, differenze passive di cambio ed abbuoni passivi

**Insussistenze dell'attivo** di Euro **403.018**.=, derivanti da:

- stralcio crediti per contributi in conto capitale dal Ministero della Salute anno 1997 e dall'Istituto Superiore della Sanità per l'anno 1999 per complessivi Euro **396.639**, lo stesso importo è registrato anche nelle sopravvenienze attive neutralizzando l'effetto sul risultato d'esercizio;
- **6.379** Euro per eliminazione di vari crediti iscritti nello Stato Patrimoniale di apertura .

**Tablelle n. 17/1 e 17/2 "Sintesi e dettaglio del personale in servizio" suddiviso per ruolo/area contrattuale e per profilo professionale**

Dall'esame della tabella N.I. 17/1 emerge che al 31.12.2004 si riscontra un incremento di 34 unità di personale rispetto al 31.12.2003.

L'acquisizione del nuovo personale è stato operato nel rispetto di quanto previsto nel Piano Annuale approvato dalla Regione Friuli Venezia Giulia allo scopo di fronteggiare la domanda di attività sempre più importante.

Esaminando nel dettaglio la tabella N.I. 17/2 emerge che vi sono stati incrementi nel personale sanitario di 22 unità (6 medici, 4 biologi, 1 dirigente infermieristico, 1 assistente sanitario, 5 tecnici di laboratorio e 6 tecnici di radiologia con una diminuzione di 1 infermiere); nel ruolo tecnico vi è stata una diminuzione di 5 unità (a fronte di 1 assistente tecnico, 2 programmatori e 20 operatori socio sanitari in più si ha una diminuzione di 1 operatore tecnico specializzato, 4 operatori addetti all'assistenza, 14 operatori tecnici e 9 ausiliari); infine nel ruolo amministrativo si è avuto un incremento di 16 unità (1 dirigente amministrativo, 2 collaboratori amministrativi professionali esperti, 2 collaboratori amministrativi, 7 assistenti amministrativi e 4 coadiutori amministrativi in più).

Le assunzioni di personale si sono rese possibili nel corso dell'anno 2004 in quanto durante gli anni precedenti, anche a motivo del blocco previsto dalle leggi finanziarie, non sono avvenute e solo a seguito dell'emanazione del DPCM 12.09.2003 si è potuto predisporre un piano che, sottoposto all'esame degli organi vigilanti, è stato possibile realizzare con alcune eccezioni per le quali si disporrà nel corso del 2005.

Si è continuata la riqualificazione professionale iniziata negli anni precedenti allo scopo di completare gli adempimenti contrattuali.

#### **SITUAZIONE DI CASSA**

La situazione di cassa al 31 dicembre 2004, presenta un saldo positivo di Euro **1.799.996.=** .

Rispetto all'esercizio precedente si rileva una sostanziale diminuzione del saldo del conto corrente di Tesoreria di circa 4.709.382.-.

Nell'anno 2004 non ci sono state rimesse, da parte della Regione, diverse da quelle mensili di finanziamento del FSR, pertanto si è erosa la consistenza di cassa per fronteggiare i pagamenti dovuti.

Come si può infatti evincere dal rendiconto finanziario sono notevolmente aumentati i fabbisogni derivanti dalle variazioni del capitale circolante, oltre 5.100.000 €, dovuti all'incremento delle rimanenze (circa più 540.000 €), dal decremento dei debiti (meno 1.180.000 € circa), dall'incremento complessivo dei crediti (più 4.366.000 € circa) dovuto totalmente all'incremento dei crediti verso la Regione FVG (più 5.600.000 € circa compensati da una riduzione di altri crediti, perlopiù verso il Ministero che hanno portato all'incremento complessivo di 4.366.000 €) solo parzialmente compensati dall'incremento per i fondi rischi ed oneri di circa 1.480.000 € dovuti ai maggiori costi del personale in seguito al rinnovo del contratto del comparto.

I crediti esistenti verso la regione Friuli Venezia Giulia pari ad oltre 23.000.000 di Euro sono per lo più riconducibili alle posizioni vantate per la mobilità extra-regionale che ammontano complessivamente ad oltre 16,2 milioni di Euro per gli anni 1998, 1999, 2002 e 2003.

L'incremento netto dei fabbisogni finanziari del capitale circolante, pari a 5.105.774 € è stato solo parzialmente compensato dal saldo della gestione relativa alle dismissioni delle immobilizzazioni, che grazie ad maggiori dismissioni nette di 396.392 € portano il saldo finanziario netto a meno 4.709.382 € che rappresenta appunto la differenza tra le disponibilità liquide iniziali (6.499.378 €) e quelle finali (1.789.996 €)

## INDICI DI STRUTTURA

### Grado di immobilizzazione dell'attivo

Rapporto: Totale immobilizzazioni nette/Totale attivo

Rappresenta la quota parte dell'attività che risultano immobilizzate per un periodo superiore all'esercizio.

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale immobilizzazioni	54.131.769	53.539.068
Totale attivo	88.391.467	88.075.553
<b>C.R.O.</b>	<b>61,24 %</b>	<b>60,78%</b>

### Quota delle attività liquidabili nel breve periodo

(Per differenza rispetto al grado di immobilizzazione dell'attivo)

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
<b>C.R.O.</b>	<b>38,76%</b>	<b>39,22%</b>

### Indice di capitalizzazione

Rapporto: Totale patrimonio netto/ Totale passivo

Rappresenta la quantità di risorse proprie disponibile a coprire i fabbisogni, rispetto all'eventuale concorso di terzi al finanziamento dell'attività.

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale patrimonio netto	62.546.975	62.350.665
Totale passivo	88.391.467	88.075.553
<b>C.R.O.</b>	<b>70,76%</b>	<b>70,79%</b>

### Grado di indebitamento

(Per differenza rispetto all'indice di capitalizzazione)

Indica il concorso di terzi al finanziamento dell'attività dell'Azienda.

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
<b>C.R.O.</b>	<b>29,24%</b>	<b>29,21%</b>

### Grado di copertura delle immobilizzazioni

Rapporto: Totale Patrimonio netto/Totale immobilizzazioni nette

Indica la solidità della struttura, ossia la capacità delle forme di finanziamento con durata lunga o indefinita a soddisfare la porzione di fabbisogno durevole costituita dalle immobilizzazioni.

L'equilibrio è dato da un indice pari o maggiore di 100.

	88.391.467	31 dicembre 2004
Totale Patrimonio netto	62.546.975	62.350.665
Totale Immobilizzazioni	54.131.769	53.539.068
<b>C.R.O.</b>	<b>115,55</b>	<b>116,35</b>



## INDICI DI LIQUIDITA'

### Disponibilità liquide

Percentuale sul totale dell'attivo

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Disponibilità liquide	6.499.378	1.789.996
Totale attivo	88.391.467	88.075.553
<b>C.R.O.</b>	<b>7,35%</b>	<b>2,03%</b>

### Indice di liquidità

Rapporto: Disponibilità liquide/Passivo corrente

Rappresenta la capacità di far fronte alle passività correnti con le liquidità immediate.

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Disponibilità liquide	6.499.378	1.789.996
Passivo corrente	21.318.166	21.615.831
<b>C.R.O.</b>	<b>30,49%</b>	<b>8,28%</b>

### Indice di disponibilità

Rapporto: Attivo corrente/Passivo corrente

Indica la capacità di far fronte alle passività che comportano esborsi monetari nel breve periodo con attività liquidabili nel breve periodo.

Dev'essere un valore vicino o superiore a 100

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale Attivo corrente	34.259.698	34.537.485
Totale Passivo corrente	21.318.166	21.615.831
<b>C.R.O.</b>	<b>160,71%</b>	<b>161,16%</b>

### Acid test

Rispetto al precedente indice di disponibilità, non si considerano le rimanenze nell'Attivo corrente (in quanto non liquidabili nel brevissimo periodo senza bloccare l'attività)

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Attivo corrente meno rim.	32.832.545	32.390.654
Passivo corrente	21.318.166	21.615.831
<b>C.R.O.</b>	<b>154,01%</b>	<b>149,85%</b>

**DESCRIZIONE DELLA CAPITALIZZAZIONE**

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Terreni	204.118	199.187
Fabbricati	40.657.355	39.192.935
Impianti e macchinari	1.332.113	1.146.509
Attrezzature sanitarie	9.995.788	10.608.532
Mobili ed arredi	553.679	528.693
Automezzi	44.095	26.457
Altri beni	1.274.476	1.409.496
Immobilizz. in corso	27.519	302.806
<b>Tot.</b>	<b>54.089.143</b>	<b>53.414.615</b>

**DISTRIBUZIONE PERCENTUALE RELATIVA**

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Terreni	0,38%	0,37%
Fabbricati	75,17%	73,37%
Impianti e macchinari	2,46%	2,15%
Attrezzature sanitarie	18,48%	19,86%
Mobili ed arredi	1,02%	0,99%
Automezzi	0,08%	0,05%
Altri beni	2,36%	2,64%
Immobilizz. in corso	0,05%	0,57%
<b>Tot.</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

**ANALISI PER MOBILI ED IMMOBILI**

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Immobili	42.193.586	40.358.631
	78,01%	75,56%
Mobili	11.895.557	13.055.984
	21,99%	24,44%

## INDICI DI ECONOMICITA'

### **Rapporto percentuale tra totale dei costi della produzione e totale ricavi dell'Ente**

Rapporto: Costi della produzione/Totale ricavi

Rappresenta il costo percentuale dell'attività caratteristica dell'Ente rispetto al totale dei ricavi.

Parametro di riferimento: inferiore al 100%

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Costi della produzione	56.090.089	61.878.802
Totale ricavi	57.495.360	61.643.910
<b>C.R.O.</b>	<b>97,56%</b>	<b>100,38%</b>

### **Rapporto percentuale tra il costo del personale ed il totale dei ricavi dell'Ente**

Rapporto: Totale costo del personale (tutte le qualifiche)/Totale ricavi

Rappresenta l'incidenza del costo del personale sul totale ricavi dell'Ente.

Parametro di riferimento: inferiore all'80%

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale costo del personale	30.291.913	32.798.361
Totale ricavi	57.495.360	61.878.802
<b>C.R.O.</b>	<b>52,69%</b>	<b>53,00%</b>

### **Rapporto percentuale tra l'ammortamento (o costo equivalente annuo: leasing, noleggio, ecc) delle attrezzature sanitarie ed il totale ricavi dell'attività di assistenza**

Rapporto: Totale ammortamento attrezzature sanitarie/Totale ricavi

Parametro di riferimento: superiore al 2%

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale ammortamento attrezzature sanitarie	1.692.399	2.079.968
Totale ricavi	57.495.360	63.379.303
<b>C.R.O.</b>	<b>2,94%</b>	<b>3,28%</b>

### **Rapporto percentuale tra il costo totale di acquisto di beni e servizi e il totale dei ricavi dell'Ente**

Rapporto: Totale costo di acquisto di beni e servizi/Totale ricavi

Rappresenta l'incidenza del costo di acquisto di beni e servizi sul totale ricavi dell'Ente

Parametro di riferimento: inferiore al 40%

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale acquisti di beni e servizi	20.295.714	23.572.675
Totale ricavi	57.495.360	63.379.303
<b>C.R.O.</b>	<b>35,30%</b>	<b>37,19%</b>

### **Rapporto percentuale tra il costo del materiale sanitario e il totale dei ricavi dell'Ente**

Rapporto: Totale costo materiale sanitario/Totale ricavi

Rappresenta l'incidenza del costo del materiale sanitario sul totale ricavi dell'Ente

Parametro di riferimento: inferiore al 25%

	31 dicembre 2003	31 dicembre 2004
Totale costo materiale sanitario	13.293.270	16.375.992
Totale ricavi	57.495.360	63.379.303
<b>C.R.O.</b>	<b>23,12%</b>	<b>25,84%</b>

## INDICATORI DI EFFICIENZA

### 1) Rapporto tra numero di medici e numero di figure professionali appartenenti ai profili sanitari attualmente riconosciuti - Ente

	2001	2002	2003	2004
Numero medici	98	96	97	103
Numero figure professionali appartenenti ai profili sanitari riconosciuti (Ruolo sanitario esclusi i medici)	284	281	288	305
	35,0%	34,0%	34,0%	33,77%

### 2) Rapporto tra numero di personale amministrativo (o addetto a funzioni amministrative) e numero di personale sanitario - Ente

	2001	2002	2003	2004
Numero personale amministrativo	45	45	55	60
Numero personale sanitario (Tutto il ruolo sanitario)	382	377	385	408
	12,00%	12,00%	14,00%	14,71%

(\*) Si è ritenuto di considerare tutto il personale preposto agli uffici amministrativi

#### 2bis)

	2001	2002	2003	2004
Numero dirigenti amministrativi	4	4	4	5
Numero dirigenti sanitari (Tutta la dirigenza medica e sanitaria)	129	126	127	137
	3,00%	3,00%	3,00%	3,65%

N.B.: è stato considerato solo personale di RUOLO o INCARICATO (né supplenti né straordinari)

Tabella N.I.1

## I MOVIMENTI DELLE IMMOBILIZZAZIONI : le immobilizzazioni immateriali

VOCI	IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI											
	DETERMINAZIONE VALORE INIZIALE					MOVIMENTI DELL'ESERCIZIO					VALORE FINALE	
	Costo storico	Rivalutazioni	Svalutazioni	Fondo Ammortamento	VALORE INIZIALE	Acquisizioni	Riclassificazioni*	Alienazioni e stralci*	Rivalutazioni	Svalutazioni		Quota ammortamento
Costi d'impianto e di ampliamento	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Costi di ricerca, sviluppo e di pubblicità	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diritti di brevetto industriale e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Concess., licenze, marchi e diritti simili	127.714,63	0,00	0,00	-97.412,20	30.302,43	100.261,20	0,00	0,00	0,00	0,00	-31.435,12	99.128,51
Altre immobilizzazioni immateriali	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\* Nella colonna va iscritto il valore netto contabile (costo storico meno fondo ammortamento) della immobilizzazione alienata/stralciata

Tabella N.I.2

## I MOVIMENTI DELLE IMMOBILIZZAZIONI : le immobilizzazioni materiali

VOCI	DETERMINAZIONE VALORE INIZIALE						IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI						MOVIMENTI DELL'ESERCIZIO					VALORE FINALE
	Costo storico	Rivalutazioni	Svalutazioni	Fondo Ammortamento	VALORE INIZIALE	Acquisizioni	Riclassificazioni*	Alienazioni e stralci*	Rivalutazioni	Svalutazioni	Quota ammortamento	Rivalutazioni	Svalutazioni	Quota ammortamento	VALORE FINALE			
Terreni	204.118,09	0,00	0,00	0,00	204.118,09	0,00	0,00	-4.931,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	199.186,96			
Fabbricati	47.083.842,19	0,00	0,00	-6.426.486,50	40.657.355,69	12.885,31	0,00	-92.741,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-1.384.564,60	39.192.934,80			
Impianti e macchinario	2.481.832,03	0,00	0,00	-1.149.719,21	1.332.112,82	53.040,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-238.643,37	1.146.509,45			
Attrezzature sanitarie	28.033.037,86	0,00	0,00	-18.037.249,96	9.995.787,90	2.695.569,06	0,00	-2.856,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-2.079.968,35	10.608.332,54			
Mobili e arredi	3.321.197,56	0,00	0,00	-2.767.519,42	553.678,14	118.095,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-143.080,33	528.692,84			
Automezzi	222.627,49	0,00	0,00	-178.532,41	44.095,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-17.638,04	26.457,04			
Altri beni	4.210.570,12	0,00	0,00	-2.936.094,19	1.274.475,93	405.722,16	0,00	-385,81	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-270.315,89	1.409.496,39			
Immobilizzazioni in corso e acconti	27.519,36	0,00	0,00	0,00	27.519,36	302.805,58	0,00	-27.519,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	302.805,58			

\*Nella colonna va iscritto il valore netto contabile (costo storico meno fondo ammortamento) del cespite alienato/stralciato

53.414.615,60

Tabella N.I.3

## I MOVIMENTI DELLE IMMOBILIZZAZIONI : le immobilizzazioni finanziarie

IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE						
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi	VALORE FINALE	
CREDITI VERSO REGIONE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse					0,00	
Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	9.305,70	0,00	0,00	0,00	9.305,70	
Altri crediti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
CREDITI VERSO AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Altri crediti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
CREDITI VERSO ALTRI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Per contributi in c/capitale su gestioni pregresse						
Per contributi in c/capitale su gestioni liquidatorie	3.018,21	0,00	0,00	0,00	3.018,21	
Altri crediti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
TITOLI	0,00	0,00	21.000,00	-8.000,00	13.000,00	

Tabella N.1.4

## I MOVIMENTI VERIFICATISI NELLE ALTRE VOCI DELLO STATO PATRIMONIALE: i crediti

CREDITI					
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi	VALORE FINALE
Regione	17.493.523,20	0,00	48.287.006,43	-42.695.495,66	23.085.033,97
Agenzia regionale	4.494,81	0,00	0,00	-4.494,81	0,00
Amministrazioni pubbliche	7.225.140,20	0,00	9.500.560,79	-10.535.592,52	6.190.108,47
Comune	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Aziende sanitarie della Regione	435.856,56	0,00	785.755,94	-772.445,91	449.166,59
Aziende sanitarie extra-regionali	324.905,30	0,00	507.748,31	-537.796,93	294.856,68
Erario	1.918,12	0,00	85.449,54	-87.367,66	0,00
Crediti verso altri					
Crediti verso gestione stralcio 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti verso gestione stralcio 2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti verso gestione stralcio 3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti verso privati	571.789,45	0,00	2.592.967,40	-2.769.630,27	395.126,58
Crediti verso dipendenti	95.919,68	0,00	121.708,07	-122.615,43	95.012,32
Altri	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>TOTALE CREDITI</b>	<b>26.153.547,32</b>	<b>0,00</b>	<b>61.881.196,48</b>	<b>-57.525.439,19</b>	<b>30.509.304,61</b>



## Tabelle N.I.5

## I MOVIMENTI VERIFICATISI NELLE ALTRE VOCI DELLO STATO PATRIMONIALE:

## N.I.5.a : Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni

ATTIVITA' FINANZIARIE CHE NON COSTITUISCONO IMMOBILIZZAZIONI					
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi	VALORE FINALE
Titoli a breve	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

## N.I.5.b : Disponibilità liquide

DISPONIBILITA' LIQUIDE					
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi	VALORE FINALE
Cassa	82.621,88	0,00	2.278.641,93	-2.275.106,79	86.157,02
Istituto tesoriere	6.397.728,63	0,00	57.803.857,42	-62.514.029,46	1.687.556,59
Altri istituti di credito	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Banca d'Italia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Depositi postali	19.027,48	0,00	138.862,50	-141.607,43	16.282,55
TOTALE DISPONIBILITA' LIQUIDE	6.499.377,99	0,00	60.221.361,85	-64.930.743,68	1.789.996,16

Tabella N.1.6

I MOVIMENTI VERIFICATISI NELLE ALTRE VOCI DELLO STATO PATRIMONIALE: il patrimonio netto

VOCI	MOVIMENTAZIONI DELLE VOCI DI PATRIMONIO NETTO					VALORE FINALE
	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi/Utilizzo a fronte ammortamenti		
Fondo di dotazione	37.083.248,47	0,00	0,00	-2.351.204,92	34.732.043,55	
Riserva per valutazione iniziale delle immobilizzazioni	2.946.400,78	0,00	617.133,00	-383.718,66	3.179.815,12	
Riserva per investimenti già impegnati nelle gestioni pregresse	2.656.165,73	0,00	0,00	-44.082,68	2.612.083,05	
Riserva per investimenti già impegnati nelle gestioni liquidatorie	762.659,21	0,00	0,00	0,00	762.659,21	
Riserva per valutazione iniziale delle giacenze	6.458.721,56	0,00	0,00	0,00	6.458.721,56	
Riserva /deficit per altre attività e passività iniziali						
Contributi c/capitale da Regione indistinti	1.163.538,02	0,00	2.260.000,00	-167.569,58	3.255.968,44	
Contributi c/capitale da Regione vincolati	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Altri contributi in c/capitale	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Contributi per rimborso mutui	6.037.151,28	0,00	2.225.799,59	-1.396.457,93	6.866.492,94	
Altri contributi						
Contributi per ripiani perdite	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Riserve di rivalutazione	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Altre riserve	3.777.600,84	0,00	442.431,67	-115.513,39	4.104.519,12	
Riserva per donazioni e lasciti	378.362,17	0,00	0,18	0,00	378.362,35	
Altre riserve						
Utili (perdite) portati a nuovo	578.640,38	0,00	704.487,62	-1.283.128,00	0,00	
Utile (perdita) dell'esercizio	704.486,69	0,00	0,00	-704.486,69	0,00	

62.546.975,13

62.350.665,34

Tabella N.1.7

I MOVIMENTI VERIFICATISI NELLE ALTRE VOCI DELLO STATO PATRIMONIALE:  
il fondo SUMAI e i fondi per rischi e oneri

VARIAZIONE DEL FONDO SUMAI E DEI FONDI RISCHI E ONERI					
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Accantonamenti	Utilizzi	VALORE FINALE
<b>FONDI RETTIFICATIVI DELLE ATTIVITÀ</b>					
Fondo svalutazione immobilizzazioni	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fondo svalutazione magazzino	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fondo svalutazione crediti	47.325,99	0,00	0,00	-10.591,72	36.734,27
Altri fondi rettificativi delle attività	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>FONDI PER RISCHI E ONERI</b>					
Fondi per imposte	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fondi per oneri al personale da liquidare					
incentivazioni	2.067.307,15	0,00	2.575.734,10	-1.478.585,95	3.164.455,30
straordinari	132.831,65	0,00	151.689,31	-57.364,00	227.156,96
altre competenze accessorie	4.432.897,34	0,00	2.409.358,63	-1.566.099,54	5.276.156,43
indennità di fine servizio <12 mesi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
equo indennizzo	6.460,88	0,00	0,00	-3.765,24	2.695,64
oneri differiti per attività libero professionale	1.215.397,29	0,00	275.958,25	-420.210,18	1.071.145,36
altri oneri da liquidare	943.893,87	0,00	186.577,12	-102.609,87	1.027.861,12
Fondi per rischi					
rischi su liti, arbitraggi e risarcimenti	0,00	0,00	169.198,36	0,00	169.198,36
oneri per rinnovi contrattuali	696.405,87	0,00	0,00	-696.405,87	0,00
oneri personale in quiescenza	190.665,28	0,00	42.000,00	-6.247,68	226.417,60
Altri fondi	31.857,44	0,00	0,00	0,00	31.857,44
<b>PREMIO DI OPEROSITA' MEDICI SUMAI</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

9.765.042,76

11.233.678,48

Tabella N.1.8

## I MOVIMENTI VERIFICATISI NELLE ALTRE VOCI DELLO STATO PATRIMONIALE: i debiti

DEBITI					
VOCI	VALORE INIZIALE	Riclassificazioni	Incrementi	Decrementi	VALORE FINALE
Mutui					
Mutui - quota in scadenza oltre i 12 mesi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mutui - quota in scadenza entro i 12 mesi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso Regione	407.663,94	0,00	2.083.954,10	-2.067.020,61	424.597,43
Debiti verso Agenzia Regionale	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso comune	18.120,70	0,00	107.953,48	-65.191,59	60.882,59
Debiti verso aziende sanitarie della Regione	300.252,55	0,00	753.598,07	-687.067,62	366.783,00
Debiti verso aziende sanitarie extra-regionali	49.890,39	0,00	128.645,97	-120.068,49	58.467,87
Debiti verso fornitori	9.374.286,43	0,00	29.483.081,53	-30.512.914,41	8.344.453,55
Debiti verso istituti di credito					
a) verso istituto tesoriere	0,00	0,00	276.313,40	-276.252,78	60,62
b) verso altri istituti di credito	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso personale	292,95	0,00	24.688.404,48	-24.688.401,69	295,74
Debiti tributari	782.205,78	0,00	6.307.184,11	-6.404.720,48	684.669,41
Debiti verso istituti di previdenza e di sicurezza sociale	395.025,76	0,00	8.867.525,78	-8.902.576,06	359.975,48
Altri debiti					
Deb. vs. gestione stralcio 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Deb. vs. gestione stralcio 2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Deb. vs. gestione stralcio 3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Deb. vs. amministrazioni pubbliche	42.231,49	0,00	133.266,94	-131.395,53	44.102,90
Altri	230.479,60	0,00	1.134.339,67	-1.290.220,75	74.598,52
<b>TOTALE DEBITI</b>	<b>11.600.449,59</b>	<b>0,00</b>	<b>73.964.267,53</b>	<b>-75.145.830,01</b>	<b>10.418.887,11</b>

Tabella N.1.9

## LA COMPOSIZIONE DEI CREDITI E DEI DEBITI PER SCADENZA

## N.1.9.a : La composizione dei crediti

COMPOSIZIONE DEI CREDITI PER SCADENZA				
VOCI	SCADENZA			TOTALE
	entro 1 anno	tra 1 e 5 anni	oltre 5 anni	
<b>IMMOBILIZZAZIONI FINANZIARIE</b>				
Crediti da Regione	0,00	9.305,70	0,00	9.305,70
Crediti da aziende sanitarie della Regione	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti da altri	0,00	3.018,21	0,00	3.018,21
Titoli	0,00	13.000,00	0,00	13.000,00
TOT. CREDITI IMM. FINANZIARIE	0,00	25.323,91	0,00	25.323,91
<b>ATTIVO CIRCOLANTE</b>				
Crediti da Regione	23.085.033,97	0,00	0,00	23.085.033,97
Crediti da Agenzia Regionale	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti da amministrazioni pubbliche	6.190.108,47	0,00	0,00	6.190.108,47
Crediti da comune	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti da aziende sanitarie della Regione	449.166,59	0,00	0,00	449.166,59
Crediti da aziende sanitarie extra-regionali	294.856,68	0,00	0,00	294.856,68
Crediti da Erario	0,00	0,00	0,00	0,00
Crediti da altri	490.138,90	0,00	0,00	490.138,90
TOT. CREDITI ATTIVO CIRCOLANTE	30.509.304,61	0,00	0,00	30.509.304,61

## N.1.9.b : La composizione dei debiti

COMPOSIZIONE DEI DEBITI PER SCADENZA				
VOCI	SCADENZA			TOTALE
	entro 1 anno	tra 1 e 5 anni	oltre 5 anni	
Mutui	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso Regione	424.597,43	0,00	0,00	424.597,43
Debiti verso Agenzia Regionale	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso Comune	60.882,59	0,00	0,00	60.882,59
Debiti verso aziende sanitarie della Regione	366.783,00	0,00	0,00	366.783,00
Debiti verso aziende sanitarie extra-regionali	58.467,87	0,00	0,00	58.467,87
Debiti verso fornitori	8.344.453,55	0,00	0,00	8.344.453,55
Debiti verso istituti di credito				
a) verso istituto tesoriere	60,62	0,00	0,00	60,62
b) verso altri istituti di credito	0,00	0,00	0,00	0,00
Debiti verso personale	295,74	0,00	0,00	295,74
Debiti tributari	684.669,41	0,00	0,00	684.669,41
Debiti vs. istituti di previdenza e di sicur. sociale	359.975,48	0,00	0,00	359.975,48
Altri debiti	118.701,42	0,00	0,00	118.701,42
TOTALE DEBITI	10.418.887,11	0,00	0,00	10.418.887,11

Indicare quali debiti sono assistiti da garanzie reali

## Tabelle N.I.10

## DETTAGLIO DEI RATEI E DEI RISCONTI

RATEI ATTIVI		
VOCI	PRECEDENTE	31.12.2004
	0,00	0,00
TOTALE	0,00	0,00

RISCONTI ATTIVI		
VOCI	PRECEDENTE	31.12.2004
ABBONAMENTI, SPESE TELEFONICHE ASSICURAZIONI, BOLLI AUTO	226.946,27	307.087,71
TOTALE	226.946,27	307.087,71

RATEI PASSIVI		
VOCI	PRECEDENTE	31.12.2004
	0,00	0,00
TOTALE	0,00	0,00

RISCONTI PASSIVI		
VOCI	PRECEDENTE	31.12.2004
LEGGI FINALIZZATE DA PARTE MINISTERO SANITA', REGIONE E ALTRI ENTI	4.526.325,98	4.109.056,30
TOTALE	4.526.325,98	4.109.056,30

## Tabelle N.I.11

## DETTAGLIO DEI CREDITI E DEI DEBITI VERSO AZIENDE DEL S.S.R.

## N.I.11.a : i crediti

DETTAGLIO CREDITI VS. AZIENDE DEL S.S.R.			
VOCI	IMMOBILIZZATI	CIRCOLANTI	TOTALE
Agenzia Regionale alla Sanità			
A.S.S. 1			
A.S.S. 2			
A.S.S. 3			
A.S.S. 4			
A.S.S. 5			
A.S.S. 6			
Azienda Ospedaliera S.Maria d. Miser. UD			
Azienda ospedaliera s.Maria d. Angeli PN			
Azienda Ospedaliera OO.RR. Di Trieste			
C.R.O.			
BURLO			
Polclinico Universitario			
TOTALE	0,00	0,00	449.166,59

## N.I.11.b : i debiti

DETTAGLIO DEBITI VS AZIENDE DEL S.S.R.	
VOCI	TOTALE
Agenzia Regionale alla Sanità	
A.S.S. 1	
A.S.S. 2	
A.S.S. 3	
A.S.S. 4	
A.S.S. 5	
A.S.S. 6	
Azienda Ospedaliera S.Maria d. Miser. UD	
Azienda ospedaliera s.Maria d. Angeli PN	
Azienda Ospedaliera OO.RR. Di Trieste	
C.R.O.	
BURLO	
Polclinico Universitario	
TOTALE	366.783,00

Tabelle N.I.12

## N.I.12.a : DETTAGLIO DEI RICAVI PER CESSIONE DI BENI E SERVIZI AD AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

VOCI DI RICAVO	DETTAGLIO DEI RICAVI INFRAGRUPPO						TOTALE								
	ARS	ASS 1	ASS 2	ASS 3	ASS 4	ASS 5		ASS 6	A.O. TS	A.O. UD	A.O. PN	C.R.O.	BURLO G.	POLICL. UN.	TOTALE
<b>RICAVI PER PRESTAZIONI</b> Prestazioni in regime di ricovero Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche <i>a) oggetto di compensazione regionale</i> <i>b) fatturate (*)</i> Prestazioni amministrative e gestionali (*) Consulenze (*)  <b>ALTRI RICAVI</b> Farmaci in dimissione ospedaliera (1° ciclo) (*) Distribuzione diretta di farmaci (*) Altro (specificare) (*)															489.377,00
<b>TOTALE RICAVI INFRAGRUPPO</b>															

(\*) Specificare la natura del servizio ed il conto di iscrizione

-MASTRI 620.100.020-620.100.030 E 620.100.40

AL NETTO DELLE QUOTE REGIONALI

## N.I.12.b : DETTAGLIO DEI COSTI PER ACQUISTI DI BENI E SERVIZI DA AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

VOCI DI COSTO	DETTAGLIO DEI COSTI INFRAGRUPPO						TOTALE								
	ARS	ASS 1	ASS 2	ASS 3	ASS 4	ASS 5		ASS 6	A.O. TS	A.O. UD	A.O. PN	C.R.O.	BURLO G.	POLICL. UN.	TOTALE
<b>COSTI PER PRESTAZIONI</b> Prestazioni in regime di ricovero Prestazioni ambulatoriali e diagnostiche <i>a) oggetto di compensazione regionale</i> <i>b) fatturate (*)</i> Prestazioni amministrative e gestionali (*) Consulenze (*)  <b>ALTRI COSTI</b> Farmaci in dimissione ospedaliera (1° ciclo) (*) Distribuzione diretta di farmaci (*) Altro (specificare) (*)															378.529,00
<b>TOTALE COSTI INFRAGRUPPO</b>															

(\*) Specificare la natura del servizio ed il conto di iscrizione

-MASTRI 335.100.000-335.200.000-335.300.000 E 335.400.000



Tabella N.I.13

## CONTRIBUTI IN CONTO ESERCIZIO

VOCI	PRECEDENTE	TOTALE al 31.12.2004
<b>CONTRIBUTI REGIONALI</b>		
Quota capitolaria	0,00	0,00
Funzioni parzialmente tariffate	3.796.000,00	1.715.000,00
Trasferimento di funzioni	0,00	0,00
Accantonamento regionale per rinnovo contrattuale del personale dipendente	0,00	0,00
Contributo IRCCS	7.473.555,00	9.999.736,00
Contributo straordinario		
Totale	11.269.555,00	11.714.736,00
<b>CONTRIBUTI PER RIMBORSO SPESE A VALENZA REGIONALE</b>		
Progetti obiettivo	133.929,00	0,00
Diplomi universitari	55.924,03	79.974,72
Contributi donazione e trapianto di organi e di midollo (L.R. 8/2001)	0,00	0,00
Assistenza e cura donne del Bangladesch e del Pakistan	0,00	0,00
Corsi OSS/OTA	0,00	0,00
"Centro di formazione MMG"	0,00	0,00
Ammortamento mutui pre-riforma	0,00	0,00
Vaccinazione antihaemophilus influenzale B	0,00	0,00
Rete emergenza RAY WAY	0,00	0,00
Canone al Ministero delle Comunicazioni per ponte radio pronto soccorso stradale	0,00	0,00
Utilizzo personale in distacco	0,00	0,00
Piano sangue	22.423,00	-49.914,00
Elisoccorso	0,00	0,00
Vaccinazione antirabica delle volpi	0,00	0,00
Sorveglianza e controllo "zanzara tigre"	0,00	0,00
Corsi di educazione sanitaria per diabetici insulino-dipendenti	0,00	0,00
Convenzione EFA	0,00	0,00
Indennità abbattimento bovini BSE (L. 218/1988)	0,00	0,00
Progetto "Tomesa"	0,00	0,00
Programma sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza (stagione 2003/04)	0,00	0,00
Progetto HCV	0,00	0,00
Progetto "Realizzazione sperimentale di un modello di integrazione tra ospedale e territorio con l'utilizzo di reti telematiche e di telemedicina"	0,00	0,00
Contributo II Congresso Nazionale GID (TS 20-22.03.2003)	0,00	0,00
Rimborso spese per funzionamento corsi di laurea interateneo per tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro	0,00	0,00
Rinnovo contrattuale comparto (tabellare, fondi e oneri riflessi) anno 2004	0,00	935.167,99
Risorse aggiuntive personale dipendente (DGR 3664/03)	156.106,00	0,00
Risorse aggiuntive comparto 2004	0,00	91.263,81
Risorse aggiuntive dirigenza 2004	0,00	28.469,00
Code contrattuali 2004	0,00	57.832,34
Interventi strutturali (DGR 2730/03)	0,00	0,00
Finanziamento integrativo strutture private (DGR 1771/03)	0,00	0,00
Compensazione test NAT HCV	-60.643,00	-57.651,00
Compensazione radioterapia 2003	81.128,00	0,00
Prevenzione infortuni sul lavoro	0,00	0,00
Osservazione ed espianto organi	0,00	0,00
Pet: trasferimento storico 2003	0,00	-154.093,00
Farmaci H: trasferimento storico 2003	0,00	-1.421.077,00
<i>Altro (dettagliare)</i>		
Totale	388.867,03	-490.027,14
<b>Contributi d'esercizio finalizzati</b>		
anziani non autosufficienti	0,00	0,00
contributi per attività sociale delegata	0,00	0,00
altri contributi finalizzati	0,00	0,00
<i>(dettagliare)</i>		
Totale	0,00	0,00
<b>TOTALE CONTRIBUTI REGIONALI</b>	11.658.422,03	11.224.708,86
<b>ALTRI CONTRIBUTI</b>		
Ministero della Sanità Corrente e Finalizzata a Bilanciamento	7.392.898,52	6.568.240,00
Ministero della Ricerca e Università	0,00	0,00
Ministero della Difesa	11.245,05	4.540,00
Altre amministrazioni (specificare)	0,00	
<b>TOTALE ALTRI CONTRIBUTI</b>	7.404.143,57	6.572.780,00
<b>TOTALE</b>	19.062.565,60	17.797.488,86

Tabella N.I.14

## N.I.14.a : RICAVI PER PRESTAZIONI AD AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

RICAVI PER PRESTAZIONI AD AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE		TOTALE al 31.12.2004
VOCI	PRECEDENTE	
PRESTAZIONI AD AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE		
Rimborso per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	9.038.120,00	8.575.745,00
Rimborso per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	4.873.561,40	7.881.330,00
<i>Ambulatoriali</i>		4.602.519,00
<i>Farmaci H</i>		1.790.361,00
<i>Per</i>		1.132.594,00
<i>Fatture prestazioni ambulatoriale e farmaci</i>		355.856,00
Prestazioni amministrative e gestionali	0,00	0,00
Consulenze	55.850,37	133.521,00
PRESTAZIONI AD AZIENDE SANITARIE EXTRA REGIONALI		
Rimborso per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	13.310.144,00	13.093.567,00
Rimborso per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	2.941.006,10	4.541.125,00
<i>Ambulatoriali</i>		3.452.114,10
<i>Per</i>		1.070.013,12
<i>Fatture prestazioni ambulatoriali</i>		18.997,78
Prestazioni amministrative e gestionali	0,00	0,00
Consulenze	22.246,81	29.616,00
<b>TOTALE</b>	<b>30.240.928,68</b>	<b>34.254.904,00</b>

## N.I.14.b : COSTI PER PRESTAZIONI DA AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

COSTI PER PRESTAZIONI DA AZIENDE DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE		TOTALE al 31.12.2004
VOCI	PRECEDENTE	
PRESTAZIONI DA AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE		
Costi per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	0,00	0,00
Costi per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	75.177,96	91.237,00
<i>(dettagliare)</i>		
...		
Costi per prestazioni amministrative e gestionali	273.520,90	118.390,00
Consulenze	0,00	168.902,00
PRESTAZIONI DA AZIENDE SANITARIE EXTRA REGIONALI		
Costi per prestazioni in regime di ricovero (DRG)	0,00	0,00
Costi per prestazioni ambulatoriali e diagnostiche	0,00	1.534,00
<i>(dettagliare)</i>		
...		
Costi per prestazioni amministrative e gestionali	0,00	0,00
Consulenze	46.557,24	81.639,00
<b>TOTALE</b>	<b>395.256,10</b>	<b>461.702,00</b>

Tabella N.I.15

DETTAGLIO DELL'ACCANTONAMENTO AL FONDO ONERI PER RINNOVI CONTRATTUALI

ACCANTONAMENTO AL FONDO ONERI PER RINNOVI CONTRATTUALI		VALORE
VOCI		
Accantonamento per rinnovo contrattuale dei medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e specialisti interni		0
<b>TOTALE</b>		<b>0</b>

N.B. : le linee per la gestione 2004 non prevedono accantonamenti per il personale dipendente.

Tabella N.I. 16

## DETTAGLIO DEI PROVENTI E ONERI STRAORDINARI

PROVENTI E ONERI STRAORDINARI		
VOCI	PRECEDENTE	TOTALE al 31.12.2004
<b>PROVENTI</b>		
Sopravvenienze attive	69.020,40	121.161,15
Sopravvenienze attive derivanti da variazioni al bilancio di esercizio 2003	0,00	0,00
Sopravvenienze attive derivanti dai maggiori oneri per rinnovo del contratto del personale dipendente - anno 2003	0,00	798.374,95
Sopravvenienze attive derivanti dal conguaglio attrazione extraregionali privati per variazione tariffaria (TUC) - anno 2003	0,00	0,00
Sopravvenienze attive derivanti dal conguaglio attrazione extraregionali privati per variazione di attività - anno 2003	0,00	0,00
Sopravvenienze attive derivanti dalla eccedenza PET 2003 rispetto allo storico	0,00	202.199,90
Differenze attive di cambio	6,34	25,00
Plusvalenze da alienazioni straordinarie di immobilizzazioni	0	19.819,00
Insussistenze del passivo	41.064,42	580.519,00
<b>ONERI</b>		
Sopravvenienze passive	-48.978,66	-184.512,78
Sopravvenienze passive derivanti dal saldo delle liste di attesa 2002	-539.185,00	0,00
Sopravvenienze passive derivanti dal ristoro dei costi per test NAT HCV - anno 2002	-28.688,00	0,00
Sopravvenienze passive derivanti da variazioni al bilancio di esercizio 2003	0,00	0,00
Sopravvenienze passive derivanti dai maggiori oneri per rinnovo del contratto del personale dipendente - anno 2003	0,00	-823.634,22
Sopravvenienze passive derivanti da maggiori oneri 2003 per assistenza domiciliare integrata	0,00	0,00
Sopravvenienze passive derivanti dal conguaglio attrazione extraregionali privati - anno 2003	0,00	0,00
Differenze passive di cambio	-0,83	-1,00
Minusvalenze da alienazioni straordinarie di immobilizzazioni	0,00	-3.179,00
Insussistenze dell'attivo	-11.541,37	-403.018,00
<b>TOTALE</b>	<b>-518.302,70</b>	<b>307.754,00</b>

Tabella N.I.17/1

PERSONALE IN SERVIZIO: TABELLA DI SINTESI				
VOCI	SITUAZIONE AL 31.12.2003	SITUAZIONE AL 31.12.2004	VARIAZIONE	NUMERO MEDIO DI UNITA' 2004
Dirigenti medici	98	104	6	99,67
Dirigenti non medici	30	35	5	31,83
Area del comparto	259	270	11	259,92
<b>Totale ruolo sanitario</b>	<b>387</b>	<b>409</b>	<b>22</b>	<b>391,42</b>
Dirigenti	2	2	0	2,00
Area del comparto	1	1	0	1,00
<b>Totale ruolo professionale</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3,00</b>
Dirigenti	1	1	0	1,00
Area del comparto	158	153	-5	145,75
<b>Totale ruolo tecnico</b>	<b>159</b>	<b>154</b>	<b>-5</b>	<b>146,75</b>
Dirigenti	5	6	1	5,08
Area del comparto	56	71	15	64,08
<b>Totale ruolo amministrativo</b>	<b>61</b>	<b>77</b>	<b>16</b>	<b>69,16</b>
<b>TOTALE PERSONALE DEI 4 RUOLI</b>	<b>610</b>	<b>643</b>	<b>33</b>	<b>610,33</b>
Totale personale servizi in delega	0	0	0	0,00
<b>TOTALE PERSONALE DIPENDENTE</b>	<b>610</b>	<b>643</b>	<b>33</b>	<b>610,33</b>
Personale universitario	0	0	0	0,00
Personale esterno con contratto di diritto privato	1	2	1	1,58
<b>TOTALE GENERALE</b>	<b>611</b>	<b>645</b>	<b>34</b>	<b>611,91</b>

Tabella N.I. 17/2

PERSONALE IN SERVIZIO: TABELLA DI DETTAGLIO				
VOCI	SITUAZIONE AL 31.12.2003	SITUAZIONE AL 31.12.2004	VARIAZIONE	NUMERO MEDIO DI UNITA' 2004
Medici	98	104	6	99,67
Farmacisti	2	2	0	2,00
Biologi	20	24	4	22,00
Chimici	1	1	0	1,00
Fisici	5	5	0	4,67
Psicologi	2	2	0	2,00
Dirigente infermieristico	0	1	1	0,17
Collab.prof.sanit.esperto	2	2	0	2,00
Collab.prof.sanit. - inferm. (ex capo sala)	7	7	0	7,00
Collab.prof.sanit. - infermiere	157	156	-1	157,08
Collab.prof.sanit. - assistente sanitario	1	2	1	1,08
Collab.prof.sanit. - ostetrica	0	0	0	0,00
Collab.prof.sanit. - dietista	1	1	0	1,00
Op.prof.sanit. infermiere	0	0	0	0,00
Op.prof.sanit. - dietista	0	0	0	0,00
Op.prof.2^cat. - Infermiere Generico	7	7	0	7,00
Collab.prol.sanit. - tecn.sanit.radiol.m.	31	37	6	32,25
Collab.prol.sanit. - tecn.sanit.labor.biom.	53	58	5	52,50
Op.prof.sanit. - tecn.sanit.radiol.m.	0	0	0	0,00
Op.prof.sanit. - tecn.sanit.labor.biom.	0	0	0	0,00
<b>Totale ruolo sanitario</b>	<b>387</b>	<b>409</b>	<b>22</b>	<b>391,42</b>
Dirigente procuratore legale	1	1	0	1,00
Ingegneri	1	1	0	1,00
Assistente religioso	1	1	0	1,00
<b>Totale ruolo professionale</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3,00</b>
Dirigente analista informatico	0	0	0	0,00
Dirigente statistico	1	1	0	1,00
Collab.tecnico-professionale	2	2	0	2,00
Op.prof. - assistente tecnico	6	7	1	6,08
Programmatore	1	3	2	1,17
Operatore socio sanitario	15	35	20	18,75
Operatore tecnico specializzato	24	23	-1	21,58
Operatore tecnico addetto all'assistenza	9	5	-4	6,17
Operatore tecnico	46	32	-14	37,08
Ausiliario specializzato	55	46	-9	52,92
<b>Totale ruolo tecnico</b>	<b>159</b>	<b>154</b>	<b>-5</b>	<b>146,75</b>
Dirigenti amministrativi	5	6	1	5,08
Collab.amm.vo prof.le esperto	3	5	2	4,83
Collab.amm.vo prof.le	9	11	2	7,75
Assistente amministrativo	36	43	7	41,25
Coadiutrice amministrativa	8	12	4	10,25
<b>Totale ruolo amministrativo</b>	<b>61</b>	<b>77</b>	<b>16</b>	<b>69,16</b>
<b>TOTALE PERSONALE DEI 4 RUOLI</b>	<b>610</b>	<b>643</b>	<b>33</b>	<b>610,33</b>
Totale personale servizi in delega	0	0	0	0,00
<b>TOTALE PERSONALE DIPENDENTE</b>	<b>610</b>	<b>643</b>	<b>33</b>	<b>610,33</b>
Personale universitario distinto per ruolo	0	0	0	0,00
Personale esterno con contratto di diritto privato	1	2	1	1,58
<b>TOTALE GENERALE</b>	<b>611</b>	<b>645</b>	<b>34</b>	<b>611,91</b>

Rendiconto finanziario		FABBISOGNI	COPERTURE
<i>GESTIONE PREGRESSA</i>			B.IV Disponibilità liquide iniziali
<i>FLUSSI FINANZIARI INDOTTI DALLA GESTIONE ECONOMICA</i>			
B.1	Costi della produzione	18.134.534 A.1	Valore della produzione
B.2	Acquisti di beni	5.438.141 A.2	Contributi d'esercizio
B.3	Godimento di beni di terzi	103.594 A.3	Ricavi per prestazioni ad aziende del SSN
B.4	Costi del personale	27.132.047 A.4	Ricavi per altre prestazioni
B.5	Costi generali ed oneri diversi di gestione	3.355.766 C.2	Costi capitalizzati
B.6	Ammortamenti e svalutazioni	4.165.645 D.1	Proventi finanziari
B.7	Variazioni delle rimanenze	0 E.1	Rivalutazioni
B.8	Accantonamenti per rischi	169.198	Proventi straordinari
B.9	Altri accantonamenti	3.919.555	Variazione delle rimanenze
C.1	Oneri finanziari	15.654	
D.2	Svalutazioni	0	
E.2	Oneri straordinari	1.414.345	
	Imposte	70.502	
<i>VARIAZIONI DEL CAPITALE CIRCOLANTE</i>			
B.7	Rettifiche	539.678 B.7	Rettifiche
B.II	Incremento delle rimanenze	4.366.349 B.II	Decremento delle rimanenze
D	Incremento dei crediti	1.181.563 D	Decremento dei crediti
C	Decremento dei debiti (escluso mutui)	80.142 C	Incremento dei debiti (escluso mutui)
E	Incremento ratei e risconti attivi	417.270 E	Decremento ratei e risconti attivi
B.2	Decremento ratei e risconti passivi	0 B.2	Incremento ratei e risconti passivi
	Decrem. f. di rischi e oneri		Incram. f. di rischi e oneri
A.I	Incremento di immobilizz. Immateriali	68.827 A	Incremento contributi in c/capitale
A.II	Incremento di immobilizz. Materiali	0 A.I	Decremento di immobilizz. Immateriali
A.III	Incremento di immobilizz. Finanziarie	13.000 A.II	Decremento di immobilizz. materiali
D.1	Decremento debiti per mutui	0 A.III	Decremento di immobilizz. finanziarie
A	Decremento contributi in c/capitale	196.309 D.1	Incremento debiti per mutui
<i>GESTIONE IMMOBILIZZAZIONI</i>			
TOTALE FABBISOGNI		70.782.119	TOTALE COPERTURE
		(4.709.382)	
<i>SALDO FINANZIARIO NETTO</i>			
TOTALE		1.789.996	

ANNOALE - R. 11/2012

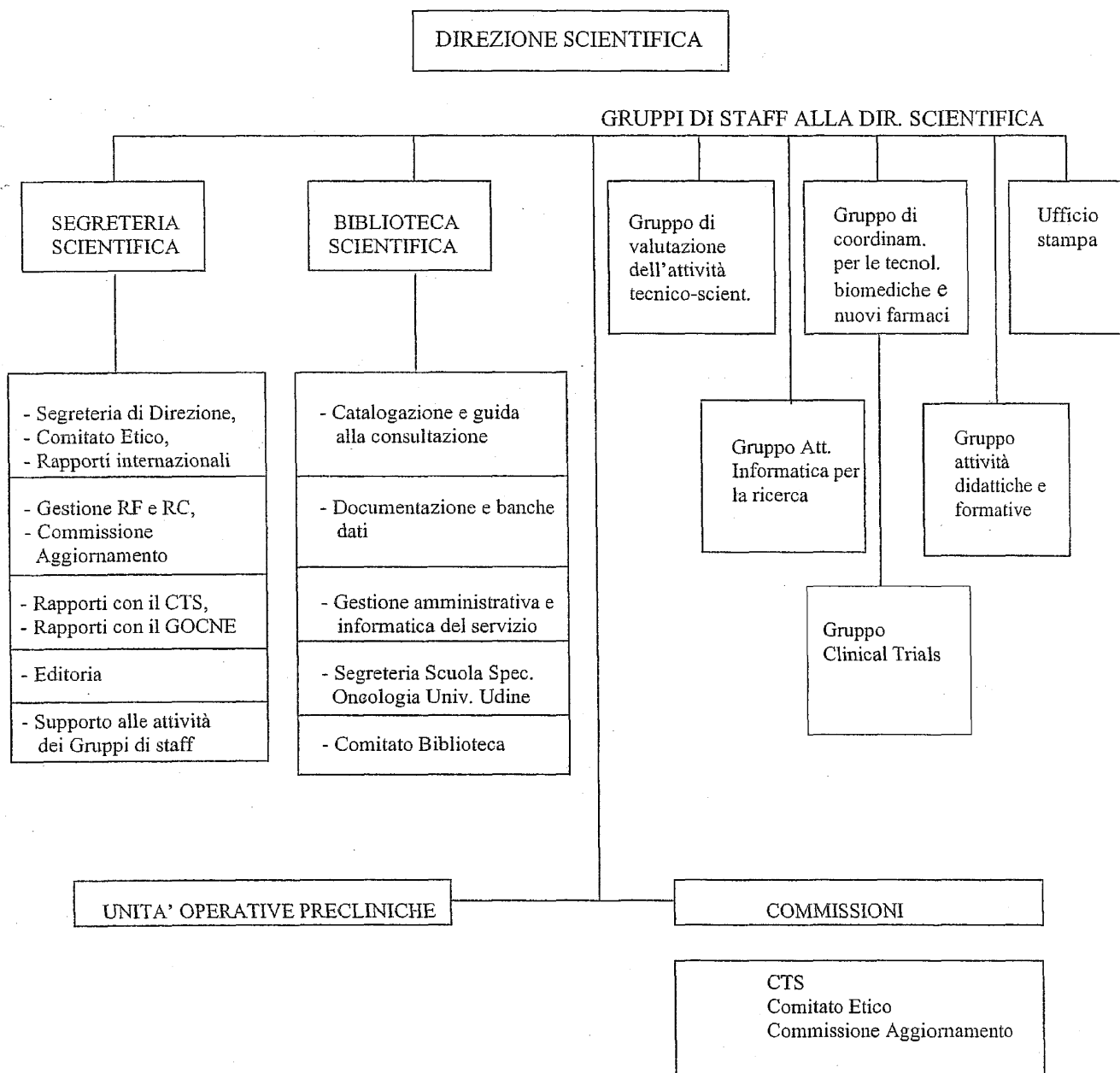
## RELAZIONE CLINICO SCIENTIFICA





## ARTICOLAZIONE DELLE STRUTTURE ORGANIZZATIVE DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

La strutturazione della Direzione Scientifica è quella rappresentata dall'art. 7 del Regolamento Organico. Nel presente documento sono riportate le strutture organizzative della Direzione Scientifica e le loro funzioni.



## PRINCIPALI LINEE DI RICERCA CORRENTE E FINALIZZATA DELL'ISTITUTO

Ogni singola linea si articola in vari progetti. Le linee di "ricerca istituzionale" in oggetto, che complessivamente comprendono 37 progetti, sono elencate di seguito:

→	<b>LINEA 1</b>	<b>Alterazioni geniche associate alla trasformazione e progressione neoplastica e studi di applicazione clinica. (Responsabile: M. Boiocchi)</b>
	PROGETTI	Alterazioni genetiche ereditarie predisponenti allo sviluppo di tumori (Responsabile: A. Viel)
		Meccanismi molecolari e cellulari della progressione neoplastica e dell'apoptosi (Responsabile: R. Maestro)
		Modelli umani di trasformazione e progressione neoplastica (Responsabile: R. Maestro)
		Genetica di diversi istotipi tumorali (Responsabile: M. Boiocchi)
		Post-genomica (Responsabile: A. Colombatti)
→	<b>LINEA 2</b>	<b>Adesione cellulare nella trasformazione e progressione neoplastica. (Responsabile: A. Colombatti)</b>
	PROGETTI	Caratterizzazione e ruolo di componenti la ECM (Responsabile: R. Doliana)
		Meccanismi delle interazioni recettori-ligandi (Responsabile: A. Colombatti)
		Aspetti diagnostici e prognostici dei fenomeni adesivi e migratori (Responsabile: L. De Marco)
→	<b>LINEA 3</b>	<b>Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia. (Responsabile: R. Talamini)</b>
	PROGETTI	Studi caso controllo sui fattori di rischio dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia, con enfasi sul ruolo dell'alimentazione (Responsabile: R. Talamini)
		Studi sull'incidenza e mortalità neoplastica in Friuli Venezia Giulia, e a livello nazionale e internazionale (Responsabile: G. Vicario)
		Programma di diagnosi precoce e monitoraggio di soggetti a rischio neoplastico elevato (Responsabile: A. Veronesi)
→	<b>LINEA 4</b>	<b>Eziopatogenesi, diagnostica e terapia delle malattie emolinfoproliferative. (Responsabile: A. Carbone)</b>
	PROGETTI	Linfoproliferazioni EBV-correlate: aspetti biologici e virologici di potenziale rilevanza applicativa (Responsabile: R. Dolcetti)
		Caratterizzazione dei processi linfoproliferativi associati al virus dell'epatite C finalizzati ad un intervento diagnostico e terapeutico (Responsabile: V. De Re)
		Identificazione di nuovi circuiti paracrini nella regolazione della proliferazione di neoplasie emolinfopoietiche (Responsabile: D. Aldinucci)
		Implicazioni diagnostiche e prognostiche nella valutazione delle patologie emolinfopoietiche a fenotipo B (Follicular lymphoma, Mantle cell lymphoma, B-chronic lymphocytic leukemia, Primary Effusion Lymphoma e Multiple Myeloma) (Responsabile: V. Gattei)
		Costituzione di un database di immagini e di dati clinico-patologici di patologia linfoproliferativa (Responsabile: V. Canzonieri)
		Progetto clinico dei linfomi con problematiche connesse con gli anziani (Responsabile: U. Tirelli)
		Studi clinici controllati (Responsabile: M. Spina)
→	<b>LINEA 5</b>	<b>Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale. (Responsabile: A. Veronesi)</b>
	PROGETTI	Farmacologia sperimentale e applicata (Responsabile: G. Toffoli)
		Diagnostica per immagini (Responsabile: S. Morassut)
		Diagnostica e terapia endoscopica (Responsabile: R. Cannizzaro)
		Problematiche farmacologiche cliniche complesse (Responsabile: R. Sorio)
		Nuovi approcci radioterapici (Responsabile: M.G. Trovò)
		Terapie immunologiche innovative (Responsabile: M. Maio)

		Studi clinici controllati ( <i>Responsabile: A. Veronesi</i> )
		Problematiche chirurgiche in oncologia generale ( <i>Responsabile: C. Rossi</i> )
		Problematiche chirurgiche in oncologia ginecologica ( <i>Responsabile: C. Scarabelli</i> )
		Terapie di supporto ( <i>Responsabile: M. De Cicco</i> )
		Problematiche cardiovascolari in oncologia ( <i>Responsabile: C. Lestuzzi</i> )
→	<b>LINEA 6</b>	<b>Epidemiologia, nuove strategie diagnostiche e terapeutiche nei tumori associati ad agenti infettivi. (<i>Responsabile: U. Tirelli</i>)</b>
	PROGETTI	Ruolo di alcuni fattori infettivi, farmacologici e fisiopatologici nelle neoplasie del tratto digestivo ( <i>Responsabile: S. Franceschi</i> )
		Epidemiologia dei tumori in soggetti con infezione da HIV e con AIDS conclamato ( <i>Responsabile: L. Dal Maso</i> )
		Carcinoma indifferenziato del rinofaringe in un'area non endemica: ruolo di EBV, caratterizzazione biologica e clinico-patologica ( <i>Responsabile: R. Dolcetti</i> )
		Studio delle caratteristiche istopatologiche, immunofenotipiche in situ, genotipiche e virologiche dei linfomi associati all'infezione da HIV ( <i>Responsabile: A. Gloghini</i> )
		Studio dei parametri virologici ed immunologici in pazienti sieropositivi per HIV o per altri virus generalmente HIV-associati (HHV8) ed effetti delle terapie antiretrovirali e antitumorali ( <i>Responsabile: P. De Paoli</i> )
		Studio degli aspetti radiologici e di medicina nucleare delle neoplasie in soggetti HIV-positivi e loro correlazione con dati anatomo-patologici e clinici ( <i>Responsabile: M. Cimilian</i> )
		Terapie farmacologiche nei tumori virus HIV-associati ( <i>Responsabile: E. Vaccher</i> )
		Interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra inibitori delle proteasi (HAART) e farmaci antitumorali ( <i>Responsabile: G. Toffoli</i> )

I progetti di **Ricerca finalizzata in corso durante l'anno 2004** sono stati i seguenti (fra parentesi indichiamo l'anno di attivazione):

→	HPV e patologia preneoplastica e neoplastica correlata del tratto anogenitale ed ORL: studio biologico e clinico-epidemiologico (2000). <i>Responsabile: U. Tirelli.</i>
→	Tumori neuroendocrini dell'apparato digerente: caratterizzazione clinico-patologica, molecolare ed ottimizzazione terapeutica (2000). <i>Responsabile: R. Cannizzaro.</i>
→	Nuove interazioni a livello di microambiente che condizionano l'aggressività delle neoplasie umane (2000). <i>Responsabile: V. Gattei</i>
→	Identificazione di marcatori associati ai fenomeni neoangiogenetici e valutazione del potenziale ruolo anatomo-clinico (2001) <i>Responsabile: A. Colombatti</i>
→	Meccanismi molecolari nello sviluppo dell'epatocarcinoma: implicazioni clinico-diagnostiche (2001) <i>Responsabile: P. De Paoli</i>
→	Determinanti farmacogenetici, farmacogenomici e biochimici di tossicità e risposta ad agenti antifolici e fluoropirimidinici (2001) <i>Responsabile: G. Toffoli</i>
→	L'instabilità genetica nei tumori: studio dei meccanismi molecolari e applicazioni in oncologia predittiva (2001) <i>Responsabile: A. Viel</i>
→	Metilazione aberrante del DNA nei linfomi a cellule B. Dalla patogenesi alla terapia (2002).

	<i>Responsabile: A. Carbone</i>
→	Molecole di adesione, meccanismi di adesione/migrazione e significato prognostico in neoplasie del sistema emopoietico (2002). <i>Responsabile: V. Gattei.</i>
→	Nuove strategie terapeutiche di combinazione: ipometilazione del DNA e bioimmunoterapia (2002). <i>Responsabile: M. Maio.</i>
→	Relazione tra misura dello stato nutrizionale e sopravvivenza in una coorte di soggetti in tre diverse aree geografiche d'Italia (2002). <i>Responsabile: R. Talamini</i>

Nel corso del 2004 l'Istituto ha presentato al competente Ministero, ottenendone l'approvazione, i seguenti **progetti finalizzati**, a testimonianza di un impegno continuo ed al tempo stesso in grado di rinnovarsi seguendo le esigenze più attuali della ricerca biomedica:

→	La leucemia linfatica cronica a cellule B (B-CLL): fisiopatogenesi molecolare, fenotipica e funzionale e prospettive prognostiche <i>Responsabile: A. Colombatti</i>
→	Immunoterapia delle linfoproliferazioni HCV-correlate mediante vaccinazione con immunoglobuline clonotipiche ricombinanti <i>Responsabile: R. Dolcetti</i>

Si elencano, di seguito, alcuni Progetti finalizzati che sono stati supportati anche nel 2003 dall'**Istituto Superiore di Sanità** in tema di AIDS:

*Progetto "Patologia, clinica e terapia dell'AIDS"*

→	Studio di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi classico con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir. <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
---	---

*Altri progetti*

→	Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica (MRM) e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico <i>Responsabile: S. Morassut</i>
---	---

Nel 2004, inoltre, è stata inoltrata richiesta di finanziamento per i seguenti progetti:

→	Diagnosi precoce del carcinoma polmonare nei soggetti con infezione da HIV. <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
→	HPV e patologia preneoplastica e neoplastica correlata del distretto anogenitale e ORL in soggetti con infezione da HIV: studio epidemiologico, clinico e biologico <i>Responsabile: E. Vaccher</i>
→	Altri tumori diagnostici e non diagnostici per AIDS: epidemiologia clinica ed approccio

	terapeutico <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
→	Trattamento del sarcoma di Kaposi: ruolo dell'HAART, dell'associazione chemioterapia ed HAART: studi prospettici del GICAT <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
	Chemioterapia intensiva, conservativa e palliativa in base ai fattori prognostici, in associazione alla terapia antiretrovirale nei linfomi HIV-correlati: studi clinici controllati del GICAT <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
→	Marcatori virologici ed immunologici di risposta a terapie innovative, anche con citochine, in pazienti HIV+ <i>Responsabile: P. De Paoli</i>

Si aggiungono, inoltre, alcuni Progetti finanziati dalla **Comunità Europea** nell'ambito del V Programma Quadro:

→	Spectral imaging application for melanoma diagnosis support (Prof. A. Veronesi) <i>Ente capofila: Prof. G. Storme, all'interno dell'EEIG-LINC</i>
→	Identification and mechanism of action of new selective and non-selective retinoids for nuclear retinoic acid receptors with antineoplastic and/or antiviral activities of potential clinical applications (Dr. R. Dolcetti) <i>Ente capofila: Università di Vigo, Spagna</i>
→	Improving treatment of HIV patients by detection of drug-resistant HIV variants using mass spectrometric analysis of expressed proteins (Prof. P. De Paoli) <i>Ente capofila: Div. Biotecnologie e Applied Biosystem, Uberlingen, Germania</i>
→	European Human Frozen Tumor Tissue Bank (Prof. A. Carbone) <i>Ente capofila: Erasmus University Medical Center (Dep. Pathology), Rotterdam, Olanda</i>
→	Evaluation of the role of infections in cancer using biological specimen banks (Prof. P. De Paoli) <i>Ente capofila: Karolinska Institut, Stoccolma, Svezia</i>
→	Alcohol related cancers. Genetic susceptibility in Europe (Dr. R. Talamini) <i>Ente capofila: IARC (Unit of Environmental Cancer Epidemiology), Lione, Francia</i>
→	Agenzia Spaziale Europea. A novel system for in vitro detection of gravity effects on primary haemostasis. (Prof. L. De Marco) <i>Ente capofila: CRO Aviano, Prof. L. De Marco</i>

## RAPPORTI CON IL MINISTERO DELLA SALUTE

I rapporti con il Ministero della Salute si sono articolati tramite la partecipazione del Direttore Scientifico alle periodiche riunioni degli altri Direttori degli IRCCS e la preparazione delle documentazioni necessarie per l'acquisizione dei finanziamenti per la Ricerca Corrente e Finalizzata. Inoltre, il Direttore Scientifico è un membro della Commissione Oncologica Nazionale, nonché Esperto del Consiglio Superiore di Sanità.

## ALLEANZA CONTRO IL CANCRO

L'Associazione Alleanza Contro il Cancro è stata fondata nel 2002 dai Commissari Straordinari dei sette Istituti oncologici nazionale IRCCS. Il Consiglio direttivo è formato dai sette Direttori Scientifici pro tempore. L'Associazione per conseguire la sua finalità principale, cioè quella di elevare il livello della ricerca oncologica biomedica italiana ha individuato dei progetti di ricerca in rete e ha disegnato un progetto informatico.

Il progetto è stato definito e-ONCOLOGY ed è già stato riservato un dominio definito "e-oncology.it". E' stato unanimemente confermato che il portale è solo uno strumento che consentirà una più stretta collaborazione tra gli IRCCS oncologici italiani; si tratterà, quindi, di una porta virtuale, che darà accesso ad una vera realtà operativa.

Il portale sarà strutturato in due aree: una pubblica, cui tutta la popolazione avrà accesso e che conterà informazioni utili a definire il ruolo le specifiche competenze di ciascun Istituto, e una privata riservata ai soli operatori istituzionali. Questa seconda area sarà a sua volta divisa in due parti: una dedicata alla gestione delle conoscenze, l'altra strutturata a supporto delle attività di ricerca di base e clinica collaborative. L'attività riguarderà all'inizio solo gli IRCCS Oncologici e, in tempo immediatamente successivo, sarà aperta anche agli IRCCS con diversa missione primaria che si occupano anche di oncologia (ad esempio gli IRCCS Pediatrici, Dermatologici etc.). Lo scopo di questa operazione è di fare in modo che e-ONCOLOGY diventi un punto d'incontro per istituire un raccordo organico tra tutti gli attori dell'oncologia nazionale, aperto alla collaborazione internazionale.

## PROGETTI APPROVATI NELL'AMBITO DI ALLEANZA CONTRO IL CANCRO

	<i>Titolo</i>	<i>Leader</i>	<i>Ricercatori partecipanti</i>
1	Studio multicentrico cooperativo finalizzato alla verifica della fattibilità della metodica di radioterapia con intensità modulata del fascio anche con tecnica stereotassica, con particolare enfasi sulla sicurezza, adeguatezza della dose erogata ed alla ricaduta nel Servizio Sanitario Nazionale, anche attraverso interscambio e condivisione dei parametri di trattamento tra i vari centri	<b>Aviano-CRO</b> <b>M. Trovò</b>	Bari IO - A. Timurian Genova IST - V. Vitale Milano IEO - R. Orecchia Milano INT - P. Olmi Na Pascale - B. Morrica Roma IRE - G. Arcangeli
2	Progetto AZALEA: biblioteca virtuale in oncologia per pazienti, familiari e cittadini	<b>Aviano-CRO</b> <b>I. Truccolo</b>  <b>Roma-IRE</b> <b>G. Cognetti</b>	Bari IO - M. De Lena Genova IST - A. Bogliolo Milano IEO - G. Della Porta Milano INT - A. Codonesu Na Pascale - A. Giudice
3	Il controllo di qualità nel laboratorio oncologico: e-oncology per lo sviluppo di linee guida di appropriatezza di utilizzo clinico e di CQ dei biomarcatori	Bari-IO A. Paradiso	Aviano CRO - L. De Marco Genova IST - W. Giaretti Milano IEO - M.T. Sandri Milano INT - M.G. Daidone Na Pascale - G. Beneduce Roma IRE - M. Mottolose, F. Guadagni
4	Standardizzazione della tecnica di biopsia del linfonodo sentinella nel carcinoma mammario	Milano-IEO U. Veronesi	Aviano CRO - E. Candiani Bari IO - F. Schittulli Genova IST - G. Canavese Milano INT - M. Greco Na Pascale - G. D' Aiuto Roma IRE - F. Di Filippo, C.L. Maini

5	Organizzazione di un servizio di proteomica per la diagnosi molecolare dei tumori	Milano-IEO P.G. Pelicci  Milano-INT M. Pierotti	Aviano CRO - M. Mazzucato, A. Gloghini, A. Colombatti Bari IO - A. Paradiso Genova IST - A. Rubartelli Na Pascale - A. Budillon Roma IRE - A. Sacchi, F. Guadagni
6	TESEO (telepatologia e scannerizzazione degli Enti Oncologici Italiani): progetto per un collegamento via telematica fra dipartimenti di patologia degli IRCCS oncologici a scopo di consulenza diagnostica, attività didattica, controllo di qualità e riunioni di consenso	Milano-INT J. Rosai	Aviano CRO - A. Carbone Bari IO - G. Simone Genova IST - G. Nicolò Milano IEO - G. Viale Na Pascale - G. Botti Roma IRE - R. Perrone Donnorso
7	L'epidemiologia per l'informazione e l'educazione sanitaria. Progetto "I TUMORI IN ITALIA", un sito di epidemiologia in e-oncology.it	Milano-INT A. Micheli	Aviano CRO - G. Vicario Bari IO - M. Quaranta Genova IST - M. Vercelli Milano IEO - P. Maisonneuve Na Pascale - M. Montella Roma IRE - E. Conti
8	START – stato dell'arte in oncologia	Milano-INT L. Licitra	Aviano CRO - U. Tirelli Bari IO - V. Lorusso Genova IST - P. Bruzzi Milano IEO - F. De Braud Na Pascale - V. R. Iaffaioli Roma IRE - C. Garufi
9	Rete Italiana Tumori Rari	Milano-INT P. Casali	Aviano CRO - S. Frustaci Bari IO - M. Guida Genova IST - P. Bruzzi Milano IEO - T. De Pas Na Pascale - N. Mozzillo Roma IRE - V. Ferraresi
10	Allestimento di una unità GLP/GMP per la produzione di sostanze biologicamente attive per trials clinici	Napoli-Pascale G. Castello	Aviano CRO - M. Maio Bari IO - A. Paradiso Genova IST - B. Parodi Milano IEO - M. Rescigno Milano INT - M. Pierotti Roma IRE - F. Guadagni
11	Classificazione molecolare per migliorare la diagnosi, prognosi e cura dei tumori epiteliali (genomica)	Roma-IRE A. Sacchi	Aviano CRO - M. Boiocchi, V. Gattei Bari IO - S. Tommasi Genova IST - R. Notaro Milano IEO - K. Helin Milano INT - M. Pierotti Na Pascale - G. Chiappetta
12	SOS Tumori – Numero verde telefonico e sito Internet	Genova-IST G. Morasso	Aviano CRO - M.A. Annunziata Bari IO - A.D. Colasanto Milano IEO - G. Della Porta Milano INT - I. Spagnoli Na Pascale - Armando Tripodi Roma IRE - Patrizia Pugliese



13	Progetto OMERO (Oncotipo Mammario HER2 Overesprimente): studio sui carcinomi mammari HER2 positivi. Indirizzato alla impostazione di un percorso diagnostico terapeutico specifico per questo tipo di tumore	Milano-INT S. Menard	Aviano CRO - A. Carbone, A. Veronesi, A. Gloghini Bari IO - A. Zito Milano IEO - G. Viale Genova IST - M. Venturini Na Pascale - F. Perrone Roma IRE - M. Mottolese, M. Milella
14	Progetto globale per la valutazione ed il miglioramento della QoL nei pazienti oncologici a lunga aspettativa di vita	Roma-IRE P. Pugliese, A.Fabi, A.Pietrangeli	Aviano CRO - P. Zotti, U. Tirelli Bari IO - V. Lorusso Genova IST - A. Gottlieb Milano IEO - M. Intra Milano INT - M. Tamburini Na Pascale - F. De Falco
15	Network per l'analisi epidemiologica, etiopatogenetica ed economica-sanitaria della popolazione con tumore della tiroide e patologia tiroidea d'interesse neoplastico afferente agli IRCCS	Roma-IRE E. Conti Milano-INT E. Bombardieri	Aviano CRO - L. Barzan Bari IO - L. Grammatica Genova IST - G. Margarino Milano IEO - F. Chiesa Na Pascale - N. Mozzillo, A. Mastro
16	Studio osservazionale sui pazienti oncologici anziani	Milano-INT P. Olmi	Aviano CRO - M.G. Trovò U. Tirelli Bari IO - D. Galetta Genova IST - R. Rosso Milano IEO - F. Nolè Na Pascale - G. Comella Roma IRE - M. Rinaldi
17	GIOTTO (GIST Optimal Treatment nd Therapy Outcome): studio osservazionale multicentrico sui GIST in tutte le fasi di malattia	Milano-INT P. Casali	Aviano CRO - S. Frustaci Bari IO - F. Giuliani Genova IST - P. Bruzzi Milano IEO - T. De Pas Na Pascale - N. Mozzillo Roma IRE - V. Ferrarese
18	Studio multicentrico sulla diagnosi precoce del carcinoma polmonare	Milano-INT U. Pastorino	Aviano CRO - S. Morassut - M. Cimitan

## CENTRO DI BIOMEDICINA MOLECOLARE

La ricerca biomedica, per l'uso che attualmente richiede di tecnologia avanzata, necessita di grandi investimenti e ampie collaborazioni interistituzionali. Per ogni centro di ricerca, dunque, la via obbligata da percorrere è quella della partnership con altri centri sia nazionali sia internazionali. In accordo a questa necessità, il Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) ha avviato un Accordo con gli altri Enti di Ricerca internazionali e nazionali del Sistema Trieste e del Friuli Venezia Giulia ed è presente nel Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare (CBM), fondato in associazione con l'Area Science Park di Trieste.

AREA è un gestore di un Parco Scientifico Tecnologico, con sede principale a Trieste. Il parco è fortemente multidisciplinare con una decina di cluster tematici e uno spiccato carattere multiattore,

dove multiattore vuol dire settore pubblico e privato, realtà nazionali e internazionali, un insieme di persone ricercatori, imprenditori e rappresentanti di e da tutto il mondo.

Il CBM è un consorzio pubblico-privato. Il pubblico è rappresentato da AREA e dal CRO di Aviano, - con un numero di quote maggiori rispetto agli altri -, il Burlo Garofolo, l'altro IRCCS regionale, la SISSA ed i centri già insediati in AREA. La parte pubblica si impegna a elevare l'eccellenza della ricerca presente, mentre quella privata a coinvolgere il mondo imprenditoriale e quello finanziario. Il Consorzio CBM ha, fra le principali finalità, quella di promuovere ricerche innovative nell'ambito biomolecolare, farmaceutico e nell'ambito dello sviluppo di strumentazioni biomedicali avanzate.

L'obiettivo del Consorzio è portare i risultati della scienza direttamente sul mercato per produrre nuovi metodi diagnostici, nuovi farmaci, nuove cure, mettendo assieme la ricerca biomedica con la ricerca industriale, facendo sì che i prodotti dell'invenzione diventino ricchezza nazionale. Il Consorzio CBM ospiterà e gestirà grandi strumentazioni ad uso comune e laboratori, così come fornirà assistenza e consulenza per l'accesso e la gestione di finanziamenti per la ricerca.

La grande sfida del CBM riguarda il trasferimento tecnologico: in altre parole, supportare il ricercatore affinché produca brevetti e diventi, ove possibile, ricercatore-imprenditore; attrarre aziende innovative del settore; creare *spin-off* della ricerca e far sì che tutto questo meccanismo - anche la ricerca stessa - funzioni e si alimenti.

I temi del CBM già definiti sono: Oncologia molecolare; Neuroscienze; Cardiologia molecolare; Epatologia molecolare; Ematologia molecolare. Per l'oncologia molecolare, il Clinical driver sarà il CRO di Aviano, il quale metterà a disposizione degli altri Istituti del Consorzio programmi per la ricerca clinica e programmi di ricerca "traslazionale" ad alto potenziale di trasferibilità tecnologica.

Il CRO di Aviano per il CBM renderà disponibili cinque gruppi di ricerca, una piattaforma tecnologica per proteomica e laboratori sperimentali dedicati alle attività di biomedicina molecolare.

La Società è costituita da un **Consiglio di Amministrazione** composto da 5 membri, tra i quali il Commissario Straordinario del CRO di Aviano, da un **Comitato Scientifico**, di cui il Direttore Scientifico è componente, e **dall'Assemblea dei Soci**.

## **ACCORDO PER IL COORDINAMENTO DEI CENTRI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI PRESENTI A TRIESTE E NEL FRIULI VENEZIA GIULIA**

Nel corso del 2004 sono state poste le basi di una struttura di coordinamento degli Enti di ricerca nazionali ed internazionali (CER), aventi sede nella regione Friuli-Venezia Giulia.

Ciascun Ente di ricerca mantiene, nei confronti della struttura di coordinamento, la propria autonomia organizzativa, contabile, amministrativa e funzionale così come definita dal proprio mandato o dalla propria legge istitutiva.

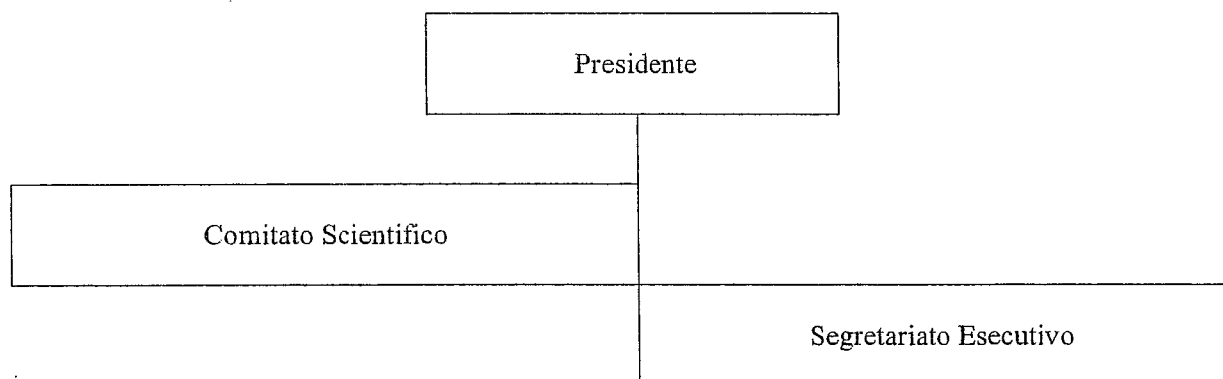
Finalità del CER è di rafforzare e di integrare la capacità di azione dei Centri di ricerca presenti nella Regione Friuli Venezia Giulia, promuovendo maggiori sinergie tra gli stessi, aumentando il loro contributo allo sviluppo ed alla diffusione della scienza e della tecnologia, anche in considerazione della necessità di sostegno verso i paesi meno sviluppati;

Gli obiettivi principali:

- 1 la realizzazione di una "International House" quale centro internazionale di accoglienza, formazione e interscambio culturale rivolto a scienziati affermati e giovani ricercatori;
- 2 l'aumento della mobilità internazionale nel settore scientifico e l'adozione di strategie e orientamenti comuni nel campo della formazione superiore;
- 3 la proposta di nuovi progetti di ricerca e l'individuazione delle fonti di finanziamento;
- 4 l'integrazione delle componenti del Coordinamento nella realizzazione di manifestazioni ed eventi nazionali e internazionali di divulgazione tecnico-scientifica, di trasferimento tecnologico, di promozione e diffusione dell'innovazione;
- 5 il monitoraggio e la promozione dei risultati della ricerca con conseguente valorizzazione del potenziale scientifico, economico e di conoscenza presente nella Regione Friuli Venezia Giulia a fini economici e industriali, rafforzando il collegamento con la realtà produttiva della Regione, in particolare quella delle PMI ma anche a livello nazionale e internazionale;

- 6 la diffusione e la valorizzazione della ricerca scientifica e dei relativi risultati all'interno della comunità scientifica nazionale e internazionale;
- 7 il rafforzamento del ruolo internazionale del "Sistema Trieste" e, più in generale, dei Centri della Regione Friuli Venezia Giulia anche attraverso un aumento del livello di collaborazione con le Organizzazioni e i Programmi delle Nazioni Unite, avvalendosi, in particolare, dell'esperienza e dei contatti delle istituzioni ICTP, TWAS- IAP, ICGB, ICS, oltre che della "Fondazione Internazionale Trieste per il Progresso e la libertà della Scienza";
- 8 un maggiore coordinamento con il G77, al fine di favorire un più efficace contributo allo sviluppo sostenibile dei paesi del sud del mondo, attraverso attività di studio, di formazione e di collaborazione con le istituzioni scientifiche di quei paesi.
- 9 una maggiore visibilità dei Centri di ricerca della Regione Friuli Venezia Giulia sia a livello nazionale che internazionale, anche attraverso mirati contatti con la stampa e i media radio-televisivi;
- 10 l'avvio dell'attività di ricerca in settori ancora poco sviluppati nella Regione Friuli Venezia Giulia;
- 11 la promozione di programmi di ricerca e di formazione focalizzati sulla "capacity building" sia a livello istituzionale che individuale, al fine di rafforzare la cooperazione scientifica nord-sud e sud-sud;
- 12 la collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con le altre amministrazioni italiane competenti, in occasione di importanti eventi di carattere scientifico o relativi a tematiche concernenti lo sviluppo;

Gli organi sono:



Il Direttore Scientifico del CRO di Aviano fa parte del Comitato Scientifico.

Gli Enti coinvolti nell'accordo sono:

- ✓ AREA Science Park
- ✓ CETA – Centro di Ecologia Teorica ed Applicata, Gorizia
- ✓ CIRMONT – Centro Internazionale di Ricerca per la Montagna, Amaro (UD)
- ✓ CISM – Centro Internazionale di Scienze Meccaniche di Udine
- ✓ CNR - ISM Istituto di Struttura della Materia
- ✓ CNR – ISMAR Istituto di Scienze Marine – Sezione di Trieste
- ✓ Consorzio per l'Incremento degli Studi e delle Ricerche dei Dipartimenti di Fisica dell'Università di Trieste
- ✓ CFI - Consorzio Friuli Innovazione, Udine
- ✓ CRESM – Centro Radioelettrico Sperimentale "Guglielmo Marconi"
- ✓ CRO – Centro di riferimento Oncologico di Aviano
- ✓ CSF - Centro Studi Fegato - Fondo per lo studio delle malattie del fegato ONLUS di Trieste
- ✓ Collegio Universitario per la Scienze "Luciano Fonda" – Onlus, Trieste
- ✓ EUROMED – Istituto Euromediterraneo del Friuli Venezia Giulia
- ✓ Fondazione "Callerio" - ONLUS
- ✓ Fondazione Internazionale Trieste per il Progresso e la Libertà delle Scienze
- ✓ INAF – Osservatorio Astronomico di Trieste

- ✓ INFN - Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Sezione di Trieste
- ✓ IRCCS - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Burlo Garofalo", Trieste
- ✓ IRCCS - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Eugenio Medea", S. Vito al Tagliamento (Pn)
- ✓ ISDEE - Istituto di Studi e Documentazione sull'Europa Comunitaria ed Europa Orientale, Trieste
- ✓ ISIG - Istituto di Sociologia Internazionale di Gorizia
- ✓ Laboratorio di Luce di Sincrotrone ELETTRA della Società Sincrotrone Trieste ScpA (di interesse nazionale)
- ✓ MBM - Laboratorio di Biologia Marina
- ✓ LNCIB - Laboratorio Nazionale del Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie
- ✓ OGS - Istituto Nazionale di Oceanografia e Geofisica Sperimentale
- ✓ Riserva Naturale Marina di Miramare
- ✓ SISSA - Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati
- ✓ Università degli Studi di Trieste
- ✓ Università degli Studi di Udine

### PROGETTO INTERREG III ITALIA - AUSTRIA

Con Deliberazione della Giunta Regionale n°2576 del 29.8.2003 è stato approvato il progetto "Collaborazione internazionale per la cura del malato" chiamato "*Programma di iniziativa comunitaria INTERREG IIIA Italia-Austria*".

Il programma INTERREG III è una iniziativa della Commissione Europea per la promozione delle zone di confine e per il potenziamento della collaborazione all'interno dell'Europa e segue più indirizzi.

Obiettivo generale dell'iniziativa è quello di assicurare che i confini nazionali non costituiscano un impedimento per lo sviluppo equilibrato e per l'integrazione dello spazio europeo. Scopo del progetto è la riduzione dei problemi esistenti nell'assistenza ai pazienti delle regioni confinanti al fine di ottenere una migliore collaborazione interregionale e con ciò un potenziamento produttivistico e la garanzia delle istituzioni sanitarie regionali coerentemente alla linea direttrice del programma INTERREG III dell'Unione Europea. Gli obiettivi del progetto sono:

- ✓ lo sfruttamento delle specializzazioni mediche all'interno della regione con il reciproco smistamento di pazienti in ambiti predefiniti,
- ✓ il miglioramento della cooperazione medico-scientifica tra le regioni
- ✓ il miglioramento delle attività congiunte di aggiornamento.
- ✓ la predisposizione e sperimentazione di materiali informativi plurilingue per i pazienti
- ✓ la creazione di una piattaforma comune di informazioni
- ✓ le attività di pubbliche relazioni attraverso manifestazioni informative per i pazienti, medici e terapeuti negli ospedali e fra i medici con ambulatorio
- ✓ la creazione di un collegamento dati allo scopo di una trasmissione in tempo reale dei referti fra gli ospedali interessati nel rispetto della protezione dei dati
- ✓ la promozione dell'orientamento al paziente negli ospedali della regione turistica Alpe-Adria con misure atte al miglioramento della comunicazione con pazienti alloggiati
- ✓ la predisposizione e sperimentazione di materiali informativi plurilingue per i pazienti

Il programma è gestito da un Gruppo di gestione di cui fa parte il Direttore Scientifico del CRO di Aviano, ed è costituito da Gruppi di lavoro, tra i quali citiamo:

- Gruppo di lavoro "Linfologia", referenti per il CRO A. Carbone, L. De Marco e M. Mazzucato
- Gruppo di Lavoro "Analisi stato reale", referente per il CRO E. Greatti
- Gruppo di Lavoro "Orientamento al paziente e comunicazione", referente per il CRO R. Biancat

## EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

In accordo con il fatto che il CRO annovera fra i suoi scopi istituzionali l'addestramento e la formazione permanente in oncologia, nonché l'insegnamento teorico pratico in collaborazione con le Università, è stato sviluppato il ruolo di "provider" che spetta all'Istituto nel programma ministeriale di "Educazione Continua in Medicina".

Nel 2003 sono stati assegnati, complessivamente n°357 crediti relativi a 39 eventi formativi e progetti formativi aziendali con destinatari multipli (medici, fisici, tecnici di laboratorio biomedico, tecnici di radiologia, infermieri, ecc.). Tra gli eventi più significativi si citano i "Seminari in oncologia", "La comunicazione con il malato oncologico", "Il ruolo dell'infermiere nel cambiamento: strumenti normativi, gestionali, relazionali".

Di seguito sono elencati gli eventi formativi / progetti formativi aziendali di cui l'Istituto è stato promotore.

N° riferi mento	Titolo	Tipo evento	Crediti assegnati
28649	<b>Convegno: Nuovi aspetti biologici e clinici nella terapia dell'HIV e dei tumori in HIV. V Riunione annuale (per medico, biologo, chimico, infermiere)</b>	PFA	5
13735	<b>Le diagnosi infermieristiche nel processo di assistenza (per infermiere)</b>	PFA	11
13831	<b>Seminari in oncologia del CRO di Aviano – periodo aprile-giugno (per medico, biologo, chimico, farmacista, psicologo, dietista)</b>	PFA	6
14247	<b>Metodologia della ricerca (per infermiere, tecnico di radiologia, tecnico di laboratorio)</b>	PFA	29
50322	<b>Il disagio in oncologia: strategie di prevenzione e trattamento (per medico, psicologo, infermiere, tecnico di radiologia, tecnico di laboratorio)</b>	Evento formativo	4
15417	<b>Seminari oncologia del CRO di Aviano – luglio (per medico, biologo, chimico, farmacista, psicologo, dietista)</b>	PFA	5
56710	<b>Le professioni sanitarie e il cambiamento: strategie di integrazione per la qualità del servizio (per medico, psicologo, assistente sanitario, dietista, tecnico di laboratorio, tecnico di radiologia, infermiere)</b>	Evento formativo	7
15660	<b>Il PRUO: uno strumento per la valutazione dell'appropriatezza dei ricoveri (per medico, infermiere)</b>	PFA	11
63325	<b>Follow-up delle lesioni precancerose e neoplastiche dell'apparato digerente: interazione tra lo specialista gastroenterologo e il Medico di medicina generale (per medico)</b>	Evento formativo	3
63071	<b>L'infermiere di fronte ai dilemmi etici: un metodo per l'analisi e la gestione dei conflitti etici all'interno del team (per infermiere)</b>	Evento formativo	14
63017	<b>Il ruolo dell'infermiere nel cambiamento: strumenti normativi, gestionali, relazionali (per infermiere)</b>	Evento formativo	14
16534	<b>La relazione con l'utente (per infermiere, tecnico di radiologia, tecnico di laboratorio)</b>	PFA	27
17926	<b>La comunicazione di cattive notizie in oncologia (per medico)</b>	PFA	17

69996	<b>La gestione infermieristica degli accessi venosi centrali</b> ( <i>per medico, infermiere</i> )	Evento formativo	5
17925	<b>La comunicazione con il malato oncologico</b> ( <i>per medico</i> )	PFA	22
17910	<b>Seminari oncologia del CRO di Aviano – periodo settembre dicembre</b> ( <i>per medico, biologo, chimico, farmacista, psicologo, dietista</i> )	PFA	6
19203	<b>Corso di formazione in management sanitario</b> ( <i>per medico, biologo, chimico, fisico, farmacista, psicologo, dietista</i> )	PFA	5
92129	<b>Il dolore oncologico: diagnosi e trattamento per la qualità della vita</b> ( <i>per medico, biologo, farmacista, psicologo, infermiere, tecnico di laboratorio, tecnico di radiologia</i> )	Evento formativo	7
18803	<b>La qualità degli interventi formativi finalizzata alle prestazioni e competenze delle professioni sanitarie</b> ( <i>per medico, biologo, chimico, farmacista, psicologo</i> )	PFA	17
18795	<b>La relazione con il malato oncologico</b> ( <i>per infermiere</i> )	PFA	13

## RAPPORTI CON L'UNIVERSITA' DI UDINE

A. Colombatti Professore Associato di Immunopatologia, Università degli Studi di Udine.

*Insegnamenti presso la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Udine – Anno Accademico 2002-2003*

*Affidamento ai sensi dell'art.6, comma 2, Legge 502/92*

M. Boiocchi	Patologia molecolare diagnostica
A. Carbone	Diagnostica istocitopatologica
M. Cimitan	Radiobiologia
L. De Marco	Patologia clinica applicata
P. De Paoli	Microbiologia e microbiologia clinica
S. Morassut	Radiologia
U. Tirelli	Radioterapia oncologica
M.G. Trovò	Radioterapia
A. Veronesi	Oncologia clinica

*Docenza integrativa con contratto di diritto privato per la didattica integrativa*

A. De Paoli	Radioterapia intraoperatoria – contratto nell'insegnamento di Radioterapia
V. Gattei	Biotechnologie in emato-oncologia – contratto nell'insegnamento di Metodologie molecolari in patologia clinica
M. Roncadin	Stadiazione e fattori prognostici nei tumori cerebrali – contratto nell'insegnamento di Radioterapia Oncologica
G. Toffoli	Patologia molecolare dei linfomi – contratto nell'insegnamento di Patologia molecolare diagnostica
E. Vaccher	La chemioterapia nella patologia oncologica genito-urinaria – contratto nell'insegnamento di Urologia

A. Viel                                      Determinazione del rischio genetico di cancro – contratto nell'insegnamento di Metodologie molecolari in patologia clinica

#### *Altri insegnamenti*

M.A. Annunziata                            Professore a contratto per l'insegnamento di "Aspetti psicologici di disabilità conseguenti a patologie oncologiche" presso il corso di laurea in Fisioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Udine.

A. Carbone                                    Docente per affidamento alla Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia.

M.T. Parpinel                                Titolare dell'insegnamento di Igiene della Nutrizione presso la Scuola di Specializzazione di Igiene e Medicina Preventiva dell'Università di Udine.

Professore a contratto per l'insegnamento al Corso Integrato di Igiene e Nutrizione Umana della Facoltà di Agraria.

Professore a contratto per l'insegnamento del corso di "Vino e salute", Corso di laurea triennale in Viticoltura ed Enologia dell'Università di Udine

#### *Insegnamenti presso il Diploma Universitario per Infermiere dell'Università di Udine, sedi di Udine e Pordenone – Anno Accademico 2002-2003*

A. Colombatti                                Presidente

M.A. Annunziata, V. Attadia, V. Canzonieri, P. Del Ben, P. De Paoli, F. Fabiani, V. Gattei, M.G. Valentini, P. Spessotto

#### **RAPPORTI CON ALTRE UNIVERSITA'**

M. Boiocchi                                    Docente esterno, Dottorato di Ricerca in Oncologia XIX Ciclo, Università degli Studi di Catania.

R. Bortolus                                    Professore a contratto per l'insegnamento di "Oncologia Radioterapica" III-IV Anno per la Scuola di Specializzazione in Radioterapia dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

A. Carbone                                    Docente-responsabile dell'attività teorico-pratica degli specializzandi della Scuola di Specializzazione in Oncologia, Università degli Studi di Catania.

Docente esterno, Dottorato di Ricerca in Oncologia XIX Ciclo, Università degli Studi di Catania.

R. Dolcetti                                    Professore a contratto per l'insegnamento del corso di "Patologia Molecolare" per la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Ferrara.

Docente al Corso di "Biotecnologie cellulari: aspetti biotecnologici di ematologia applicata", Corso di Laurea in Scienze Biologiche dell'Università dell'Isabria.

M. Maio                                        Adjunct Associate Professor of Microbiology and Immunology presso il New York Medical College, Valhalla, NY, USA.

G. Toffoli                                      Insegnamento di "Farmacologia oncologica" per la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Trieste.

## COLLEGAMENTI OPERATIVI CON ORGANIZZAZIONI E STRUTTURE SANITARIO-SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

Il CRO di Aviano ha importanti collegamenti operativi con l'**Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro** che ha approvato e finanziato, per il 2003, i seguenti sette progetti:

→	Role of EMILINS in elastic fiber formation, neoangiogenesis and tumor spread. <i>Responsabile: A. Colombatti</i>
→	Retinoids as inhibitors of microenvironmental stimuli promoting the growth of B-cell lymphomas. <i>Responsabile: R. Dolcetti.</i>
→	In vitro and in vivo models to identify prognostic factors in B-CLL and other lymphoproliferative disorders <i>Responsabile: V. Gattei</i>
→	Biological and immunotherapeutic potential of DNA hypometylation in human cutaneous melanoma.. <i>Responsabile: M. Maio.</i>
→	Role of hepatitic C virus (HCV) in the etiology of hepatocellular carcinoma (HCC) and non-Hodgkin's lymphomas in Italy. <i>Responsabile: R. Talamini</i>
→	Inactivation of BRCA1 gene in somatic tumour cell lines, effect on tumour progression and on drug sensitivity <i>Responsabile: M. Santarosa</i>
→	Elderly cancer patients: new strategy based on geriatric assessment and assessment-based therapeutic approach <i>Responsabile: U. Tirelli</i>
→	Identification of new genetic polymorphism of human carboxylesterase in the activation pathway of Irinotecan <i>Responsabile: G. Toffoli</i>

Altri collegamenti di rilievo sono in corso con:

**Ministero della Salute**, U. Tirelli è membro della Commissione Nazionale AIDS.

**Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori**, A. Carbone componente del Comitato Scientifico, componente del Coordinamento Regionale del Friuli Venezia Giulia, nonché Commissario della Sezione Provinciale di Trieste.

**Gruppo Oncologico Cooperativo del Nord-Est, Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (GOCNE-ONLUS)**, G. Perlin, Presidente; A. Veronesi, Segretario e Tesoriere.

L'Associazione Gruppo Oncologico Cooperativo del Nord-Est (G.O.C.N.E.), è sorta presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano nel Febbraio 1986, con lo scopo di fornire un sistema organizzato di coordinamento tra gli oncologi operanti in quest'area geografica. L'Associazione G.O.C.N.E. ha acquisito, con l'entrata in vigore del D. Lgs 460/1997 e ufficialmente in data 28.09.1998 in presenza del Notaio Dott. Guido Bevilacqua, la natura giuridica e l'acronimo di *O.N.L.U.S. (Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale)*. L'acquisizione della denominazione di O.N.L.U.S. vuole premiare fiscalmente l'utilità sociale in senso solidaristico, quale fattore di accentuazione del merito di operare senza fini di lucro, riscontrando un alto tasso di defiscalizzazione. I Soci Fondatori sono: A. Carbone, A. Veronesi, S. Franceschi, G. Cartei, E. Galligioni, S. Monfardini, G. Mustacchi, C. Rossi, M.G. Trovò, P. Zorat.



Gli scopi statutari non si differenziano da quelli originariamente perseguiti sino ad ora con l'unica eccezione dell'inserimento dell'organizzazione di convegni, seminari, workshop sempre in campo oncologico.

Organi della Associazione G.O.C.N.E. – O.N.L.U.S sono:

- Il Presidente;
- I Soci Fondatori che hanno partecipato insieme al Presidente all'atto costitutivo della Associazione;
- Il Consiglio Scientifico composto da Membri nominati dall'Assemblea e presieduto dal Presidente, che si identifica con il Direttore Scientifico del C.R.O.;
- Il Segretario, nominato dal Presidente;
- Il Tesoriere, nominato dal Consiglio Scientifico;
- Il Collegio dei Revisori composto tra tre Membri di provata capacità professionale. L'organo è stato nominato nella seduta dei Soci Fondatori della Associazione G.O.C.N.E.-O.N.L.U.S. del 15.11.1999, ed è composto dal Dott. Roberto Bortolin, dal Rag. Dino Cozzarin e dall'Avv. Gian Caro Zucchiatti;
- L'Assemblea dei Membri composta da tutti i Membri componenti l'Associazione;

L'attività scientifica consiste nella programmazione e conduzione di studi cooperativi volti ad esplorare aspetti controversi della diagnosi e terapia dei tumori e nell'organizzazione di iniziative scientifiche e culturali. I diversi Comitati di Patologia, già esistenti nella Associazione prima della trasformazione statutaria, hanno attivato numerosi studi, randomizzati e non, parte dei quali sono già stati chiusi, analizzati, presentati oralmente a diverse manifestazioni scientifiche oncologiche e pubblicati.

**Ministero degli Affari Esteri**, G. Vicario consulente per il Progetto di cooperazione internazionale per l'istituzione e l'avvio del Registro Tumori Nazionale Libanese.

**Consiglio Nazionale delle Ricerche**, A. Carbone membro del Consiglio Scientifico dell'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare - Milano

**Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT)**, U. Tirelli, Coordinatore. Vedi sezione dedicata.

**Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)**, U. Tirelli, segretario del Consiglio Direttivo Regione Friuli Venezia Giulia.

**Gruppo ABO per l'Applicazione delle Tecnologie Biomediche in Oncologia**, A. Carbone componente del Comitato di Garanti

**Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO)**, M.A. Annunziata, tesoriere del Consiglio Direttivo Nazionale e Coordinatore del Consiglio Direttivo Regionale della Sezione Friuli Venezia Giulia.

**Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO)**, C. Rossi, componente del Consiglio Direttivo Nazionale.

**Agenzia Regionale della Sanità per il Registro Tumori**, G. Vicario, responsabile del gruppo di lavoro.

**Comitato Tecnico Scientifico AIRC**, R. Maestro, componente.

**Società Italiana di Cancerologia**, R. Dolcetti componente del Consiglio Direttivo con funzioni di Tesoriere.

**Gruppo Regionale Diagnosi Precoce Melanoma Cutaneo**, A. Veronesi, Segretario.

**Società Italiana di Cure Palliative (SICP)**, R. Bortolussi, componente del Consiglio Direttivo.

**Gruppo aperto di studio GAVeCeLT "Gli accessi venosi centrali a lungo termine"**, M. De Cicco, componente del Consiglio Direttivo.

**Società Italiana Endoscopia Digestiva - Sezione Friuli-Venezia Giulia**, R. Cannizzaro, Presidente.

**Società Italiana di Gastroenterologia**, R. Cannizzaro, componente della Sezione oncologica.

**Accademia Multidisciplinare di Oncologia Digestiva**, R. Cannizzaro, componente.

**Commissione Oncologica Nazionale – Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri**, R. Cannizzaro, componente.

**Gruppo Italiano Tumori Colo-Rettali Ereditari**, M. Fornasarig, componente.

**Società Triveneta di Chirurgia**, C. Rossi componente del Consiglio Direttivo.

**Gruppo di Studio e Consenso "Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i melanomi"**, C. Rossi componente.

**Gruppo Regionale Diagnosi Precoce Melanoma Cutaneo**, A. Veronesi, Segretario.

**Italian Trials in Medical Oncology**, S. Frustaci, componente

**Intergruppo Melanoma Italiano (IMI), Area Diagnostico-Preventiva**, M.A. Pizzichetta.

**Società Italiana Tumori**, M. Maio componente del Comitato Tecnico Scientifico.

**Gruppo Italiano per lo Studio e la Terapia del Mesotelioma Maligno**, M. Maio, componente.

**Associazione Italiana per lo studio delle familiarità ed ereditarietà dei tumori gastroenterici (AIFEG-ONLUS)**, A. Viel, Vice-Presidente.

**Associazione Italiana Diagnostica non Invasiva Dermatologica**, M.A. Pizzichetta, Vice-Presidente.

Numerosi sono i collegamenti operativi instaurati da ricercatori del C.R.O. di Aviano con gli altri **Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Italiani di tipo Oncologico** ed altri **Istituti Scientifici**, quali l'Istituto per la Ricerca Farmacologica "Mario Negri" di Milano. In particolare, il CRO partecipa all'**Italian Sarcoma Group (ISG)**. Numerosi rapporti vengono anche intrattenuti con **Università Italiane**, tra cui Ancona, Bologna, Firenze, Milano, Modena, Napoli, Novara, Padova, Parma, Perugia, Piemonte Orientale-Vercelli, Pisa, Roma, Siena, Torino, Trieste, Verona, Udine.

Altri rapporti sono tenuti con l'**Istituto Superiore di Sanità** su settori specifici, in particolare con il Centro Operativo AIDS, con il Gruppo di Studio della Sindrome da Stanchezza Cronica (CFS), con il Sistema Informativo Malattie Infettive e, sempre con l'**Istituto Superiore di Sanità**, con il Laboratorio di Virologia, per gli studi sulla terapia antiretrovirale.

Inoltre, sono in atto collaborazioni l'**Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica del CNR** di Napoli, con il **Centro di Biotecnologie Avanzate** di Genova e con l'Ospedale di Belluno.

Il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano è componente della **Organization of the European Cancer Institutes (OECI)**. E' componente, inoltre, della **Union International Contre le Cancer (UICC)**.

Per quanto attiene alle **Organizzazioni Internazionali**, numerosi ricercatori del C.R.O. partecipano attivamente a gruppi di studio, gruppi multicentrici di terapia o intrattengono relazioni su specifiche tematiche con ricercatori di molteplici università europee e nordamericane (**Columbia University, MD Anderson Cancer Center-Houston, Vanderbilt-Ingram Cancer Center-Nashville, Rosewell Park Cancer Institute-Buffalo, Jefferson Medical College-Philadelphia, Cold Spring Harbor Laboratory-New York, Massachusetts General Hospital-Boston, The Johns Hopkins Oncology Center-Baltimore, Ben Gurion University of the Negev-Israel, Università di Marburgo, Institut Bergonié, Università di Groeningen, The Royal Marsden Hospital and the Institute of Cancer Research, Centre Hospitalier Lyon Sud-Lione, Catholic University of Leuven-Lovanio, The Institute of Cancer Research-Londra, Università di Marburgo**). Le principali organizzazioni internazionali con cui il C.R.O. collabora sono le seguenti:

**Organization of the European Cancer Institutes (OEI)**. Nell'ambito di questa organizzazione è stato costituito un gruppo europeo d'interesse economico denominato "**European Economic Interest Group – Liaison Network for Cancer (EEIG-LINC)**" avente per scopo l'informazione, la ricerca, la riabilitazione nel campo oncologico, ed in particolare l'anatomia patologica, la redazione di *guidelines*, la registrazione e la valutazione dei dati, la riduzione dei costi (*cost-benefit*), la ricerca pre-clinica e clinica (traslazionale), la telemedicina e la telematica, l'educazione e la comunicazione in oncologia. L'Istituto è componente fondatore di questo gruppo.

**European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)**. I seguenti medici sono membri attivi di vari gruppi cooperativi sotto l'egida dell'EORTC: A. Carbone, U. Tirelli, M.G. Trovò, Lymphoma Cooperative Group, Farmacokinetics and Metabolism project Group and AIDS and Tumor Study Group; M.G. Trovò, Lymphoma Cooperative Group e Radiotherapy Cooperative Group; V. Attadia, Leukemia Cooperative Group; M. Maio, Melanoma Cooperative Group; R. Sorio, New Drug Development Office, Early Clinical Studies Group, Gynecological Group; R. Cannizzaro, Gastrointestinal Study Group; V. Gattei, Theme Group Molecular Biology for Lymphomas.

**European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)**, M.G. Trovò, componente della Commissione Europea.

**International Breast Cancer Study Group (IBCSG)**, Divisioni di Anatomia Patologica, Oncologia Chirurgica, Oncologia Radioterapica, Oncologia Medica C. A. Veronesi, componente del Foundation Council. D. Crivellari componente dello Scientific Committee.

**European Space Agency (ESA)**, A. Colombatti, componente del Life Sciences Working Group dello Space Station Utilization Panel.

**International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases**, R. Dolcetti, componente del Consiglio Direttivo

**Consensus Net Meeting on Dermatoscopy (CNMD)**, M.A. Pizzichetta, componente

## BOARDS EDITORIALI

Fanno parte di boards editoriali i seguenti Ricercatori dell'Istituto:

M.A. Annunziata	"Giornale Italiano di Psico-Oncologia"
D. Bernardi	"Cancer and Aging"
A. Carbone	"Pathologica"



M. De Cicco  
R. Maestro  
M. Maio

U. Tirelli

M.G. Trovò  
A. Veronesi

“International Journal of Biological Markers”  
“The European Journal of Cancer”  
“The Journal of Experimental and Clinical Research”  
“The Journal of Vascular Access”  
“Tumori”  
“Seminars in Oncology”  
“Journal of Immunotherapy”  
“Women’s Oncology Reviews”  
“Journal of Translational Medicine”  
“Journal Experimental and Clinical Cancer Research”  
“Supportive and Palliative Cancer Care”  
“Hematological Oncology”  
“Journal of the Chronic Fatigue Syndrome”  
“Cancer Radiothérapie”  
“Radiology and Oncology”  
“Supportive and Palliative Cancer Care”

## COLLEGAMENTI CON ASSOCIAZIONI VOLONTARISTICHE

Numerose sono le Associazioni Volontaristiche con cui l’Istituto intrattiene collegamenti operativi importanti. Tra queste vi sono la Via di Natale, l’Associazione Italiana Leucemie (AIL) – Sezione di Treviso, l’Associazione Nazionale Guariti o Lungoviventi Oncologici (Angolo), l’Associazione Insieme, l’Associazione Nazionale Donne Operate al Seno (Andos), l’Associazione Alpha Dem, la Fondazione Biasotto, l’Associazione Volontari Italiani Sangue di Pordenone, l’Associazione Friulana Donatori di Sangue della Provincia di Udine, la Croce Rossa Italiana – Sottocomitato di Maniago, il Gruppo Autonomo Donatori di Sangue di Orsago.

## ATTIVITA' DEI COMITATI

### Comitato Tecnico Scientifico:

Organo consultivo del Centro di Riferimento Oncologico è il Comitato Tecnico Scientifico (C.T.S.), la cui attività è regolata dall’art. 10 dello Statuto del C.R.O.

Il Comitato Tecnico Scientifico del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano è così costituito:

- Direttore Scientifico: *A. Carbone* (Presidente);
- Dirigenti di II° Livello in qualità di Membri di Diritto: *M. Boiocchi, M. Cimitan, A. Colombatti, M. De Cicco, L. De Marco, P. De Paoli, S. Franceschi, N. Meneguzzo, A. Menin, S. Morassut, C. Rossi, C. Scarabelli, U. Tirelli, M.G. Trovò, A. Veronesi;*
- Direttore Sanitario: *G. Del Ben;*
- Segretario Generale: *F. Cadelli;*
- Direttore Scuola di Specialità – Oncologia: *C.A. Beltrami;*
- Dirigenti Medici di I° Livello in qualità di Membri Eletti: *G. Basaglia, G. Bertola, G. Boz, D. Fantin, S. Frustaci, G. Giorda, R. Lazzarini, M. Mazzucato* (Segretario), *G. Toffoli, M. Spina;*
- Personale Tecnico Laureato in qualità di Membri Eletti: *R. Maestro, M. Quaia* (Vice-Segretario);
- Un rappresentante del Personale Tecnico e Sanitario non Laureato in qualità di Componente Eletto: *M. Pitton;*
- Osservatori esterni: *E. Campagnutta, R. Cannizzaro,*
- Invitati: *R. Talamini e G. Vicario.*

Ricordiamo brevemente, nell'ordine cronologico delle Sedute, alcuni punti presi in esame e sviluppati ed approvati in seno alle riunioni CTS svoltesi nell'anno 2003:

- Modalità di funzionamento interno del Dipartimento, 27.02.2003
- Regolamento per l'attività libero-professionale intramoenia del IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, 4.08.2003.
- Modifica della Dotazione Organica, Modifica del Regolamento Organico, 16.10.2003
- Individuazione dei componenti delle Commissioni di Concorso per quanto di competenza, 24.11.2003.
- Piano Aziendale 2004, 22.12.2003.
- Convenzioni da riattivare e/o avviare con Università italiane per attività didattica integrativa nell'anno accademico 2003/2004:
  - *Università degli Studi di Udine*: Oncologia, Anatomia Patologica, Anestesia e Rianimazione, Chirurgia Generale, Chirurgia Plastica, Patologia Clinica, Radiodiagnostica, Gastroenterologia, Ginecologia, Facoltà di Economia per Tirocinio Pratico, Facoltà di Scienze Matematiche per tirocinio, Facoltà di Lettere e Filosofia per tirocinio, Corso di Diploma per Operatore dei Beni Culturali
  - *Università degli Studi di Trieste*: Ginecologia ed Ostetricia, Chirurgia Toracica, Dermatologia, Radiologia, Chirurgia Generale, Anestesia e Rianimazione, Scienze dell'Educazione per Tirocini formativi.
  - *Università degli Studi di Bologna*: Tirocinio Pratico dei Laureati in Psicologia
  - *Università degli Studi di Catania*: Oncologia per Tirocinio per la formazione professionale
  - *Università degli Studi di Catanzaro*: Oncologia, Patologia Clinica
  - *Università degli Studi di Ferrara*: Oncologia
  - *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*: Radioterapia, Chirurgia Generale, Ginecologia
  - *Università degli Studi di Napoli*: Malattie Infettive
  - *Università degli Studi di Padova*: Anatomia Patologica, Patologia Clinica, Biochimica e Chimica Clinica, Facoltà di Psicologia per tirocinio pratico laureati, Facoltà di Lettere e Filosofia per tirocinio pratico laureati, Facoltà di Farmacia per tirocinio di formazione e orientamento laureati e laureandi
  - *Università degli Studi di Parma*: Gastroenterologia, Corso di Laurea in Biotecnologie per Attività Didattiche Integrative, Dipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale per Collaborazione su Temi di Comune Interesse
- Protocolli di intesa tra C.R.O. e Università di Udine e Trieste per lo svolgimento di corsi di Diploma Universitario del settore sanitario
  - Diploma Universitario di Infermiere Professionale
  - Diploma Universitario di Fisioterapista
  - Diploma Universitario di Tecnico Sanitario
  - Diploma Universitario di Tecnico Sanitario di Radiologia

### **Comitato Etico**

Nel 2003 il Comitato Etico è stato presieduto dal Prof. Luciano Padovese, Docente di Teologia Morale.

Le nuove "Linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici", contenute nel Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 hanno comportato alcuni cambiamenti anche nel Comitato Etico di Aviano. La sua composizione è stata ulteriormente arricchita dalla presenza di un nucleo di esperti in parte nuovo e comprendente alcune importanti competenze (oncologo, farmacologo, biostatistico, esperto in medicina legale, ecc.). Notevole è la rappresentanza di figure esterne all'Istituto.

Nell'arco del 2003 il Comitato si è riunito in 3 sedute ed ha analizzato un totale di 34 protocolli. Dei protocolli sottoposti, 29 sono stati approvati, 1 è stato rigettato e 4 sono stati ritirati dallo sperimentatore.

Inoltre, il comitato si è fatto sempre promotore di un'attiva e propositiva interazione con i ricercatori responsabili dei progetti per arrivare ad una miglior formulazione dei protocolli stessi ed evitare sovrapposizioni nell'ambito della patologia neoplastica osservata dal CRO di Aviano.

La costante analisi critica dell'operato e la revisione dei protocolli presentati, nell'intero arco di attività, ha portato ad un approfondimento etico - scientifico della tematica della sperimentazione e rappresenta un bagaglio culturale ormai non trascurabile dell'Istituto.

### COMPONENTI DEL COMITATO ETICO

<b>Prof. Don Luciano Padovese</b> <b>Presidente</b>	Docente di Teologia Morale Presso la Facoltà di Teologia dell'Italia Settentrionale Sede di Padova
<b>Dott. Marco Castelletto</b>	Capo-Settore Medico-legale della Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Friuli Occidentale" di Pordenone
<b>Dr. Maurizio D'Incalci</b>	Capo Dipartimento di Oncologia, Istituto per la Ricerca Farmacologica "Mario Negri", Milano
<b>Sig.ra Donata Hauser Irneri</b>	Presidente AIRC - Comitato Friuli-Venezia Giulia, Trieste
<b>Prof.ssa Franca Soldano</b>	Professore Associato di Statistica Medica, Università di Medicina e Chirurgia, Udine
<b>Dott.ssa Gianna Milano</b>	Giornalista Scientifica
<b>Sig. Giuseppe Perlin</b>	Presidente, Associazione Nazionale Guariti O Lungoviventi Oncologici (ANGOLO) c/o Pro Loco Aviano
<b>Dr. Salvatore Tumolo</b>	Primario Oncologo
<b>Prof. Antonino Carbone</b>	Direttore Scientifico CRO Aviano
<b>Dr. Giovanni Del Ben</b>	Direttore Sanitario CRO Aviano

#### UFFICIO DI SEGRETERIA

Dr. Andrea Veronesi

Dr. Renato Talamini (assistenza elaborazione dati)

Sig.ra M. Elettra Gislon

Il Direttore Scientifico si avvale, dal maggio 1999, della consulenza del "Comitato Interno per la Revisione dei Protocolli", composto di personalità interne esperte nell'ambito della ricerca clinica. Tali esperti sono: M. Cimitan, A.M. Colussi, S. Frustaci, R. Lazzarini, M. Maio, R. Talamini e A. Veronesi.

#### Commissione Aggiornamento

E' una delle Commissioni istituzionali ed ha il compito di predisporre il programma di aggiornamento obbligatorio sia intra che extramurale del personale strutturato dell'Istituto. Più specificamente la Commissione valuta le proposte presentate dai Direttori dei Dipartimenti relative al personale loro afferente sia in relazione alle finalità specifiche delle singole U.O. che in senso generale monitorando globalmente anche dal punto di vista numerico la partecipazione di personale ad uno stesso convegno.

La Direzione Scientifica, la Direzione Sanitaria e la Direzione Amministrativa hanno a disposizione delle quote assegnate per provvedere a quanto di loro competenza specifica e più precisamente:

- La Direzione Scientifica, oltre a programmare iniziative per il proprio personale, predispone l'attività scientifico-seminariale relativa alla ricerca pre-clinica e clinica rivolta prevalentemente al personale laureato;
- La Direzione Sanitaria, oltre a programmare iniziative per il proprio personale, provvede a formare il personale del comparto (Infermieri, OTA ecc.) su temi attinenti l'attività sanitaria sia per migliorare e rendere più efficienti i servizi che in termini di qualità tenendo conto anche degli obiettivi regionali.
- La Direzione Amministrativa predispone il programma per attività di formazione rivolte al miglioramento ed all'efficienza delle procedure amministrative nonché di informazione ed apprendimento delle novità legislative in materia.

La Commissione inoltre ha predisposto un Gruppo di lavoro, coordinato dal Direttore Scientifico, che si occupa della programmazione e strutturazione degli eventi formativi ECM, che vedono l'Istituto come "provider". Detti eventi formativi trattano temi più generali, quali l'oncologia, le professioni sanitarie, la qualità dei servizi, il disagio in oncologia, l'appropriatezza dei ricoveri, la metodologia della ricerca, che sono rivolti a diverse figure professionali, o temi più specifici come la qualità nei laboratori, il ruolo dell'Infermiere, la comunicazione con il malato oncologico, ecc.

Compito del Gruppo è programmare e scegliere gli eventi e i temi trattati nel corso dell'anno in modo tale da fornire a ogni categoria o a più categorie contemporaneamente una adeguata formazione per rimanere al passo con i continui progressi della ricerca e per affrontare temi di particolare interesse per migliorare la qualità delle prestazioni e dei servizi.

## BIBLIOTECA SCIENTIFICA

La relazione sull'attività della Biblioteca nel 2003 è suddivisa in sei parti:

1. Premessa
2. Attività della Biblioteca 2003: modalità e stato di raggiungimento degli obiettivi fissati per l'anno 2003
3. Breve analisi dei dati
4. Obiettivi per il 2004
5. Aggiornamento staff della Biblioteca
6. Membership

### Premessa

Come ogni anno, l'appuntamento della Relazione Clinico-Scientifica è, allo stesso tempo, un'occasione di bilancio delle attività dell'anno appena trascorso, di autovalutazione e di programmazione per l'anno successivo.

Le "parole chiave" che caratterizzano l'attività della Biblioteca nell'anno 2003 sono le seguenti:

1. Progettualità condivisa con altri Istituti di ricerca biomedica: Azalea e BiblioSan
2. Sperimentazione accesso a pacchetti di riviste online
3. Indagini di "qualità percepita" su: "Risorse e attività della Biblioteca Scientifica: utilità e limiti" e "Gradimento del Punto di Informazione Oncologica".
4. Intensificazione coinvolgimento del personale clinico-scientifico dell'Istituto nel settore dell'informazione ai pazienti
5. Continuità ragionata dei servizi "core"

Intendiamo soffermarci sui punti salienti facendo riferimento, come di consueto, agli obiettivi specifici che ci eravamo posti per il 2003, presentandone modalità e stato di raggiungimento. Di seguito una tabella presenterà i dati relativi alle attività e alle risorse che costituiscono il "nocciolo duro" della Biblioteca, esaminati alla luce degli ultimi 5 anni.

### Obiettivi specifici Biblioteca Scientifica fissati per 2003/Stato di raggiungimento/Modalità

Dei 10 obiettivi - di breve, medio e lungo termine - prefissati per il 2003, ci soffermeremo sui più rilevanti dal punto di vista dell'impiego profuso e dei livelli raggiunti.

*Progetto nazionale multicentrico collaborativo "Azalea Biblioteca digitale in oncologia" supportato da Alleanza contro il Cancro (ACC) - Ministero della Salute, coordinato dal CRO insieme all'IRE di Roma.*

Obiettivo di termine medio-lungo più che realizzato.

Fatti salienti del 2003:

- a. Riunione di *Start up* del progetto Azalea. Roma, Ministero della Salute, 6 marzo 2003;
- b. Pubblicazione del prodotto "Banca Dati Oncologica per malati e familiari" su CD ROM, versione definitiva, con i proventi del "Premio 5 stelle", Bologna 2002; presentazione al pubblico nell'ambito della Conferenza dei servizi di Area Vasta, Pordenone, marzo 2003 (versione prototipale già realizzata nel novembre 2002);
- c. Attivati n. 2 contratti e 1 borsa di studio al CRO per l'implementazione del progetto che, da un punto di vista informatico, è una *joint venture* CRO-CBIM (quest'ultimo il Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica di Pavia è il partner tecnologico di ACC);
- d. Realizzato export dal database "Banca Dati Oncologica per malati e familiari" su CD ROM: made in CRO - circa 900 records al Web con interfaccia di ricerca "user friendly". Prima versione sperimentale di Azalea sul portale di ACC "e-oncology" a luglio 2003; aggiornamento ottobre 2003; contemporaneamente, analisi e disegno dei requisiti del nuovo software, il tutto utilizzando l'expertise e le risorse del CRO;
- e. Realizzati n. 3 incontri di formazione ai partners del progetto: personale affiliato al CRO nel Team dei formatori



- f. Aggiornamento n. 29 schede sulla malattia presenti in Azalea - della serie "CROinforma"- da parte degli autori, specialisti del CRO - e produzione di n.5 nuove schede su argomenti non coperti in Azalea
- g. Coinvolgimento dello Staff clinico-scientifico del CRO nel processo di valutazione di qualità del materiale recensito in Azalea.

*Partecipazione al progetto ministeriale per la gestione condivisa delle risorse elettroniche a livello nazionale.*

Obiettivo di termine medio-lungo. La riunione formale di avvio di tale progetto, in cui la nostra Biblioteca è fortemente coinvolta, data 15 gennaio 2003, allorché il Ministero della Salute convoca a Roma i Direttori Scientifici e i Responsabili delle biblioteche dei 45 Enti di Ricerca biomedici italiani - 32 IRCCS più gli Istituti Zooprofilattici, ISPEL, ISS, Agenzia Sanitaria. - per avviare un processo di condivisione dei periodici scientifici su carta e online, banche dati ecc... posseduti dalle singole biblioteche. Entro la fine del 2003, il gruppo di lavoro ristretto costituito ad hoc realizza un catalogo collettivo dei periodici correnti posseduti dai vari Istituti, con il contributo di tutte le biblioteche coinvolte e una ricognizione sullo stato delle stesse, essenziale per una efficace cooperazione interbibliotecaria. Questo lavoro costituisce la base di partenza di un **progetto di ricerca finalizzata BiblioSan**, coordinato dall'Istituto "Policlinico San Matteo" di Pavia e dagli Istituti Zooprofilattici Sperimentali di Brescia, volto ad una effettiva condivisione di tutto il posseduto e all'avvio di uno scambio reciproco e gratuito. L'importanza di tale iniziativa nel panorama della sanità italiana è veramente notevole. E' il Ministero stesso a farsi carico dell'istanza di migliorare le condizioni complessive di accesso alla letteratura biomedica per tutti i clinici, ricercatori e operatori del SSN a esplicito fondamento di una migliore pratica clinica, chiamando in campo, per fare ciò, le biblioteche e, in particolare, l'expertise e la competenza professionale degli esperti del trattamento e della gestione dell'informazione biomedica - i bibliotecari-documentalisti. E' indubbio che esperienze forti di cooperazione quali il catalogo collettivo GIDIF, RBM - cui la nostra Biblioteca aderisce fin dalle origini (1987); SBBL, il Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo; il catalogo italiano online condiviso dei periodici (non solo biomedici) ACNP organizzato dall'Università di Bologna, le iniziative dell'associazione dei Bibliotecari Documentalisti del SSN, BDS, e altre ancora, abbiano avuto influenza sull'iniziativa ministeriale che ha l'obiettivo di estendersi, dopo il 2005, a tutte le biblioteche del SSN.

*Riorganizzazione del Document Delivery per una continuità sostenibile del servizio.*

Obiettivo di lungo termine, in forte relazione con variabili esterne, quindi soggetto a frequenti riorganizzazioni. Nel 2003, il servizio è stato sostenibile grazie al fatto che è diminuita la richiesta di articoli all'esterno in favore dei nostri utenti per l'aumento di disponibilità di risorse fulltext online (vedi tab.1). Con la sperimentazione dell'accesso all'intero pacchetto Elsevier attraverso il Consorzio Interuniversitario Cilea - 1800 riviste accessibili online - si è avuta la misura della "potenza" dell'accesso ma anche dei costi...

*Partecipazione al progetto "Banche dati SISR FVG" (Sistema Informativo Sanitario Regionale del Friuli Venezia Giulia) in collaborazione con Agenzia Regionale Sanità e l'INSIEL.*

Anche questo obiettivo, annuale e rinnovabile, è stato raggiunto, nel senso che si è potuto accedere al pacchetto acquisito in modalità condivisa delle banche dati su piattaforma OVID: Cochrane e della medicina basata sull'evidenza, infermieristica CINAHL e, ultima aggiunta, il pacchetto di riviste Lippincott. Questa modalità di accesso condiviso a livello regionale è molto utile ma sarebbe necessario coprire molti più titoli.

*Regolamentazione della collaborazione con il Corso di Laurea in Infermieristica: obiettivo raggiunto per quanto riguarda la parte finanziaria.*

Di fatto è in costante aumento l'utilizzo delle risorse della nostra Biblioteca da parte degli studenti infermieri: n.66 articoli richiesti all'esterno per infermieri in formazione per tesi, tesine o per la realizzazione di lavori. Sono stati effettuati anche n. 3 corsi formali per gli studenti del corso di laurea in infermieristica di Pordenone oltre a parecchie "lezioni personalizzate" a studenti, masteristi o altri desiderosi di imparare ad utilizzare meglio le risorse bibliografiche. Ci pare importante sostenere lo

sforzo di apprendimento e aggiornamento continuo di questa categoria di operatori sanitari, tanto importante per l'assistenza ai pazienti ma finora poco familiare con il mondo della ricerca.

*Realizzazione sondaggio su "Efficacia dei corsi interni di alfabetizzazione informatica".*

Tale obiettivo di breve termine è stato realizzato in senso più ampio. Si è deciso infatti di inserire l'argomento corsi fra gli items di un'indagine più ampia di tipo generale su **"Risorse e Attività della Biblioteca Scientifica: utilità e limiti"**.

L'indagine aveva un duplice obiettivo:

- ✓ raccogliere pareri su risorse, prodotti e servizi offerti dalla Biblioteca al fine di ottenere indicazioni concrete per concentrare gli sforzi nelle direzioni ritenute di maggior interesse per le varie tipologie di utenti
- ✓ informare le varie categorie di operatori dello staff dell'Istituto, non solo i ricercatori, su ciò che la Biblioteca ha, fa e può fare per soddisfare le esigenze informative, di aggiornamento e di formazione continua di tutto il personale e sui vari progetti in atto.

Il questionario, anonimo, di circa 15 domande a risposta multipla, riguardava circa 10 diversi argomenti relativi a:

- ✓ risorse informative disponibili: libri, periodici, banche dati...
- ✓ conoscenza e qualità percepita di servizi e attività della Biblioteca: corsi effettuati, servizio di richiesta e fornitura articoli, ricerche bibliografiche, Biblioteca per i pazienti, progetti in cui la Biblioteca è coinvolta (Azalea, BiblioSan, Banche dati SISR), spazi, budget impegnato...

E' stato distribuito a 450 operatori in servizio (di ruolo e non) su 596 dello staff dell'Istituto, appartenenti alle seguenti categorie: medici, biologi, infermieri, psicologi, tecnici di vario tipo, area e posizione, amministrativi, OTA. L'indagine è stata effettuata nel periodo estivo - luglio-agosto 2003 - coscienti che questo elemento, come altri, poteva costituire un "bias" per una ricerca rigorosa. Si è ritenuto tuttavia prioritario l'obiettivo di "diffusione della conoscenza" unito alla necessità di ottenere prima dell'autunno alcune risposte a specifici argomenti relativi ai periodici: titoli ritenuti poco utili, parere sui "pacchetti", richieste di attivazione di nuovi titoli ecc...

I questionari compilati raccolti - 136, pari al 30 % dell'universo - esprimono maggiormente il parere di alcune categorie rispetto ad altre: medici e biologi costituiscono il 48% del campione, anche se nella realtà essi rappresentano il 22% del personale dell'Istituto. Ma se a questo dato si aggiungono i numerosi feedback informali ricevuti da parte di utenti "non tradizionali", si può ritenere raggiunto sia l'obiettivo di avere risposte pratiche rispetto ai singoli quesiti che quello di aver fatto maggiormente conoscere la Biblioteca e i suoi servizi. Non è questo il luogo per esaminare nel dettaglio i risultati che saranno consultabili a breve sul sito web dell'Istituto. Complessivamente emerge un'immagine di soddisfazione e di "empatia" che si può leggere anche dai suggerimenti e osservazioni.

*Indagine sul Gradimento del Punto di Informazione Oncologica - Biblioteca per i Pazienti.*

Obiettivo di breve-medio termine, finalmente realizzato. Ideata già in fase di avvio del progetto (1998) - perché si riteneva essenziale poter valutare il gradimento del servizio ricevuto da parte delle persone che lo avevano utilizzato, l'indagine è stata realizzata nella primavera 2003. Sono stati inviati 194 questionari anonimi tramite posta - con busta pre-affrancata - agli utenti che si erano rivolti al Punto di Informazione Oncologica del CRO dal febbraio 2002 al febbraio 2003, familiari e pazienti, selezionati in base a data di frequentazione del servizio (dagli utenti più recenti a scalare indietro nel tempo) e fase della malattia (sono stati esclusi i pazienti in progressione di malattia).

Anche in questo caso 15 domande chiuse (alcune a risposta multipla) che riguardano la valutazione dell'utilità e qualità delle informazioni ricevute attraverso il materiale e la competenza del personale preposto. Non sarebbe corretto inferire l'opinione dei pazienti "tout court" dai dati ottenuti dall'elaborazione dei 113 questionari ricevuti - pari al 58% dell'universo. A rigore essi rappresentano i pareri di coloro che hanno accettato di compilare il questionario e restituirlo alla Biblioteca e sono pareri che esprimono una notevole soddisfazione complessiva (93%). Essi sono stati molto utili per qualificare il servizio utilizzato ormai da più di 400 persone all'anno, ognuna delle quali richiede informazioni supplementari su vari aspetti della malattia. Tali dati saranno oggetto di una pubblicazione specifica. Si è detto già dello stretto legame fra Biblioteca per i pazienti dell'Istituto e progetto Azalea di Alleanza Contro il Cancro: le richieste di informazioni di pazienti e familiari possono venire soddisfatte attraverso il materiale presente in Azalea e, su carta al Punto

d'informazione, o recuperato dopo una ricerca. Se non è già presente in Azalea, il nuovo materiale selezionato per rispondere agli utenti va ad alimentare la banca dati e diventa così disponibile per tutti. Se non si trova materiale adeguato in lingua italiana, si stimolano gli specialisti a produrne e, in questo, lo staff clinico-scientifico del CRO è impegnato in prima linea. Questo è il circuito virtuoso implementato e che si cerca di esportare anche agli altri Istituti coinvolti.

Per quanto riguarda la gestione della parte di svago della Biblioteca per i pazienti, nel 2003 è stato portata a termine la stampa su carta del “**Segnalibro: catalogo dei libri di svago per i pazienti al CRO**”, e grazie ad una collaborazione efficace e continua con i Volontari, l'attività di promozione alla lettura ha ripreso la sua funzione accanto ad altre iniziative di tipo ricreazionale organizzate da varie entità.

*Partecipazione al Gruppo Cochrane d'Istituto per le Revisioni sistematiche.*

Obiettivo di termine medio-lungo realizzato. Si è costituito un gruppo coordinato dall'esperto Cochrane d'Istituto che ha prodotto un protocollo su “Interferon-alpha for therapy of follicular lymphoma” già pubblicato sul Cochrane Database of Systematic Reviews. Il prossimo passo è la realizzazione della review sistematica sull'argomento.

Per quanto riguarda i *restanti obiettivi* che ci si era posti - implementazione database del materiale su Qualità, Sicurezza e Prevenzione disponibile in Istituto, svecchiamento patrimonio monografie scientifiche e realizzazione OPAC (creazione Comitato ad hoc); aggiornamento pagina Web della Biblioteca - essi sono stati messi in agenda per l'anno successivo.

**Tab 1. RISORSE INFORMATIVE/ATTIVITA': Anno 2003 verso i precedenti 5 anni**

Tipologia Risorse/Attività	Aspetti degli indicatori	2003	2002	2001	2000	1999
Document delivery	Articoli richiesti a esterni	567	985	979	1234	1247
	Articoli spediti a esterni	1598	1995	2225	2600	2899
Periodici in abbonamento	a) Print	250	250	380	380	400
	b) online (esclusi i free)	150+1800	150	124	62	54
	c) print e online	100				
Basi Dati non gratuite	a) biomediche	3	3	3	4	4
	b) infermieristiche,	11	11	1	1	---
	c) giuridiche, tecniche, fiscali	7	7	7	7	7
Libri/Materiali	a) Biomedici specialistici	3300	3250	3236	3505	3350
	a) Infermieristici	400	355	345	n.r.	n.r.
	b) Tecnico-amministrativi	15	240	228	210	145
	c) Oncologici Divulgativi	990	630	320	315	300
	d) Di svago (Bibliobus)	2200	2100	2023	1422	1309
Archivio Pubblicazioni d'Istituto	a) N. Pubblicazioni Trattate	232	205	258	372	412
	b) Tesi+ Lett. Sicurezza-Prev.	10	50			35
Segreteria Scuola di Specialità	Attività di segreteria	X	X	X	X	X
	Supporto videoconferenze					

Qualche riflessione per quanto riguarda gli **indicatori delle attività di routine**:

- ✓ Il persistere della posizione di “creditore” del CRO nei confronti dell'esterno nel settore della **Fornitura/Richiesta di articoli**, testimonia l'interesse rivestito dal suo patrimonio di risorse informative e la sua vocazione alla collaborazione consolidata dalla sua efficienza in tale settore;
- ✓ La gestione dell'**archivio delle pubblicazioni d'Istituto** gestito con Reference Manager - attività “core” cui si è dato continuità, così come i vari output richiesti - nel corso del 2003 ha avuto una svolta: grazie alla disponibilità del personale e ai corsi di formazione effettuati, è diventata effettivamente attività condivisa con uno dei Dipartimenti dell'Istituto. Questo è un indicatore di maggior coinvolgimento dello Staff negli obiettivi istituzionali. Fondamentale e già consolidata la sinergia con la Segreteria Scientifica;
- ✓ La **gestione** degli acquisti di **riviste**, libri e basi dati senza intermediari, tramite **utilizzo di carta di credito** quale metodo di pagamento aggiuntivo, è stata molto efficace e l'accesso unificato ai

pacchetti di periodici elettronici tramite Cilea e Ovid/Dea ha mostrato tutta la sua "potenza" comportando una sensibile riduzione del ricorso al document delivery esterno. C'è un problema: i costi sono difficilmente sostenibili come singolo Istituto. L'unica soluzione è nei consorzi a livello regionale e nazionale.

In conclusione: mantenere e migliorare obiettivi così innovativi, come il progetto Azalea e tutto ciò che vi gira intorno, e contemporaneamente cercare di mantenere standards elevati nelle attività di routine, è una sfida non facile che presuppone, quale fattore essenziale, il consolidamento di expertise professionali specifiche dedicate ai vari settori.

#### **Obiettivi specifici per il 2004:**

1. Coordinamento Azaleaweb, realizzazione di un convegno presso il CRO e partecipazione alle attività volte alla realizzazione del portale del Ministero della Salute dedicato ai pazienti.
2. Validazione qualitativa del materiale informativo presente in Azalea da parte dello staff clinico-scientifico del CRO
3. Realizzazione indagine sulla "Valutazione del materiale informativo" rivolta ai pazienti
4. Corsi ECM sulle risorse informative biomediche per tutti gli operatori dell'Istituto
5. Pagina Web della Biblioteca
6. Implementazione dell'archivio informatizzato "Letteratura Grigia dell'Istituto" sul sito web, a supporto del processo di certificazione dell'Istituto come Provider della formazione
7. Partecipazione attiva al Progetto ministeriale di ricerca finalizzata BiblioSan, adesione al relativo document delivery su Nilde/ACNP
8. Adesione al progetto regionale banche dati biomediche SISR
9. Partecipazione al Gruppo Cochrane d'Istituto per realizzazione revisione sistematica
10. Collaborazione con le Associazioni di Volontariato presenti in Istituto e con la Biblioteca Civica di Aviano per la gestione della parte di svago della Biblioteca per i pazienti (rinnovo Convenzione con il Comune)
11. Implementazione di un processo di revisione continua della qualità del servizio basato sull'approccio EFQM (European Foundation of Quality Management)

#### **Membership Biblioteca**

- Associazione Italiana Biblioteche (AIB)
- Gruppo Italiano Documentalisti Industria Farmaceutica, Ricerca Biomedica (GIDIF-RBM)
- Bibliotecari Documentalisti in sanità (BDS)
- Gruppo Cochrane Italiano



**ATTIVITA' DELLA  
DIREZIONE SANITARIA**



## ATTIVITA' GENERALE

### Personale clinico-scientifico:

Direttore Sanitario:  
Dirigenti Psicologi 1° livello

dr. G. Del Ben  
dott.ssa M.A. Annunziata, dott.ssa P. Zotti

### IL DIRETTORE SANITARIO

L'evoluzione organizzativa dell'Istituto è progredita con l'istituzione dei dipartimenti e con la ristrutturazione imposta dalle norme di riforma e dei contratti di lavoro.

La funzione della Direzione Sanitaria si è quindi implementata in senso aziendalistico e della gestione per budget che ne è conseguita. Allo stesso tempo è stata mantenuta la visione dell'organizzazione come insieme di relazioni tra persone finalizzate alla produzione di prestazioni utili alla salute delle persone, costantemente improntate al rispetto dei valori della persona e del senso umano.

In tale contesto si inserisce l'attività di promozione e valorizzazione della sicurezza e della protezione dei lavoratori e dei cittadini utenti nonché, anche in cooperazione con altre strutture sanitarie, della continuità assistenziale. La direzione sanitaria svolge attività di promozione e di coordinamento di iniziative mirate alla valorizzazione delle risorse umane e sviluppo delle competenze dei dipendenti di tutti i ruoli.

### SEGRETERIA DELLA DIREZIONE SANITARIA

La segreteria collabora ed assiste il Direttore sanitario in tutte le sue attività e affianca, su mandato del Direttore, gli altri servizi ed uffici della Direzione.

Oltre alla specifica attività svolge anche compiti di supporto amministrativo gestionale, espressamente demandati, a favore dell'organizzazione complessiva dell'Istituto (gestione della reperibilità del personale medico, tecnico-sanitario ed infermieristico, gestione dei turni di guardia medica, tenuta delle pratiche amministrative del personale esposto alle radiazioni ionizzanti, registrazione e controllo delle assenze del personale dell'area sanitaria con gestione delle visite

fiscali, gestione procedure per le autorizzazioni alla frequenza dei volontari, tirocinanti, *stagisti* e rilascio dei relativi certificati, certificazioni varie riguardanti gli ammalati assistiti nell'Istituto, registrazione su supporto informativo dei dati relativi ai progetti aziendali e regionali, gestione alloggi "Casa Via di Natale", gestione delle pratiche amministrative relative agli obiettori di coscienza, gestione per la parte di competenza delle pratiche dell'attività libero professionale. La segreteria ha razionalizzato e ottimizzato le funzioni ad essa assegnate perseguendo soprattutto interventi di integrazione tra le varie componenti di Istituto.

### Segreteria dei Gruppi di lavoro:

- ✓ Gruppo PRUO;
  - ✓ Commissione Infezioni Ospedaliere;
  - ✓ Commissione Lesioni da Decubito;
  - ✓ Gruppo Ospedale senza Dolore;
  - ✓ Gruppo per la revisione della documentazione infermieristica;
  - ✓ Gruppo per l'accreditamento e qualità;
  - ✓ Gruppo Liste di attesa;
  - ✓ Gruppo per la riorganizzazione dell'assistenza nel Dipartimento Chirurgico;
  - ✓ Gruppo per le linee guida relative al Catetere Venoso Centrale;
  - ✓ Gruppo per le linee guida sul lavaggio delle mani;
  - ✓ Gruppo per le linee guida sulla preparazione del paziente all'intervento chirurgico;
  - ✓ Gruppo sicurezza e rischi lavorativi;
  - ✓ Gruppo per la valutazione del rischio biologico;
  - ✓ Gruppo per la valorizzazione e sviluppo delle professioni;
- Gruppo Nutrizione Artificiale Parenterale a domicilio.



### **Ufficio di organizzazione gestione valutazione attività sanitaria.**

Tale ufficio nell'ambito della Direzione Sanitaria fornisce supporto alle unità operative sulla compilazione della SDO (ai fini dell'attribuzione dei DRG con attività di verifica, aggiornamento sul sistema di pagamento), coordina l'attività di monitoraggio e di verifica dell'appropriatezza sulle prestazioni sanitarie in regime di degenza ordinaria e di Day Hospital, fornisce supporto alla produzione di manuali di buona prassi operativa, supporta le altre attività operative coinvolte nella gestione delle liste di attesa, alla gestione della organizzazione di budget e alla verifica del raggiungimento degli obiettivi sanitari d'Istituto.

### **Archivio e documentazione sanitaria**

L'archivio anche per l'anno 2003 ha sviluppato le consuete funzioni collegate alla gestione della Cartella C.R.O. (raccolta e invio ai vari reparti) con la preparazione delle nuove cartelle, loro numerazione e l'inserimento risposte esami pazienti.

Si è provveduto a rivedere le procedure utilizzate per il rilascio della copia della documentazione sanitaria e della cartella clinica alla luce anche della recente normativa sulla privacy.

Nel 2003 è stata elevata la richiesta di rilascio della fotocopia di cartella clinica (per un totale di n. 3.810).

I tempi di attesa per la consegna sono ridotti (fino ad un massimo di 10 giorni) grazie all'efficienza raggiunta e garantita dagli addetti. In casi particolari il rilascio della copia autenticata avviene nella stessa giornata o nella giornata successiva alla richiesta.

## **SERVIZIO INFERMIERISTICO**

Il Servizio Infermieristico come è previsto dalla normativa Regionale e dal regolamento d'Istituto – coordina tutto il personale infermieristico e l'attività infermieristica nonché gli Operatori di supporto, gli ausiliari socio sanitari e il personale tecnico sanitario di appartenenza ai Servizi Sanitari.

L'attività ordinaria svolta nel 2003 dal Servizio, in piena collaborazione col personale infermieristico e segretariale della Direzione

Sanitaria, dell'Ufficio Relazioni Col Pubblico, del S.P.P.A. è stata la seguente:

### *Attività organizzativa*

Costante monitoraggio e rilevazione del fabbisogno di personale in base all'evoluzione delle attività dei singoli settori e dei relativi carichi di lavoro nonché alle linee dettate dal piano annuale; in particolare è stata svolta una indagine sulla complessità assistenziale i cui risultati sono stati presentati con poster alla "Vetrina della qualità" a Udine il 04.05.2004 presso l'Agenzia Regionale Sanità.

Il Servizio si è inoltre occupato del monitoraggio del clima organizzativo e della motivazione del personale della vari unità operative ed ha messo in atto tutti i meccanismi operativi atti a superare gli eventi critici via via emergenti (mobilità del personale, formazione degli operatori e supporto ai Capo Sala in relazione all'alto turn-over di personale ausiliario e di supporto, gestione della conflittualità intra e intergruppo).

Una particolare attenzione è stata diretta alla gestione delle risorse umane, soprattutto delle lavoratrici madri e di tutti gli altri lavoratori con limitazioni dell'idoneità lavorativa, con una ricerca delle soluzioni organizzative volte a tutelare la salute degli interessati.

Inoltre il Servizio si è occupato del reclutamento ed inserimento di personale infermieristico straniero e del reclutamento di personale di supporto attraverso Agenzie di lavoro interinale o cooperative.

Da un punto di vista organizzativo il Servizio ha collaborato con le Direzioni preposte per l'avvio del processo di dipartimentalizzazione e per l'apertura del reparto di malattie infettive.

### **Attività progettuale**

La Responsabile del Servizio Infermieristico è la componente dei seguenti gruppo di lavoro con valenza istituzionale.

- a) Commissione per il controllo delle Lesioni da Decubito, in cui è referente presso l'Agenzia Regionale Sanità.
- b) Commissione per il controllo delle Infezioni Ospedaliere.
- c) Gruppo per l'accreditamento e la qualità.
- d) Gruppo per l'Ospedale senza dolore.
- e) Gruppo rischi lavorativi.

La Responsabile del Servizio Infermieristico collabora inoltre con il medico competente per

progetti relativi al controllo dei rischi dei lavoratori e coordina i gruppi infermieristici che si occupano della costruzione e implementazione di Linee guida, procedure e protocolli (catetere venoso centrale, lavaggio mani, preparazione del paziente all'intervento chirurgico, lettera di dimissione infermieristica).

Inoltre il Servizio Infermieristico ha avviato con la collaborazione di due psicologhe e di un Tecnico di Laboratorio del Servizio Prevenzione Protezione Aziendale un progetto di riorganizzazione Dipartimentale attraverso l'analisi dei percorsi dei pazienti, del clima organizzativo e della qualità percepita. Il progetto è ancora in corso.

#### **Attività formativa**

Nel 2003 è stato affidato alla responsabilità del Servizio Infermieristico l'incarico di progettare, attuare e valutare i percorsi formativi del personale afferente alla Direzione Sanitaria.

Pertanto il Servizio Infermieristico si è occupato di:

- ✓ Organizzare iniziative formative all'interno dell'Istituto.
- ✓ Sono stati progettati percorsi formativi sia nell'ambito del programma di Educazione Continua in Medicina in collaborazione con la Direzione Scientifica sia nell'ambito della prevenzione dei rischi (corsi in relazione al D.lgs. 626/94) in collaborazione con il SPPA.
- ✓ In particolare con il programma ECM in Istituto si è privilegiata il momento formativo interno sia per creare "cultura organizzativa" sia per dare al personale un segnale di attenzione nell'ottica della motivazione e dello sviluppo professionale.
- ✓ Svolgere attività di docenza a favore di alcune di queste iniziative in modo particolare nell'ambito della qualità e della deontologia ed etica professionale.
- ✓ Coordinare la formazione e le attività di tutorato clinico dei tutor di 2° livello in relazione ai percorsi clinici degli studenti dei Corsi di Laurea delle Università del Friuli-Venezia-Giulia ed extra-regionali.
- ✓ Svolgere attività di docenza presso Corsi di Laurea per Infermieri, presso Aziende Sanitarie e Ospedali del territorio, presso Master specialistici dell'area

infermieristica al fine di contribuire alla formazione del personale di assistenza.

- ✓ Svolgere attività di docenza presso il corso O.S.S. gestito dall'Azienda Servizi Sanitari N. 6.
- ✓ Rappresentare all'esterno il CRO attraverso altre iniziative di insegnamento ai Corsi e Convegni, in particolare sui temi della comunicazione in Azienda, della gestione delle risorse umane, della deontologia professionale.

La Responsabile del Servizio è anche referente dei rapporti con le Università: pertanto si occupa di stages e tirocini di studenti sia della facoltà di Medicina che di altre facoltà (scienze della Comunicazione, scienze della Educazione ecc.) in particolare per lo svolgimento della tesi di laurea.

### **UFFICI DI STAFF ALLA DIREZIONE SANITARIA**

#### **UFFICIO RELAZIONI CON IL PUBBLICO**

##### **Presupposti normativi**

L'U.R.P., istituito con decreto legislativo 3 febbraio 1993 n. 29, concernente la "Razionalizzazione dell'organizzazione delle Amministrazioni Pubbliche e la revisione della disciplina in materia di pubblico impiego", rappresenta lo strumento attraverso il quale le Aziende Sanitarie ascoltano e comunicano con i loro diversi interlocutori: all'interno i dipendenti e tutto il personale convenzionato; all'esterno i cittadini-utenti dei Servizi, le altre Istituzioni Locali, Regionali e Nazionali, le Associazioni di Volontariato e di Tutela dei Diritti, la Stampa e gli organi di informazione locale, e gli altri sensori presenti nel contesto sociale.

L'Ufficio Relazioni Pubbliche svolge le funzioni previste dalla Direttiva del presidente del Consiglio dei Ministri 27/1/1994 corollario del Decreto Legislativo 29/93 integrate dalle disposizioni concernenti la realizzazione della Carta dei Servizi.

Attraverso l'attività dell'U.R.P., il C.R.O. trae indicazioni strategiche per impostare la propria organizzazione a tutti i livelli: centrale, dipartimentale e periferico.

*Finalità*

Le finalità dell'U.R.P. possono così sintetizzarsi:

- attuazione del principio di trasparenza amministrativa e diritto di accesso e informazione.
- Rilevazione sistematica dei bisogni e soddisfazione dell'utenza e collaborazione per l'implementazione della qualità dei servizi offerti.
- Proposta di ammodernamento delle strutture, semplificazione del linguaggio ed aggiornamento delle modalità di relazione con l'utenza.
- Promuovere l'immagine dell'Istituto presso le Aziende Sanitarie e tra l'utenza.

La gestione dell'Ufficio è dinamica e comprende la rilevazione delle criticità nonché l'attivazione sistematica di azioni correttive.

**Attività dell'U.R.P.**

Le attività dell'Ufficio possono così sintetizzarsi:

- Tutela;
- Informazione (interna ed esterna);
- Analisi della qualità percepita;
- Gestione dell'accesso;
- Formazione continua, a cascata, del personale;
- Marketing.

In dettaglio:

1) L'U.R.P. è chiamato a realizzare:

- la ricezione di osservazioni, opposizioni o reclami di qualunque forma presentate dagli utenti;
- la risposta all'utente, su delega del legale rappresentante dell'azienda, per le segnalazioni che si presentano di prevedibile, univoca e certa definizione;
- la predisposizione di attività istruttoria, con richiesta di pareri e relazioni ai responsabili delle Unità Operative o Uffici interessati, e formulazione di pareri o proposte al Direttore Generale, per la definizione dei reclami che non si presentano di facile e immediata soluzione;
- l'attivazione delle procedure di riesame dei reclami da parte della Commissione Mista Conciliativa qualora l'utente si dichiari insoddisfatto della risposta ottenuta in prima istanza;
- la predisposizione della lettera di risposta all'utente sottoscritta dal legale rappresentante dell'Azienda.

- **Informazione esterna:** si intende con questo termine quella rivolta agli utenti attraverso l'attività di sportello improntata alla massima disponibilità alla comunicazione ed alla diffusione capillare della Carta dei Servizi, così come di altro materiale informativo inerente le attività aziendali.

- **Informazione interna:** è quella rivolta agli operatori del C.R.O. perché attraverso una sempre maggiore circolarità delle informazioni conoscano le varie attività aziendali. A tal fine viene proposto oltre ad una capillare diffusione interna della Carta dei Servizi e delle norme inerenti doveri e diritti degli operatori, anche un più facile accesso alle normative ed alle relative modifiche. Organizza i corsi per tutti gli operatori a contatto, denominati "La relazione col pubblico";

- **Analisi della qualità percepita** che viene proposta attraverso la :

- rilevazione del bisogno espresso, mediante l'analisi della domanda e dei reclami pervenuti;
- rilevazione del bisogno inespresso, con l'ausilio di strumenti quali i questionari, le interviste, le rilevazioni statistiche, economiche e di valore sociale. Il gruppo, ai fini di una più efficace interpretazione dei dati raccolti propone l'apporto qualificato di figure professionali specifiche (psicologo, sociologo, statistico);

5) Gestione dell'accesso;

6) Formazione continua "a cascata" del personale dedicato: in particolare per quanto attiene agli aspetti attinenti all'umanizzazione e al counseling sanitario.

7) Marketing:

- ✓ rilevazione del bisogno di programmi di diagnosi e cura in campo neoplastico presso altre Aziende sanitarie;
- ✓ offerta di pacchetti diagnostici e/o terapeutici.

## AREA PSICOLOGIA SANITARIA

**D.s.s.a Paola Zotti**

### Attività svolte nel 2003

- Attività clinica di valutazione e supporto psicologico, rivolto ai malati, ai familiari, al personale sanitario, ai volontari dell'assistenza, agli operatori sociali dell'ospedale e del territorio
- ✓ Organizzazione ed attuazione del Progetto aziendale 'Intervento Psicologico Strutturato per prevenire ed ostacolare il Burnout nel Personale Infermieristico' – incontri G.A.A.P.
  - ✓ Attività in qualità di Membro Esperto con specifica competenza in materia di Rischio Trasversale del Servizio di Prevenzione e Protezione del CRO per la tutela della sicurezza dei lavoratori.
  - ✓ Attività in qualità di membro del gruppo di lavoro Aziendale per il progetto 'Ospedale senza Dolore'.
  - ✓ Interventi psicologici specialistici come membro delle équipes multi disciplinare del Comitato O.R.L., con Associazione Laringectomizzati PN, e di Terapia del Dolore e Cure Palliative.
  - ✓ Direzione della pubblicazione, e divulgazione, del Bollettino quindicinale che informa i degenti, ed i loro familiari, sulle attività che sono loro rivolte all'interno dell'Istituto
  - ✓ Coordinamento di attività occupazionali per i degenti – Gruppo di Animazione Sociale.
  - ✓ Tutor dell'attività di Tirocinio Post-Laurea in Psicologia per le Università di Padova e Trieste.
  - ✓ Co-relatore in Tesi di Laurea in Psicologia per l'Università di Padova.
  - ✓ Partecipazione ad attività di studio e ricerca dell'Istituto
  - ✓ Responsabile dei progetti di ricerca su:
    - Trattamenti per tumore capo-collo. Analisi della qualità di vita e stato psicologico in pazienti con tumore alla laringe. Comparazione tra due percorsi terapeutici
    - Individuazione delle problematiche caregiving-correlate nel setting oncologico.
    - Progetto globale per la valutazione ed il miglioramento della QoL nei pazienti oncologici a lunga aspettativa

di vita – Progetto di Alleanza Contro il Cancro.

### Publicazioni

- Rossi Ferrario S., Zotti A.M., Ippoliti M., Zotti P. Caregiving-related needs analysis: a proposed model reflecting current research and socio-political developments. *Health & Social Care in the Community* 2003, 11 (2), 103-110. I.F.00.722

### Comunicazioni pubblicate su riviste non recensite

- Zotti P. Emergenza di Comunità: legge 626/'94. Comportamento umano durante l'evento critico. Convegno Ordine degli Psicologi FVG 'La psicologia per le emergenze', Monfalcone UD, Atti congressuali  
<<http://www.psicologi.fvg.it/allegati/emergenza/zotti.rtf> (ultimo controllo 15.09.'03) 4 pg.
- Piani B., Zotti P., Mascarin M. Oncologia pediatrica: una modalità per parlare della malattia. Convegno Nazionale SIPO Catania, 2003 Atti congressuali : 50-51
- Zotti P., Del Ben G. G.A.A.P.: Aiutare chi lavora con il paziente oncologico. Sviluppo di un progetto all'Istituto Nazionale Tumori CRO-Aviano. Convegno Nazionale SIPO Catania, 2003 Atti congressuali : 85-86

### Partecipazione a Meeting in veste di 'relatore invitato'

- Convegno "La Psicologia nelle Emergenze: aspetti attuativi" Ordine degli Psicologi F.V.G. . Monfalcone (Go) 17 gennaio 2003
- Convegno "Qualità di vita ed equipe multidisciplinare: la nuova frontiera dell'oncologia". Istituto Regina Elena Roma, 26 e 27 giugno 2003

### Partecipazione a gruppi di lavoro nazionali ed internazionali

- Consigli direttivi Regionale SICP – Società Italiana Cure Palliative
- Gruppo di Lavoro: Psicologia dell'Emergenza - Ordine degli Psicologi FVG
- Gruppo di Lavoro: Progetto Qualità di vita, Alleanza contro il cancro, Istituto Regina Elena, Roma

*Attività didattica extramuraria*

- Corso di Formazione Volontari per l'Assistenza Domiciliare, Assoc. 'Lotta contro i tumori R. e P. Fiorot' Codognè (TV), 11 e 18 marzo 2003
- Corso di Base nelle Cure Palliative per Operatori Sanitari, A.S.S. n. 4 "Medio Friuli" UD e S.I.C.P. S. Daniele del Friuli (UD) 25 marzo, 8 aprile, 15 aprile 2003
- Corso di Formazione per Volontari, AULSS n.10 Portogruaro (VE), maggio 2003
- Conferenze Guardare alla morte per aiutare la vita, Associazione Una Mano per Vivere Latisana (UD) 29 maggio 2003
- Corso di Base nelle Cure Palliative per Operatori Sanitari, A.S.S. n. 5 "Bassa Friulana" e S.I.C.P. Palmanova (UD) 9 settembre, 30 settembre, 6 ottobre 2003
- 'Psicologia dell'emergenza. Stress e Calamità' Provincia di Pordenone, Servizio Protezione Civile. Sedi Università della Terza Età di Cordenons, Montereale Valc., Maniago, 28 novembre, 10 dicembre, 12 dicembre 2003.

**Dott.ssa Maria Antonietta Annunziata***Collegamenti Operativi*

- Gruppo di Lavoro degli IRCCS in Psiconcologia
- Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.), tesoriere del Consiglio Direttivo Nazionale
- Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.) Sezione Friuli Venezia-Giulia, Coordinatore del Consiglio Direttivo Regionale.

*Boards Editoriali*

Giornale Italiano di Psico-Oncologia, componente del Comitato di Redazione

*Pubblicazioni e Comunicazioni*

- M. A. Annunziata, A. Burigo, D. Rossi, T. Berg, C. Rossi, G. Del Ben. Il Gruppo come intervento di supporto psicologico precoce. Un'esperienza con donne operate di cancro alla mammella *Giornale Italiano di Psiconcologia*, 5, 2-7, 2003.
- M. A. Annunziata, A. Burigo, G. Del Ben. Il paziente oncologico ospedalizzato: disagio psicologico e bisogni. <http://psicosoma.it>

*Comunicazioni recensite*

M. A. Annunziata, A. Burigo, T. Furlan, A. Veronesi, E. Bidoli, C. Rossi, U. Tirelli, M. Trovò, G. Del Ben. Correlation between needs and psychological distress in oncological inpatients. *Annals of Oncology* 2003, volume 14, Supplement 4, E29.

*Partecipazione a meetings nazionali e internazionali in veste di "relatore invitato" o moderatore"*

- "Aspetti generali della comunicazione e dell'informazione al paziente oncologico" Meeting Oncologico 2003 - La comunicazione e la relazione con il paziente oncologico. Rovigo, 20 marzo.
- Workshop "La formazione alla comunicazione" nell'ambito del Meeting oncologico 2003 - La comunicazione e la relazione con il paziente. Rovigo, 21 marzo.
- Il paziente ospedalizzato: disagio psicologico e bisogni". Il disagio in Oncologia: strategie di prevenzione e trattamento. Centro di Riferimento Oncologico - Aviano, 21 maggio.
- "Informazione e Comunicazione: trasmissione di informazioni, comunicazione tecnica ed emotiva, comunicazione e fasi di malattia". Corso di Formazione in Psiconcologia Presidio Ospedaliero Centrale Taranto, 21 maggio.
- Corso di formazione per il Personale del comparto: "La relazione con l'Utente". Centro di Riferimento Oncologico Aviano, settembre.
- "Dinamiche psicologiche e processo di cambiamento corporeo nello stato di malattia". VIII° Convegno Nazionale S.I.P.O., Acireale, 7-11 ottobre 2003.
- "Gli interrogativi esistenziali". VIII° Convegno Nazionale S.I.P.O., Acireale, 7-11 ottobre 2003.
- Corso di formazione per medici: "La comunicazione con il malato oncologico". Centro di Riferimento Oncologico Aviano, novembre-dicembre.
- Corso di formazione per medici: "La comunicazione di cattive notizie" Centro di Riferimento Oncologico Aviano, dicembre.
- Corso di formazione per infermieri: "La relazione con il paziente oncologico"

Centro di Riferimento Oncologico Aviano, dicembre.

- "Il ruolo della psicologia". Corso di Aggiornamento, Azienda per i Servizi Sanitari n.2 "Isontina". Gorizia, 4 dicembre 2003.
- "La comunicazione in oncologia". Corso di Formazione per operatori sanitari. Azienda per i Servizi Sanitari n.2 "Isontina". Monfalcone, 15 dicembre.
- ANDOS Comitato di Pordenone, 6 marzo, 9 giugno, 12 novembre, 17 dicembre.

*Partecipazione a gruppi di lavoro nazionali ed internazionali*

Partecipazione al Consiglio Direttivo Nazionale della Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO): 17 gennaio, 6 agosto, 10 ottobre.

*Altre Attività Didattiche Universitarie*

- Professore a contratto per l'insegnamento di "Aspetti psicologici di disabilità conseguenti a patologie oncologiche" presso il Corso di Laurea in Fisioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine.
- Professore a contratto per l'insegnamento di "Psicologia Clinica" presso il Corso di Laurea in Infermieristica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine, sede di Udine, sede di Pordenone.

## SERVIZIO DI PREVENZIONE E PROTEZIONE AZIENDALE

Nell'attività per quanto di competenza del Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale (S.P.P.A.) per l'anno 2003, ha visto il raggiungimento degli obiettivi prefissati a livello di piano aziendale o in linea con la *mission* Istituzionale e cioè:

1. Coinvolgimento di tutto il personale nel piano di formazione sui rischi specifici presenti in Istituto;
2. Rivalutazione rischio: Chimico (Dlgs. 25/02) e Antiblastico, ed attivazione della rivalutazione del rischio biologico;
3. Miglioramento nel supporto alle varie Strutture Operative nella risoluzione di problemi organizzativi e gestionali

riguardanti la sicurezza dei luoghi di lavoro:

- Dispositivi di Protezione Individuale,
  - Dispositivi di Sicurezza (cappe chimiche e biologiche)
  - Sopralluoghi.
4. Partecipazione a ricerche regionali e nazionali e collaborazione con strutture regionali:
- Agenzia Regionale della Sanità,
  - Aziende Sanitarie
- Per lavori di interesse comune a livello regionale:
- Analisi Infortuni,
  - Rischio biologico,
  - Rischio chimico,
  - Movimentazione dei carichi.
- Inoltre è continuata la collaborazione a livello nazionale con ISPESL.

## Punto 1 Formazione

*Collaborazione con INAIL:*

Utilizzando il Finanziamento ottenuto con il progetto INAIL, il tutto è stato disposto formalmente con la delibera n°64 febbraio 2002, nell'anno 2003 si sono svolti i seguenti corsi:

- Rischio biologico  
 Persone da formare con rischio specifico 395  
 Persone Formate 383  
 risultato dell'intervento pari al 97%  
 Con settembre 2004 si concluderà il corso ECM per un primo gruppo di 80 professionisti dell'Istituto soggetti al rischio specifico dell'area clinica e area diagnostica – ricerca
- Rischio chimico (comprendendo i vari sottogruppi: gas anestetici, antiblastici, agenti chimici pericolosi);  
 Persone da formare con rischio specifico 247  
 Persone Formate 210  
 risultato dell'intervento pari al 92%  
 Con i primi mesi del 2004 si sono attivati incontri informativi/ formativi con sessioni specifiche all'interno delle singole S.O.
- Rischio antinfortunistico;  
 Persone da formare 33  
 Persone Formate 33  
 risultato dell'intervento pari al 100%
- Rischio da Movimentazione dei Carichi;  
 Persone da formare 221

Persone Formate 203

risultato dell'intervento pari al 92%

Nel numero totale delle persone formate, 16 persone non hanno svolto la parte pratica si programmeranno nell'anno 2004 riprenderanno gli incontri formativi per la completa formazione per i dipendenti soggetti al rischio specifico proponendo i crediti ECM.

Rischio da Raggi Ionizzanti,

Persone da formare 62

Persone Formate 40

risultato dell'intervento pari al 65%

A fine 2003 si sono attivati incontri informativi tra i vari Dipartimenti soggetti alla manipolazione di sostanze radioattive.

Rischio da utilizzo di Video terminali.

Persone interessate alla formazione n°120

Persone effettivamente formate n°110

risultato dell'intervento: 92%

Nel corso del 2004 si attiveranno percorsi formativi per il personale non ancora formato e per il personale neoassunto.

## **Punto 2 Rivalutazione**

E' stata effettuata la rivalutazione del rischio chimico alla luce del decreto Legs.vo 25/02 e del Rischio Antiblastico

E' stata effettuata la completa attivazione Unità Farmaci Antiblastici per la centralizzazione della diluizione dei farmaci chemioterapici, in conformità al DM 5 agosto '99 e linee guida regionali delibera n°50 febbraio 2002:

- Completamento ed attivazione della struttura,
- Individuazione del responsabile;
- Individuazione dei preposti;
- Individuazione e formazione del personale
- Monitoraggio biologico degli esposti.

E' stato effettuato il completamento della rivalutazione a seguito delle modifiche procedurali di cui sopra del rischio Antiblastico in Istituto, la fase successiva (che è proseguita nei primi mesi dell'anno 2004) è stata la condivisione dell'elaborato agli esperti per eventuali aggiunte e/o correzioni in merito a quanto descritto, soprattutto per le fasi operative della "somministrazione".

La Progettazione della rivalutazione del rischio biologico in Istituto, ha visto il Servizio

coinvolto nel gruppo di lavoro costituito in Agenzia Regionale per stabilire i parametri e gli strumenti di valutazione più idonei per una più omogenea raccolta dei dati sensibili per la rivalutazione del rischio, nel dicembre del 2003, iniziando dal Dipartimento Chirurgico e coinvolgendo nella fase di raccolta dati lo stesso personale del Dipartimento si è provveduto ad attivare tale rilevazione che proseguirà sviluppando principalmente l'attività nell'anno 2004.

## **Punto 3 Attività di supporto**

Consolidamento del rinnovo ed adeguamento di tutti i D.P.I. (guanti, dispositivi di protezione occhi e viso, dispositivi di protezione vie respiratorie, indumenti di protezione, calzature, solventi, ecc.), stabilendo le caratteristiche tecniche dei DPI, per la stesura dei capitolati di gara, avvio delle gare per l'acquisto, e partecipazione alle commissioni tecniche di valutazione.

Si è anche aggiornato il protocollo per la gestione ed acquisizione dei DPI da parte dei reparti, con la relativa modulistica.

Personale del SPPA ha partecipato e tuttora impegnato nel gruppo di lavoro per la riorganizzazione del percorso paziente all'interno del Dipartimento Chirurgico.

Partecipazione ai progetti di ristrutturazione e di ammodernamento delle aree e della tecnologia all'interno dei Dipartimenti e delle singole realtà Operative.

Si è partecipato alle commissioni tecniche dove ci fosse un coinvolgimento tecnico nei riguardi della sicurezza e prevenzione.

Di particolare riguardo è stata l'azione aziendale di sostituzione di 13 cappe di sicurezza (11 biologiche e 2 chimiche).

## **Punto 4 Partecipazione a ricerche finalizzate**

Il SPPA, ha partecipato ad un bando di ricerca finanziato con contributo modale da parte dell'ISPESL per il miglioramento della sicurezza nei laboratori della S.O. di Anatomia Patologica.

Tale progetto è stato finanziato per un totale di €40.000,00 in due anni, che coinvolgerà il personale del servizio per l'anno 2004 e 2005 a tale attività.

## UFFICIO SORVEGLIANZA SANITARIA DEL PERSONALE

L'Ufficio sorveglianza sanitaria supporta l'attività del medico competente e del medico autorizzato nelle visite preventive e periodiche, programma (con esecuzione diretta) interventi di immunoprofilassi vaccinale (antiepatite B, antitubercolare, antitetanica, antinfluenzale), supporta l'attività del medico competente negli infortuni e garantisce la tutela e l'aggiornamento dei registri per conto del Servizio di Prevenzione e Protezione.

Secondo protocollo regionale per i videoterminalisti attua lo screening con Ergovision, e le Audiometrie per gli esposti a rumore, il tutto sempre a supporto delle visite mediche preventive e periodiche.

Partecipa ai gruppi di lavoro presso l'Agenzia Regionale della Sanità per rilevazioni e criticità sui programmi Epi/Info (infortuni, incidenti, malattie professionali).

Il Medico competente nel corso dell'anno ha visitato 466 dipendenti e il medico autorizzato ha sottoposto a visita complessivamente n. 99

norma UNI EN ISO 9001:2000, del Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e Videoimmagine;

- ❖ Stesura del Progetto di ricerca e conseguente riconoscimento del finanziamento per il bando di concorso con contributo modale indetto dall'ISPESL per il miglioramento della sicurezza dei luoghi di lavoro nella S.O. di Anatomia Patologica;
- ❖ Costruzione del sistema della gestione della qualità con riferimento alla norma di certificazione UNI EN ISO 9001:2000 per il Servizio di Prevenzione e Protezione;
- ❖ Continuazione dall'anno 2003 al lavoro di gruppo per l'analisi e la riprogettazione delle procedure inerenti il percorso paziente all'interno del Dipartimento chirurgico;
- ❖ Collaborazione con il Medico Competente - Servizio di Sorveglianza Sanitaria per i sopralluoghi dei luoghi di lavoro ai sensi del D.Lgs. 626/94;
- ❖ Costruzione di un sistema di miglioramento e gestione della qualità nel Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini con riferimento alla norma di certificazione UNI EN ISO 9001:2000.

## UFFICIO ACCREDITAMENTO E QUALITA'

L'ufficio Accreditamento e Qualità(A/Q) , inserito nel team polifunzionale della Direzione Sanitaria - SPPA, per l'anno 2004 ha svolto i seguenti compiti assegnati:

- ❖ Partecipazione alla realizzazione e gestione dello stand di ACC per il Forum Sanità 2004 a Cernobbio;
- ❖ Partecipazione alla Commissione di gara per l'acquisizione dei Dispositivi di protezione individuali;
- ❖ Partecipazione al gruppo di lavoro per l'attivazione del sistema di gestione della qualità secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000, per U.O. di Formazione dell'Istituto;
- ❖ Partecipazione del personale dedicato all'ufficio ad aggiornamenti professionali su argomenti relativi ai vari sistemi di gestione della qualità nelle Aziende Sanitarie;
- ❖ Stesura del progetto per l'attivazione e conseguente richiesta di certificazione del sistema di gestione della qualità secondo la



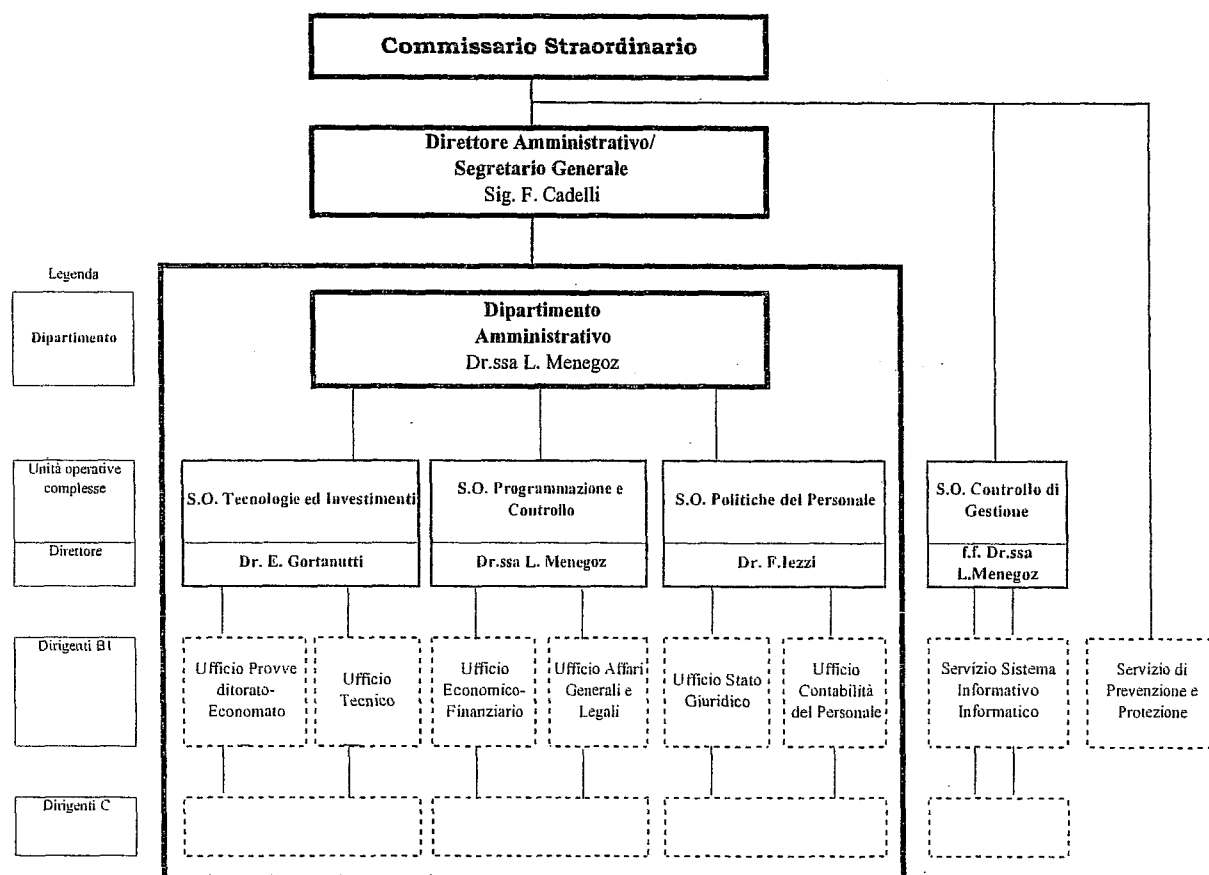


# **ATTIVITA' DELLA DIREZIONE AMMINISTRATIVA**



L'attività della Direzione Amministrativa del CRO, la cui struttura organizzativa è quella sottodelineata, è stata caratterizzata,

nell'anno 2004, da novità sia sotto l'aspetto organizzativo, che tecnologico.



Nel corso dell'anno 2004:

- è stato attribuito dal 07.06.2004 l'incarico triennale di responsabile della Struttura Operativa "Politiche del Personale" al Dr. Filiberto Iezzi con deliberazione n.124 in data 10.05.2004.
- sono state apportate alcune modifiche ed integrazioni alla struttura organizzativa dell'Istituto approvata con deliberazione n. 107 del 12/4/2002, integrata con la deliberazione n. 164 in data 10/6/2002 e con deliberazione n. 257 del 02/12/2003, giusta deliberazione n. 221 del 02.08.2004. Con la stessa deliberazione si è provveduto a una rimodulazione dell'organizzazione dell'Istituto (di cui

alle succitate deliberazioni n. 107/2002, n. 164/2002 e n. 257/2003) e alla attribuzione di risorse umane dirigenziali alle strutture semplici dipartimentali di tipo B2.

L'articolazione dell'Istituto con le succitate modifiche risulta essere pertanto la seguente:

#### Dipartimenti (A1)

Medico  
Chirurgico  
Terapia Radiante E Metabolica  
Diagnostica Di Laboratorio E Di Immagini  
Ricerca Preclinica Ed Epidemiologica  
Amministrativo

#### Strutture Operative Complesse (A2)

S.O.C. Anatomia Patologica  
 S.O.C. Anestesia Rianimazione e T.I.  
 S.O.C. Immunotrasfusionale ed Analisi Cliniche  
 S.O.C. Microbiologia Immunologia e Virologia  
 S.O.C. Oncologia Chirurgica 1  
 S.O.C. Chirurgia Generale  
 S.O.C. Oncologia Medica A  
 S.O.C. Oncologia Medica B  
 S.O.C. Oncologia Medica C  
 S.O.C. Oncologia Radioterapica  
 S.O.C. Oncologia Sperimentale 1  
 S.O.C. Oncologia Sperimentale 2  
 S.O.C. Radiologia  
 S.O.C. Politiche del Personale  
 S.O.C. Tecnologie ed Investimenti  
 S.O.C. Programmazione e Controllo  
 S.O.C. Controllo di Gestione

#### **Strutture Operative Complesse (A3)**

S.O.C. Epidemiologia  
 S.O.C. Cardiologia  
 S.O.C. Farmacia  
 S.O.C. Gastroenterologia ed endoscopia digestiva  
 S.O.C. Fisica Sanitaria  
 S.O.C. Medicina Nucleare

#### **Strutture Operative Semplici a Valenza Dipartimentale ad alta complessità (B1)**

S.O.S. Gastroenterologia Oncologica  
 S.O.S. Ginecologia Oncologica (ridenominazione di "Diagnostica del basso tratto genitale femminile e laserterapia")  
 S.O.S. Nucleo di ricerca clinica e laboratoristica in Ematologia  
 S.O.S. Nucleo di Ricerca Clinica e Sperimentale in bioimmunoterapia dei tumori  
 S.O.S. Terapia medica dei tumori dell'apparato gastroenterico, delle ghiandole annesse, dei sarcomi e di altri tumori rari (ridenominazione di "Intensificazione di dosi in tumori solidi")

#### **Strutture Operative Semplici a Valenza Dipartimentale (B2)**

S.O.S. Attività immunotrasfusionale relativa alle alte dosi  
 S.O.S. Farmacologia Sperimentale e clinica  
 S.O.S. Immunoistochimica diagnostica e patologia molecolare  
 S.O.S. Immunovirologia e Bioterapie  
 S.O.S. Istocitopatologia diagnostica e citologia di screening  
 S.O.S. Radioterapia intraoperatoria  
 S.O.S. Terapia cellulare e chemioterapia ad alte dosi in oncoematologia  
 S.O.S. Terapia Conformazionale  
 S.O.S. Terapia del dolore e cure palliative  
 S.O.S. Terapie chirurgiche innovative e ricostruttive del ca.mammario  
 S.O.S. Terapie precauzionali

#### ***Strutture Operative Semplici di Struttura Complessa (B3)***

S.O.S. Analisi chimico cliniche  
 S.O.S. Chirurgia dei melanomi e attività chirurgiche generali correlate con le neoplasie dell'ovaio e del tratto genitale femminile (ridenominazione di "Chirurgia dei melanomi")  
 S.O.S. Diagnostica strumentale senologica e procedure interventive correlate (ridenominazione di Screening per immagini dei tumori della mammella")  
 S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa  
 S.O.S. Farmacologia clinica e gestione outpatients  
 S.O.S. Linfomi maligni  
 S.O.S. Meccanismi molecolari nella progressione neoplastica  
 S.O.S. Monitoraggio microbiologico nel paziente immunodepresso  
 S.O.S. Nutrizione artificiale  
 S.O.S. Radioterapia pediatrica  
 S.O.S. Trattamento dei tumori del sistema nervoso, anche con stereotassi e della mammella  
 S.O.S. Trattamento dei tumori della testa e del collo

Nell'anno 2004 l'Istituto ha partecipato alla costituzione del Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare (CBM), una società consortile a responsabilità limitata che persegue finalità di promozione di ricerche innovative nell'ambito biomedico, farmaceutico e nell'ambito dello sviluppo di strumentazioni biomedicali avanzate, in

proprio e da parte dei soci e dei soggetti convenzionati.

In particolare il Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare si prefigge lo sviluppo di collaborazioni scientifiche con centri di ricerca nazionali ed internazionali, attraverso l'organizzazione di manifestazioni scientifiche, anche a scopo divulgativo, la realizzazione di progetti di ricerca in collaborazione, la promozione di programmi di ospitalità e scambio di ricercatori; inoltre prevede la gestione di grandi strumentazioni ad uso comune e laboratori, fornendo servizi di assistenza e consulenza per l'accesso e la gestione di finanziamenti per la ricerca, a favore dei soci, delle Università, delle Istituzioni scientifiche e sanitarie e delle imprese convenzionate.

Il CBM si è posto inoltre l'obiettivo di realizzare prodotti e strumenti utili all'impiego diagnostico e terapeutico molecolare, curando lo sfruttamento commerciale dei risultati delle ricerche, ai quali comparteciperà, in base agli accordi, con i soggetti convenzionati.

Di particolare importanza risulta essere:

- l'approvazione, nel corso dell'anno 2004, di alcuni progetti di tipo tecnico-edilizio, tra cui quello preliminare per riorganizzazione e completamento del fabbricato "Blocco degenze" con adeguamento normativo e ristrutturazione dell'edificio "Centrale Impianti";
- l'arricchimento del patrimonio tecnologico dell'Istituto con le apparecchiature ad alta tecnologia, come segue:

e' stato installato e messo in funzione un modulo CT ad integrazione del Tomografo ad emissione di positroni (PET) "Advance NXI" della GE MEDICAL SYSTEMS, presso l'S.O.C. di Medicina Nucleare, donato dalla Fondazione CRUP di Udine e dalla Fondazione Acropolis Onlus di Pordenone;

presso la S.O.C. di Radioterapia – sede di Pordenone -, è stato installato un

Acceleratore Lineare Dual Energy , successivamente integrato con n.1 lettino di trattamento, mentre la S.O.C. di Radioterapia - sede di Aviano – è stata dotata di apparecchiature hardware e software, tra cui un fantoccio per acceleratore, per integrare ed interfacciare in rete tutte le apparecchiature già in uso presso tale Struttura Operativa. E' stata inoltre allestita una centrale software a completamento del Sistema Piani di cura "TPS ONCOCENTRA";

presso la S.O.C. di Anatomia Patologica è stata installata un'apparecchiatura per la preparazione di Tissue Microarray , mentre presso le Oncologia Sperimentale 1 e Oncologia Sperimentale 2 sono state rispettivamente dotate di un sistema Robotizzato per biologia molecolare e di uno strumento per analisi genetica basato sull'analisi cromatografica di frammenti di DNA/RNA DHPLC, e di n.1 Microscopio confocale a fluorescenza;

una Workstation di elaborazione immagini TAC-RM e radiologia generale è stata installata presso la S.O.C. di Radiologia mentre il patrimonio strumentale della S.O.S. di Ginecologia si è arricchito di n.1 laser a CO2 e di un sistema integrato per la terapia locoregionale in oncologia;

a S.O.S. "Attività Immunotrasfusionale relativa alle alte dosi di chemioterapia" è stata dotata di un sistema di archiviazione digitale di videoimmagini, in relazione al progetto Proteomica.

L'Istituto ha potuto far fronte alla crescente richiesta di prestazioni indotte dalla qualità dei servizi offerti da radioterapia, medicina nucleare e radiologia, mediante l'applicazione di istituti normativi e contrattuali costituiti dall'acquisto di prestazioni e di lavoro interinale in quanto i vincoli imposti dalla legge finanziaria non hanno permesso di dare corso all'acquisizione delle risorse umane previste nel Programma Annuale 2004.

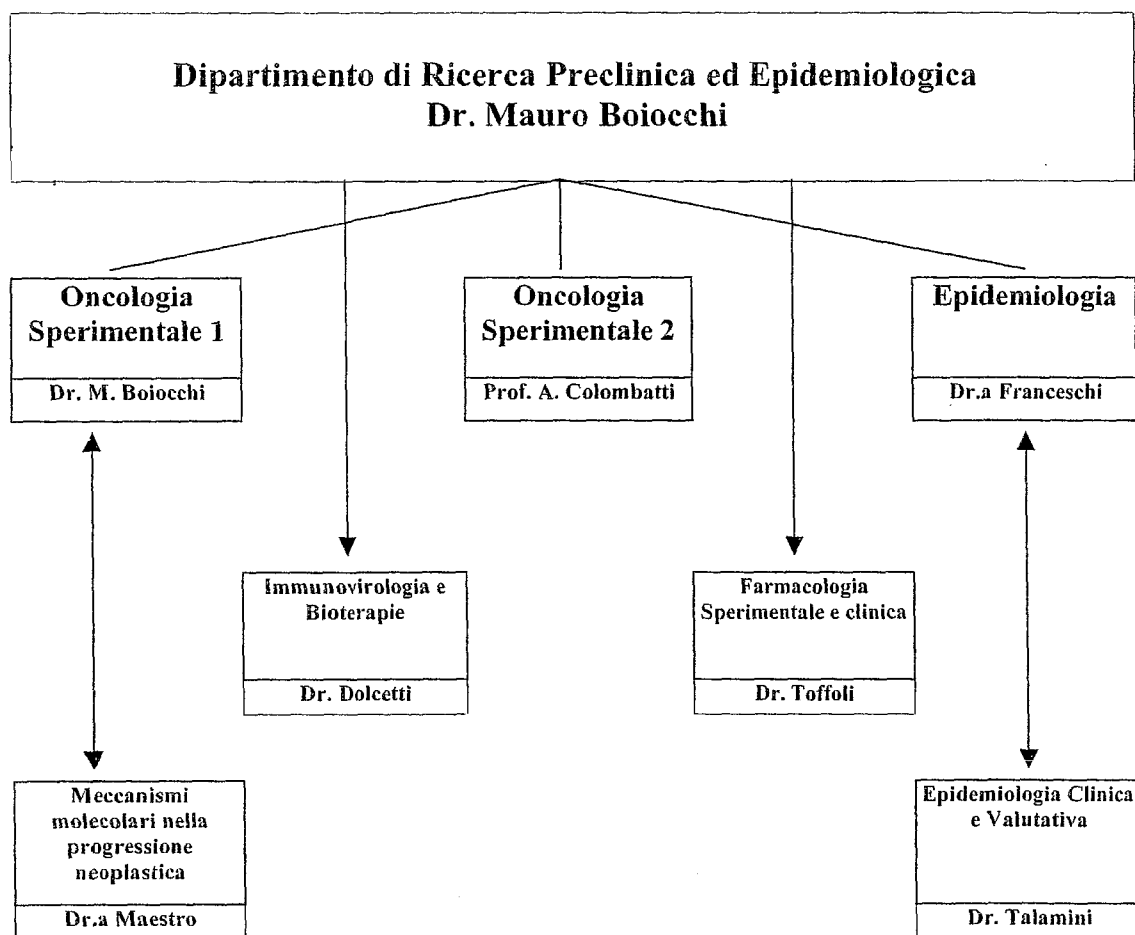
I suddetti vincoli sono stati rimossi solo a fine anno con l'intervento della Regione. In tal modo si è potuto dare corso all'assunzione a tempo indeterminato delle persone già vincitrici dei concorsi espletati precedentemente (n. 89 assunzioni a tempo determinato e indeterminato).



Attività del Dipartimento di Ricerca Preclinica ed  
Epidemiologica







## ONCOLOGIA SPERIMENTALE 1

### Personale clinico-scientifico:

Responsabile:	dr. M. Boiocchi
Dirigenti:	dr. S. Demontis, dr.ssa V. De Re, dr.ssa D. Gasparotto, dr.ssa R. Maestro, dr.ssa S. Piccinin, dr. M. Quaia, dr.ssa M. Santarosa, dr.ssa A. Viel
Borsisti:	dr L. Caggiari, dr.ssa A. Caragnano, dr.ssa A. Grizzo, dr. G. Miolo, dr.ssa C. Pastrello, dr.ssa C. Rigo, dr.ssa M.P. Simula
Dottorandi:	dr L. Del Col, dr. M. Sonego

L'Unità Operativa Complessa Oncologia Sperimentale 1 focalizza la propria attività di ricerca di base e traslazionale sulla definizione dei meccanismi molecolari che stanno alla base della genesi e progressione delle neoplasie, con particolare attenzione alle ricadute applicative, in termini di diagnosi, prognosi e terapia, delle eventuali osservazioni.

L'Unità Operativa Complessa si articola in due gruppi di Ricerca (Gruppo di Ricerca Eziopatogenesi delle malattie linfoproliferative e Gruppo di Ricerca Tumori ereditari) ed è affiancata da un' Unità Operativa Semplice (Meccanismi Molecolari della Progressione Neoplastica).

#### **Gruppo: Eziopatogenesi delle Malattie Linfoproliferative**

(Coordinatore: Dr Valli De Re)

Gli studi del Gruppo "Eziopatogenesi della malattie linfoproliferative" sono finalizzati a definire i meccanismi molecolari che stanno alla base dell'insorgenza e progressione dei linfomi, con particolare attenzione al ruolo delle interazioni tra le diverse popolazioni linfoidi B e T in questo contesto. L'evoluzione maligna di linfoproliferazioni associate ad infezioni microbiche (HCV, HBV, Herpes virus, Helicobacter pylorii) o a malattie di tipo autoimmune (crioglobulinemia mista di tipo II, Sindrome di Sjögren, Artrite reumatoide, Malattia celiaca) costituiscono modelli ideali per studiare

questi processi. Il fine ultimo di questi studi è pervenire alla definizione di bersagli molecolari ideali per il disegno di trattamenti vaccinici preventivi e targeted tumor therapies.

Le ricerche si inseriscono nell'ambito delle linee di ricerca istituzionali 1 e 4.

Nel corso del 2004, in particolare sono stati condotti studi sui seguenti 3 argomenti:

- Ruolo eziopatogenetico di HCV e delle risposte immuni dell'ospite nello sviluppo di linfomi ed epatocarcinomi.
- Caratterizzazione molecolare dei disordini linfoproliferativi associati ad infezione o a malattie autoimmuni
- Sviluppo di reagenti a scopo diagnostico o vaccinale.

#### **Ruolo eziopatogenetico di HCV e delle risposte immuni dell'ospite nello sviluppo di linfomi ed epatocarcinomi.**

L'infezione da virus dell'epatite C rappresenta un rilevante problema sanitario per le complicanze cronico-degenerative, nonché per lo sviluppo di tumori sia a livello epatico che di linfomi. Inoltre l'infezione sovente si associa a crioglobulinemia mista di tipo II. Studi precedenti hanno dimostrato che il virus non è presente nella popolazione linfomatosa, che abbiamo dimostrato essere prevalentemente CD5- CD20+, ma piuttosto nel tessuto circostante. Mediante un approccio combinato di genomica e proteomica è stato possibile dimostrare che gli stessi cloni CD20+ sono responsabili della produzione della componente IgM monoclonale presente nel crioprecipitato patologico dei pazienti con

crioglobulinemia di tipo II (CM). Questi risultati hanno fornito supporto conoscitivo e biologico all'utilizzo dell'anti CD20 nel trattamento sintomatico dei pazienti con CM resistente all'interferone/ribavirina (Sansonno et al., 2003). I cloni prelinfomatosi e linfomatosi sono caratterizzati dall'espressione di un tipo di recettori B con elevato grado di similitudine e quindi presumibilmente simili anche relativamente alla specificità antigenica. Tutto ciò ha portato ad ipotizzare che HCV promuova la sopravvivenza e proliferazione delle cellule linfomatose mediante un meccanismo di stimolazione antigenica cronica. L'antigene/i responsabile di tale stimolazione non è ancora stato identificato, ma dati epidemiologici e sperimentali suggeriscono possa essere costituito da una proteina codificata da HCV. Analizzando la reattività delle IgM crioprecipitate ottenute da 24 pazienti con MC, 17 dei quali HCV infetti, abbiamo dimostrato reattività specifica verso la proteina NS3 di HCV in 8 di questi casi. Questi risultati dimostrano la specificità delle espansioni B nei confronti di proteine di HCV e supportano ulteriormente l'ipotesi del ruolo patogenetico via stimolazione antigenica cronica di HCV. Le stesse IgM purificate dal crioprecipitato di pazienti con CM presentano inoltre reattività verso le IgG, cioè attività di fattore reumatoide, indicando la possibilità di cross mimicry fra la proteina NS3 e le IgG. Lo studio delle clonalità B in tre diversi distretti anatomici (fegato, sangue periferico e midollo) in 30 pazienti affetti da epatite cronica associata ad infezione da HCV ha evidenziato un arricchimento di cloni B soprattutto a livello epatico, piuttosto che midollare (50% dei casi). Questi stessi cloni, che contribuiscono alla formazione delle strutture simil-follicolari intraportali, si riscontrano contemporaneamente nei tre distretti anatomici analizzati e la loro presenza spesso si associa a manifestazioni cliniche extraepatiche associate ad infezione da HCV (elevati livelli di fattore reumatoide, presenza di crioglobulinemia e di gammopatie monoclonali nel periferico). Nel complesso questi dati hanno fornito ulteriore supporto all'esistenza di un effetto selezionante da parte di HCV nei confronti di specifiche popolazioni B al ruolo patogenetico di queste espansioni (Sansonno et al., 2004).

Il sistema maggiore di istocompatibilità HLA svolge un ruolo chiave nella presentazione degli antigeni e quindi nel determinare la risposta immunitaria ai patogeni. Al fine di valutare se

l'assetto HLA influenzi la risposta all'infezione da HCV e possa quindi partecipare alla determinazione delle manifestazioni cliniche della malattia abbiamo condotto uno studio caso/controllo. In particolare la distribuzione degli alleli HLA DRB1 e DQB1 è stata valutata in soggetti HCV+ con linfoma o epatocarcinoma e comparata ad adeguati gruppi di controllo. L'allele DRB1\*04 è risultato più frequente nel gruppo dei soggetti con linfoma (13,83%), rispetto ai soggetti con epatocarcinoma (1,72%) e al gruppo di controllo (5,56%). L'allele DQB1\*0301 risulta il principale allele protettivo per lo sviluppo di HCC (24% vs 55% nel gruppo di controllo), mentre sembra associarsi ad un rischio incrementato di sviluppo di linfoma (84% vs 55% nel gruppo di controllo). L'Allele DRB1\*1101 risulta invece sottorappresentato nei pazienti con linfoma (25%) rispetto al gruppo di controllo (51%). Nel complesso questi dati supportano il ruolo chiave del sistema HLA nel determinare le manifestazioni cliniche dei soggetti HCV-infetti (De Re et al., 2004). Attualmente è in corso uno studio multicentrico finalizzato a verificare l'impatto della componente autoimmunitaria in questi processi. Inoltre è in corso la tipizzazione degli alleli HLA-A, B e C di classe I in una serie di pazienti candidati a protocolli immunoterapeutici.

#### **Caratterizzazione molecolare dei disordini linfoproliferativi associati ad infezione o a malattie autoimmuni**

Studi recenti hanno evidenziato l'esistenza di cloni cellulari B nel sangue periferico di soggetti HCV-infetti recanti la traslocazione t(14;18) che coinvolge i geni delle Immunoglobuline e il gene bcl-2. Ciò ha portato ad ipotizzare che questi cloni bcl-2 riarrangiati riscontrabili in soggetti HCV-infetti fossero suscettibili di evoluzione maligna. Uno studio volto a far luce su quest'ipotesi ha evidenziato che sebbene la frequenza globale di t(14;18) fosse bassa nei tessuti tumorali di soggetti HCV+, si registrava un cluster di positività nei linfomi MALT. Ciò suggerisce che questi cloni riarrangiati possano occasionalmente evolvere a linfomi di questo particolare istotipo (Libra et al., 2004).

Un recente studio ha inoltre evidenziato che il meccanismo della somatic hypermutation, che è stato dimostrato bersagliare nei linfomi non solo le immunoglobuline ma anche molti oncogeni (myc, myb, ecc), gioca un ruolo minore nel caso di linfomi di soggetti HCV-infetti, supportando l'ipotesi che il processo linfomagenetico proceda secondo pathways distinti in soggetti affetti e non

affetti da HCV (Libra et al., 2005). Infine, i risultati di uno studio clinico-patologico suggeriscono che la coinfezione di EBV ed HCV possa costituire un fattore prognostico negativo nei linfomi non-Hodgkin (Libra et al., 2005)

#### **Sviluppo di reagenti a scopo diagnostico e vaccinale.**

L'esistenza di un comune denominatore nell'espressione di specifici recettori B in soggetti HCV-infetti con manifestazioni cliniche extraepatiche ha suggerito la possibilità di utilizzare questi recettori quali bersaglio per approcci immunoterapeutici. A questo scopo proteine ricombinanti corrispondenti ai recettori B cellulari espressi dalle cellule linfomatose derivate da quattro pazienti con crioglobulinemia o linfoma sono stati generati in vitro. Queste proteine ricombinanti (Fv o ScFv) sono state utilizzate sia per studi in vitro finalizzati alla messa a punto di strategie vaccinali innovative (in collaborazione con la ditta Areta International e con l'UO Immunovirologia e Bioterapie) sia per l'immunizzazione di topi da cui sono stati ottenuti ibridomi monoclonali in grado di produrre anticorpi anti-idiotipo. È attualmente in corso la validazione di questi anticorpi, nella prospettiva di un possibile utilizzo diagnostico e terapeutico.

#### **Gruppo: Genetica dei Tumori Ereditari** (Coordinatore: Dr Alessandra Viel)

Gli studi molecolari sulle alterazioni genetiche responsabili dell'insorgenza e dello sviluppo di tumori in pazienti geneticamente predisposti mirano ad individuare i pathway molecolari coinvolti, le caratteristiche clinicopatologiche associate, gli effetti funzionali delle alterazioni genetiche sull'intero processo neoplastico e, in particolar modo, sulla sensibilità ai trattamenti. Nel 2004 si sono sviluppate le linee di ricerca inerenti la cancerogenesi legata ad alterazioni dei sistemi di riparo del DNA, quali quelle riconducibili a difetti di geni del mismatch repair (MMR) e contraddistinte da instabilità dei microsatelliti (MSI), e quelle riconducibili a difetti dei geni BRCA1 e BRCA2 e contraddistinte da instabilità e rotture cromosomiche. Parte di questa attività di ricerca viene attuata sui materiali biologici ottenuti da pazienti (ex-vivo) e avviene in parallelo all'attività diagnostica di counselling e test genetici su pazienti con predisposizione ereditaria ai tumori del colon-retto, endometrio, mammella, ovaio, tiroide e melanoma, portata avanti dalla

nostra unità operativa in collaborazione con clinici dell'Istituto e con altri Centri (Caligo et al. 2004, Caluseriu et al. 2004, Giannini et al. 2004, Gismondi et al. 2004, Marroni et al. 2004, Marroni et al. 2004, Ponz de Leon et al. 2004, Ponz de Leon et al. 2004). (Si rimanda alla relazione del "Gruppo per la Diagnostica preventiva e Counselling genetico" per l'attività svolta nel 2004 in questo programma). Altre attività riguardano studi su modelli cellulari che riproducono in vitro le alterazioni genetiche osservabili nei tumori ereditari. Questi studi, che si inseriscono nella Linea 1 della Ricerca Corrente dell'Istituto, proseguiranno anche per il 2005.

#### **Ruolo dei geni del Mismatch Repair nella cancerogenesi umana**

I tumori colorettali presentano MSI nel 15% circa dei casi sporadici ma nella quasi totalità dei casi ereditari con mutazioni costituzionali dei geni MMR. Abbiamo recentemente completato uno studio genetico-molecolare e clinicopatologico sulla Sindrome di Turcot (poliposi, cancro intestinale e tumore cerebrale), evidenziando una predisposizione legata al gene PMS2 con trasmissione autosomica recessiva. La MSI non era limitata al tessuto tumorale, ma in opportune condizioni sperimentali è stato possibile evidenziare instabilità anche nel DNA normale del paziente eterozigote composto (doppia mutazione). Recentemente, valutando MSI con un pannello di marcatori microsatellitari, abbiamo individuato un sottogruppo di tumori colorettali ereditari con MSI che presentano un pattern di instabilità che anormalmente non coinvolge BAT26, il marcatore teoricamente più sensibile. Si tratta dei tumori sviluppati da individui con mutazioni MSH2 non puntiformi, cioè con ampia delezione intragenica includente esone e introne 5. Mentre abbiamo verificato che le caratteristiche clinicopatologiche non sono significativamente diverse da quelle osservabili nei casi con mutazioni patogenetiche puntiformi, stiamo procedendo alla caratterizzazione genetica di questi tumori, per identificare la natura degli eventi mutazionali somatici alla base di questo fenomeno.

Il 5% circa dei tumori ovarici si sviluppano per la presenza di mutazioni costituzionali nei geni BRCA1 e BRCA2, le cui proteine sono coinvolte nella riparazione dei Double Strand Breaks. Nell'ipotesi che la riparazione non accurata possa originare delezioni, amplificazioni e traslocazioni di loci genetici importanti per il processo di sviluppo e progressione di questi tumori, abbiamo valutato il possibile

coinvolgimento di geni chiave nei processi di riparo dei danni e dei checkpoint del ciclo cellulare (BRCA1, BRCA2, p53, Rb, CHEK1, CHEK2, MRE11, ATM, ATR). Dal confronto di 17 tumori ovarici ereditari e 19 sporadici è emerso un eccesso di Allelic Imbalance nei primi rispetto ai secondi per la maggior parte dei loci esaminati e in particolare per Rb e BRCA2, loci mappanti nello stesso braccio cromosomico (13q) e presumibilmente coinvolti in un evento mutazionale comune. Viceversa p53 e BRCA1, i loci più frequentemente deleti nell'intera casistica, non sembrano avere un comportamento differenziale nei 2 gruppi. La disfunzione di BRCA1 è quindi frequente anche nei casi sporadici, sebbene i meccanismi molecolari coinvolti nell'inattivazione di entrambi gli alleli e la successione temporale degli eventi può essere diversa.

I tumori della mammella sono stati oggetto di studi miranti ad individuare geni a bassa penetranza, in particolare si è voluto definire la prevalenza e il significato della mutazione 1100delC del gene CHEK2, riportata in letteratura come significativa nella predisposizione al cancro della mammella, spesso in associazione con il cancro coloretale. Nello studio multicentrico a cui abbiamo partecipato, sono stati raccolti 1273 soggetti, di cui 939 affetti, ma la suddetta mutazione è stata identificata solo in una famiglia. Mentre questo difetto genetico appare rilevante nelle popolazioni di origine nord-europea, abbiamo invece escluso un ruolo significativo nella popolazione italiana.

#### **Ruolo dell'inattivazione del gene BRCA1 nella progressione tumorale e sensibilità ai farmaci**

Il ruolo dei geni BRCA nel controllo dell'integrità e riparazione del DNA solleva importanti quesiti attinenti al tipo di terapia e alle misure di sorveglianza indicate per i pazienti e portatori sani di mutazioni. Uno studio adeguato a valutare l'effetto dei chemioterapici e delle radiazioni ionizzanti (IR) su cellule BRCA1 deficienti richiede la disponibilità di coppie di linee cellulari isogenetiche che differiscano solo per lo stato mutazionale del gene in esame. In collaborazione con il Prof. Ashworth di Londra (The Breakthrough Toby Robins Breast Cancer Research Centre, Institute of Cancer Research) sono stati preparati modelli cellulari sperimentali costituiti da linee cellulari umane (derivanti da T47D, MCF-7 e HBL100) esponenti e non esponenti BRCA1 (mediante RNA interference) o con e senza mutazioni inattivanti BRCA1 (mediante gene targeting).

Le linee derivanti sia da HBL100 che da MCF-7 ed esponenti bassi livelli di BRCA1 non sono risultate diversamente sensibili alle IR, in termini di sopravvivenza clonogenica, rispetto alle linee parentali. Nell'analisi al citofluorimetro le linee derivanti da HBL100 esposte a IR hanno tuttavia dimostrato un difetto nel checkpoint del ciclo cellulare, con un ritardo ed un difetto dell'accumulo di cellule in fase G2/M rispetto a quanto evidenziabile nelle linee parentali. Questi dati suggeriscono che bassi livelli residui di BRCA1 possono influire sulla risposta alle IR in termini di controllo del ciclo cellulare, ma non nella sopravvivenza globale delle cellule. Non è stato invece possibile osservare differenze nei cloni derivati da T47D, in quanto la linea parentale stessa (con difetto omozigote p53) non è in grado di indurre un blocco in G2/M.

Le linee derivate da HBL100 e MCF-7 esponenti bassi livelli di BRCA1 sono risultate molto più sensibili a farmaci inducenti ICLs (inter strand cross links; Mitomicina C e Cisplatino) ma egualmente sensibili a farmaci inibitori della Topoisomerase II (Doxorubicina ed Etoposide) rispetto alle linee parentali. L'elevata sensibilità ai farmaci inducenti ICLs ha avviato un'indagine sul ruolo svolto da BRCA1 nella risposta/riparazione di ICLs. In particolare, si è voluto valutare il differente profilo proteomico di cellule trattate con Mitomicina C ed esponenti o non esponenti BRCA1. Tali studi hanno preliminarmente identificato delle proteine differenzialmente espresse in un clone BRCA1 silenziato verso un clone non silenziato,

Infine, sempre in collaborazione con il Prof. Ashworth, è stata studiata la sensibilità a dei nuovi farmaci inibitori della PARP da parte di cloni cellulari silenziati per BRCA1 (Farmer H, et al. Nature, in press).

### **Unità Operativa Semplice Meccanismi Molecolari della Progressione Neoplastica** (responsabile Dr.ssa R. Maestro)

L'Unità Operativa Semplice Meccanismi Molecolari della Progressione Neoplastica si occupa fondamentalmente di individuare i fenomeni molecolari che stanno alla base del processo di trasformazione e progressione tumorale e di valutarne il potenziale impatto diagnostico/prognostico.

In particolare, gli studi condotti dall'Unità si articolano in 3 principali filoni di ricerca,

strettamente connessi tra loro (Linea 1 Ricerca Corrente):

*a) Modelli umani di trasformazione e progressione neoplastica;*

Mentre il processo di trasformazione neoplastica è stato ampiamente studiato nel modello murino, i meccanismi che stanno alla base della trasformazione delle cellule umane sono ancora poco noti ed un numero crescente di evidenze indica una profonda diversità nei meccanismi di controllo della proliferazione e del differenziamento tra le due specie. Queste evidenze sollecitano sempre di più lo sviluppo di modelli ortologhi che consentano di meglio comprendere i possibili pathways di trasformazione umana.

Nell'ottica quindi di costruire un modello di trasformazione che si configuri come una quanto più precisa ricapitolazione in vitro dei circuiti essenziali nella tumorigenesi umana, e al tempo stesso fornisca indicazioni sui bersagli cruciali per lo sviluppo di terapie mirate, abbiamo recentemente generato un modello umano di trasformazione neoplastica. In questo modello la contemporanea espressione di 3 oncogeni, E1A, HARasV12 ed MDM2, causa conversione tumorale di fibroblasti primari umani. Questa combinazione si rivela oncogenica senza necessità di attivazione della telomerasi né di altri meccanismi di immortalizzazione (Seger et al., Cancer Cell 2002). Abbiamo quindi dimostrato che l'espressione ectopica dell'enzima telomerasi (hTERT) in queste cellule ne potenzia il fenotipo maligno, suggerendo quindi che l'immortalizzazione possa essere un elemento chiave nel processo di progressione neoplastica. Nel complesso i risultati ottenuti ci hanno portato ad ipotizzare un modello di trasformazione tri-step in cui ad una fase iniziale, francamente clonale, segue una fase di crisi conseguente alla deplezione dei telomeri causata dalla assenza di attività telomerasica. A questa fase di crisi può eventualmente far seguito una terza fase di ripresa della crescita neoplastica per attivazione spontanea di fenomeni di immortalizzazione. Questa terza fase, poiché coinvolgerebbe diversi cloni cellulari profondamente riarrangiati nel loro assetto cromosomico per fenomeni di deplezione telomerica, si configurerebbe come fase policlonale e giustificerebbe l'ampia eterogeneità mostrata da molti tumori solidi umani.

Stiamo ora valutando quali pathway attivati dai tre oncogeni Ras, E1A, ed MDM2 siano cruciali per l'innescamento della trasformazione neoplastica di cellule primarie umane. Risultati preliminari

suggeriscono che un ruolo chiave nel processo di trasformazione umana sia svolto dall'inattivazione funzionale di p53 e studi sono anche in corso per valutare il ruolo del pathway di pRB.

*b) Meccanismi molecolari e cellulari di resistenza all'apoptosi ed alla senescenza cellulare;*

La seconda linea di ricerca dell'Unità Operativa Meccanismi Molecolari della Progressione Neoplastica si focalizza sui meccanismi genetici che determinano resistenza all'apoptosi ed alla senescenza cellulare. L'apoptosi costituisce un meccanismo di morte cellulare programmata che viene attivato a livello organismico per la rimozione di popolazioni cellulari superflue, nocive o alterate. L'apoptosi rappresenta quindi un meccanismo essenziale nel controllo dell'omeostasi, e tramite morte cellulare programmata vengono normalmente eliminate dall'organismo le popolazioni cellulari in cui si siano verificati fenomeni di attivazione oncogenica spontanea. In alcuni casi, ad esempio nel caso dell'oncogene Ras, l'attivazione spontanea si traduce nell'innescamento di un fenomeno di arresto proliferativo permanente e quiescenza metabolica che ricorda la fase di esaurimento del potenziale replicativo cellulare ed è pertanto definito senescenza cellulare. L'abolizione di questi strumenti di sorveglianza cellulare (apoptosi/senescenza) rappresenta non solo uno degli eventi cruciali del processo neoplastico, ma costituisce anche un importante meccanismo di resistenza ai farmaci antitumorali. Mediante la tecnologia del phenotype screen nel sistema MaRX (Hannon et al., Science 1999), l'Unità di Meccanismi Molecolari della Progressione Neoplastica ha identificato una serie di nuovi geni che mostrano potenziale anti-apoptotico. Tra questi i geni Twist1 e Twist2 (Maestro et al., Genes Dev 1999). Twist è un fattore di trascrizione essenziale per lo sviluppo dei tessuti di origine mesodermica. Il nostro studio ha evidenziato che l'espressione ectopica di Twist1 e Twist2 conferisce resistenza all'apoptosi p53/ARF-mediata. Studi di espressione hanno evidenziato che Twist è accumulato in diversi tipi di sarcoma ma recentemente è stata riportata iperespressione di Twist1 anche nel carcinoma lobulare della mammella, ove correla con il potenziale metastatico. Quali fenomeni siano alla base di questa iperespressione non è ancora noto. Poco infatti si sa sui meccanismi di regolazione di Twist sia a livello genico che a livello proteico. Noi abbiamo identificato due nuovi meccanismi di regolazione post-trascrizionale di Twist: la degradazione ubiquitino-mediata ed il taglio da

parte delle caspasi. Questi meccanismi si configurano non solo come importanti fattori di regolazione del turnover di Twist durante lo sviluppo embrionale ma si candidano anche quali possibili bersagli di alterazione nel cancro umano (Demontis et al., sottomesso).

Studi di genetica funzionale suggeriscono inoltre che Twist eserciti il suo potere anti-apoptotico tramite l'interazione con un partner non ancora noto. Tramite la tecnologia del two-hybrid screen abbiamo isolato diversi interattori di twist e tra questi alcuni mediatori del signaling di Wnt/b-catenin il cui ruolo nella modulazione delle funzioni di Twist è in corso di accertamento.

Lo screen fenotipico condotto ha inoltre consentito l'isolamento, oltre che di Twist, di altri 2 geni con potenzialità di fattori anti-apoptotici, Fra-1 e Fra-2. Fra-1 e Fra-2 appartengono alla famiglia dei fattori di trascrizione AP1. Le proteine Fra condividono con le proteine fos l'organizzazione strutturale, ma sono privi di un evidente dominio di transattivazione. Ciò suggerisce che le proteine Fra fungano da inibitori del complesso AP1. Studi di iperespressione e di RNAi suggeriscono che p53 possa essere un importante bersaglio, sia diretto che indiretto, dell'azione anti-apoptotica di Fra-1 e Fra-2. Studi sono ora in corso per chiarire il ruolo di MEKK1 e JNK nella modulazione dell'attività protettiva di questi fattori.

In parallelo agli studi volti ad identificare mediatori del processo apoptotico abbiamo condotto un altro screen fenotipico questa volta indirizzato ad identificare mediatori del fenomeno di senescenza Ras-mediato. Lo screen, condotto in collaborazione con il Dr Konstantin Galaktionov del Baylor College di Huston (USA) ha portato all'identificazione di Seladin-1 (Wu et al., Nature 2004). Seladin-1 è una proteina dotata di attività

enzimatica cui alterazioni erano state associate a difetti del metabolismo del colesterolo ed alla sindrome di Alzheimer. Il nostro studio ha evidenziato come questa molecola sia anche coinvolta nella regolazione della risposta cellulare all'attivazione di oncogeni pro-senescenza come Ras e agli stress ossidativi conseguenti. Il meccanismo di azione di Seladin-1 in questo contesto sembra far perno, almeno in parte, su un'interferenza, sia diretta che indiretta, sul pathway di p53. Abbiamo infatti dimostrato che Seladin-1 lega sia p53 che MDM2 e che mediante questi legami Seladin-1 controlla il turnover di p53. Stiamo attualmente valutando nel dettaglio il ruolo di Seladin-1 nel processo di tumorigenesi umana.

#### *c) Alterazioni genetiche connesse con lo sviluppo e la progressione neoplastica.*

Gli studi condotti volti ad identificare nuovi geni o nuovi pathways coinvolti nella genesi e progressione tumorale vengono affiancati a studi di tipo traslazionale volti a vagliare la valenza diagnostico/prognostica delle molecole identificate. In quest'ottica sono in corso studi di immunoistochimica e di real time PCR per la valutazione dell'espressione di Twist1, Twist2, Fra-1, Fra-2 e Seladin-1 e di molecole relate in diversi tipi tumorali, con particolare riferimento ai sarcomi, carcinoma della prostata e tumori del capo e collo. A questi studi di espressione sono associati studi di analisi mutazionale sia della regione codificante che delle regioni regolatorie degli stessi geni. Questi studi sono condotti in collaborazione con le UO di Oncologia Medica, Radioterapia, Anatomia Patologica, il gruppo ORL, nonché con l'Istituto San Raffaele di Milano e l'Anatomia Patologica dell'Ospedale di Belluno.

#### **Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Caluseriu O, Di Gregorio C, Lucci-Cordisco E, Santarosa M, Trojan J, Brieger A, Benatti P, Pedroni M, Colibazzi T, Bellacosa A, Neri G, Ponz de Leon M, Viel A, Genuardi M. A founder MLH1 mutation in families from the districts of Modena and Reggio-Emilia in northern Italy with hereditary non-polyposis colorectal cancer associated with protein elongation and instability. *J Med Genet.* 41(3):e34 (2004). Linea di ricerca 1
2. De Re, V, Caggiari L, Talamini R, Crovatto M, De Vita S, Mazzaro C, Cannizzaro R, Dolcetti R, Boiocchi M. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and B-cell lymphoma patients show a different profile of major histocompatibility complex class II alleles. *Hum Immunol* 2004; 65(11):1397-1404. Linea di ricerca 1 e 4
3. Guidoboni M, Zancai P, Cariati R, Rizzo S, Dal Col J, Pavan A, Gloghini A, Spina M, Cuneo A, Pomponi F, Bononi A, Doglioni C, Maestro R, Carbone A, Boiocchi M, Dolcetti R. Retinoic acid inhibits the proliferative response induced by CD40 activation and interleukin-4 in mantle cell lymphoma. *Cancer Res.*, 2005, 65: 587-595. Linea di ricerca 1,4



4. Santarosa M and Ashworth A. Haploinsufficiency for tumour suppressor genes: when you don't need to go all the way. *BBA Reviews on Cancer*, 1654:105-122, 2004. Linea di ricerca 1
5. Wu C, Miloslavskaya I, Demontis S, Maestro R, Galaktionov K. Regulation of cellular response to oncogenic and oxidative stress by Seladin-1. *Nature*, 2004, 432: 640-645. Linea di ricerca 1

<p><b>UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE IMMUNOVIROLOGIA E BIOTERAPIE</b></p>
--

**Personale clinico-scientifico:**

Responsabile:	dr. R. Dolcetti
Dirigenti:	dr. M. Guidoboni
Contrattisti:	dr. ssa P. Zancai
Borsisti:	dr. ssa L. Caggiari, dr. ssa J. Dal Col dr. ssa A.M. Lettini dr. ssa D. Martorelli dr. A. Pavan dr. F. Sacchetti

**1. Relazione sull'attività svolta**

**1a. Articolazione e funzioni clinico-scientifiche**

L'attività clinico-scientifica dell'U.O. Semplice di Valenza Dipartimentale "Immunovirologia e Bioterapie" (B2) è principalmente incentrata sullo studio dell'eziopatogenesi e della biologia dei tumori correlati ad agenti infettivi e si prefigge come obiettivo finale il disegno ed il trasferimento nella pratica clinica di nuove strategie di bio- ed immunoterapia per tali neoplasie. Tale attività si inserisce nell'ambito delle linee di ricerca istituzionali 4 e 6. Le principali aree di interesse sono le seguenti:

- Ruolo eziopatogenetico di agenti infettivi e delle risposte immuni dell'ospite nello sviluppo di neoplasie umane con particolare riferimento ai disordini linfoproliferativi e al carcinoma indifferenziato del rinofaringe.

- Sviluppo di terapie immunologiche innovative per neoplasie virus-correlate.
- Identificazione e caratterizzazione di agenti biologici ad attività antiproliferativa e pro-apoptotica nei confronti di disordini linfoproliferativi a cellule B.

Personale dell'U.O. (Dr. R. Dolcetti) è inoltre attivamente coinvolto nelle attività del Gruppo di Diagnostica Preventiva e Counselling Genetico, ed in particolare per quanto concerne l'attività ambulatoriale di consulenza genetica oncologica offerta a famiglie con carcinoma della mammella e/o dell'ovaio a base ereditaria, neoplasie endocrine multiple di tipo 2 e carcinoma midollare della tiroide di tipo familiare.

**1c. Attività clinico-scientifica per il 2004**

L'attività di ricerca nel 2004 è stata focalizzata sulle seguenti tematiche:

- **Definizione dell'origine e del possibile significato biologico di mutanti per delezione del gene di EBV LMP-1 nel linfoma di Hodgkin HIV-correlato.** Nel corso del 2004 è stato completato uno studio che ha dimostrato come la prevalenza di mutanti per delezione del gene LMP-1 di EBV in biopsie di linfoma di Hodgkin HIV-correlato (HIV-HL) sia significativamente più elevata rispetto a quella riscontrata in linfadenopatie reattive HIV-correlate. Ciò sembra escludere che l'elevata frequenza di delezioni di LMP-1 riscontrata nei casi di HIV-HL rifletta meramente la distribuzione di tali varianti virali nella popolazione italiana. Inoltre, lo studio di tessuti non neoplastici ha evidenziato come mutanti per delezione di LMP-1 non rappresentino la variante virale preponderante che infetta tali pazienti. E' stato infine possibile dimostrare che, in due casi, la variante deleta coesisteva con una non-deleta nella stessa cellula di

Reed-Sternberg isolata per microdissezione. Questi risultati indicano che l'elevata prevalenza di delezioni di LMP-1 osservata nei pazienti con HIV-HL può essere almeno in parte ricondotta alla possibile derivazione *in vivo* di tali mutanti per delezione da ceppi di EBV con LMP-1 non deleto.

**Immunoterapia delle linfoproliferazioni HCV-correlate mediante vaccinazione con immunoglobuline ricombinanti clonotipiche.** Durante il 2004 sono state caratterizzate le risposte immuni indotte in vitro in donatori sani da Ig clonotipiche ricombinanti preferenzialmente espresse da linfoproliferazioni HCV-correlate (collaborazione con OS1). I risultati ottenuti indicano come tali Ig clonotipiche siano altamente immunogeniche e capaci di evocare risposte citotossiche specifiche Classe I-ristrette e pertanto rilevanti ai fini di una loro applicazione clinica per scopi vaccinali. Tali risposte si sono osservate anche nei confronti di target autologhi pulsati con Vk clonotipiche della stessa famiglia ma derivate da pazienti diversi. Questi risultati forniscono il razionale per il disegno e l'attivazione di un trial clinico di fase I/II per pazienti con linfomi HCV correlati a basso grado di malignità, basato sulla vaccinazione con Ig clonotipiche ricombinanti preferenzialmente espresse da tali linfomi. In parallelo sono stati messi a punto di sistemi di monitoraggio immunologico da applicarsi ai pazienti arruolati: immunofenotipizzazione funzionale multiparametrica dei linfociti T (CD3, CD4, CD8, CD45RA e CCR7) e delle cellule dendritiche circolanti (MDC1, MDC2, PDC); cytokine secretion assay e ELISPOT. Sono stati identificati, mediante algoritmi predittivi, possibili epitopi per linfociti T citotossici presentati dai più comuni alleli HLA di Classe I che verranno successivamente studiati per le loro proprietà di legare molecole HLA ricombinanti e validati per l'immunogenicità in vitro. In collaborazione con OS1 e la Ditta Areta International sono stati attivati ed implementati i processi necessari alla produzione "clinical-grade" di Ig clonotipiche ricombinanti derivate da linfomi HCV-correlati. Ciò al fine di ottenere le necessarie autorizzazioni per l'avvio della sperimentazione clinica (in collaborazione con l'U.O. Oncologia Medica A).

- **Effetti biologici dell'acido retinoico nel linfoma a cellule mantellari (MCL).** Utilizzando sia colture primarie che linee stabilizzate è stato dimostrato che l'acido retinoico inibisce significativamente la proliferazione di cellule di MCL. Ciò è in gran parte dovuto all'incremento dell'espressione dell'inibitore p27<sup>Kip-1</sup> indotto da RA e conseguenza di una ridotta ubiquitinazione e degradazione della proteina da parte del proteasoma. Tali effetti sono mediati dall'azione coordinata di RAR $\alpha$  e RXR. L'acido retinoico si è inoltre dimostrato in grado di inibire anche lo stimolo proliferativo indotto da CD40L  $\pm$  IL-4. Tali stimoli alla crescita cellulare sono verosimilmente presenti anche in vivo, come documentato dalla infiltrazione di biopsie di MCL da parte di linfociti CD40L+. Questi risultati nel loro complesso forniscono il razionale per ulteriori studi tesi a verificare la possibile efficacia di schemi comprendenti l'acido retinoico per la terapia del MCL.

- **Associazione tra Chlamydia psittaci e linfomi degli annessi oculari**

Nel corso del 2004 è stato completato uno studio finalizzato a stabilire la possibile associazione tra infezione da Chlamydiae e linfomi degli annessi oculari. Queste neoplasie comprendono prevalentemente forme a basso grado di aggressività della zona marginale tipo MALT, del tutto simili a quelli che vengono riscontrati nello stomaco in associazione con la gastrite follicolare da Helicobacter pylori. In particolare, anche questi linfomi sono caratterizzati dalla presenza di mutazioni somatiche a livello dei geni delle immunoglobuline, suggerendo il possibile ruolo patogenetico di una stimolazione cronica da parte di un antigene ancora ignoto. In collaborazione con l'Istituto Scientifico San Raffaele è stato condotto uno studio teso a caratterizzare il ruolo di alcune specie di Chlamydiae nello sviluppo di questi linfomi. Utilizzando una tecnica di multiplex PCR, è stato riscontrato il DNA di C. psittaci in 32 dei 40 casi analizzati (80%). Nessuno di questi casi di linfoma è risultato positivo per C. trachomatis e C. pneumoniae. La specificità del prodotto di amplificazione è stata verificata mediante sequenziamento in 13 casi. Inoltre, nessuno dei 20 campioni biotici di tessuto orbitario non-neoplastico è risultato positivo per il DNA delle 3 specie di Chlamydia studiate, mentre è stato riscontrato il DNA di C. psittaci soltanto in

3/26 (12%) linfadenopatie reattive ( $p < 0.001$ ). Analisi immunoistochimiche condotte utilizzando anticorpi specifici per il lipopolisaccaride di *Chlamydia* hanno dimostrato la presenza del microrganismo in cellule monocito-macrofagiche infiltranti le lesioni neoplastiche. Un altro aspetto importante emerso da questo studio, riguarda il riscontro del materiale genetico della *C. psittaci* nelle cellule del sangue periferico del 43% dei pazienti affetti da linfoma (9/21). La metà di questi casi aveva una infezione disseminata di questo microrganismo al momento della diagnosi del linfoma, mentre, sorprendentemente, il 20% dei casi mostrava ancora la persistenza di questo microrganismo nelle cellule del sangue periferico 5 anni dopo la diagnosi di linfoma. Questa osservazione conferma la tendenza della *C. psittaci* a sviluppare infezioni persistenti che possono determinare la stimolazione antigenica cronica necessaria per lo sviluppo del linfoma e dimostra inoltre che, in alcuni casi, l'eliminazione di questo microrganismo da parte del sistema immunitario può essere estremamente difficoltosa. Questo è il primo studio che suggerisce un'associazione fra *C. psittaci* e linfomi non Hodgkin ed è anche la prima volta che questo microrganismo viene riscontrato nel sangue periferico di esseri umani. Infine, l'associazione fra infezione persistente da *C. psittaci* e lo sviluppo di linfomi degli annessi oculari fornisce il razionale per una nuova strategia terapeutica di questi tumori, basata sull'utilizzo di antibiotici in grado di eradicare l'infezione.

#### **1d. Risultati più rilevanti dal punto di vista conoscitivo e clinico-applicativo ottenuti nel 2004**

- Le evidenze ottenute dall'analisi delle variazioni di sequenza del gene LMP-1 in pazienti con linfoma di Hodgkin HIV-correlato suggeriscono come mutanti per delezione di LMP-1 possano originarsi anche all'interno delle cellule tumorali in assenza di attiva replicazione virale, evenienza mai precedentemente descritta. Queste osservazioni, unitamente alla stretta associazione tra delezioni di LMP-1 e linfoma di Hodgkin HIV-correlato, sembrano suggerire che i meccanismi alla base della formazione di tali mutanti per delezione
- potrebbero essere coinvolti nella complessa patogenesi di questa neoplasia.
- La dimostrazione che proteine Ig clonotipiche ricombinanti derivati da linfomi HCV-correlati sono in grado di evocare risposte citotossiche specifiche in donatori sani costituisce un risultato di potenziale rilevanza applicativa nell'ottica di utilizzare tali proteine in schemi di vaccinoterapia. La dimostrazione che un limitato numero di proteine Ig ricombinanti può indurre risposte immuni antitumorale in un ampio numero di pazienti con linfoproliferazioni HCV-correlate supporta la fattibilità di approcci di immunoterapia basati sull'utilizzo di tali proteine, in quanto sarebbero evitate le laboriose procedure di clonaggio ed espressione del recettore Ig per ciascun paziente come effettuato in trials clinici di immunoterapia per altri tipi di linfoma. Ciò ha stimolato la formulazione di un progetto multidisciplinare teso a completare la caratterizzazione delle risposte immuni indotte da tali Ig clonotipiche ricombinanti e a disegnare e attivare un trial clinico di fase I/II per il trattamento di pazienti affetti da tali linfoproliferazioni, basato sulla vaccinazione con Ig clonotipiche ricombinanti. Tale progetto, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2003, prevede, tra l'altro, la messa a punto e validazione di sistemi di valutazione delle risposte immuni nei confronti delle Ig clonotipiche ricombinanti finalizzati ad un ottimale monitoraggio di tali risposte in pazienti vaccinati con tali proteine quali antigeni tumore-specifici.
- La dimostrazione che nel MCL l'acido retinoico è in grado di inibire sia la proliferazione basale che quella indotta da stimoli microambientali quali CD40L ± IL-4 fornisce il razionale per ulteriori studi tesi a verificare la possibile efficacia di schemi comprendenti l'acido retinoico per la terapia del MCL.
- La dimostrazione di una stretta associazione tra linfomi degli annessi oculari e infezione da *C. psittaci* sembrano in grado di influenzare in maniera radicale l'approccio terapeutico a queste neoplasie. Infatti, in analogia a quanto dimostrato per i linfomi gastrici associati all'infezione da *Helicobacter pylori*, una

terapia basata sulla somministrazione di antibiotici specifici per la *C. psittaci* potrebbe risultare efficace per controllare i linfomi degli annessi oculari. E' attualmente in corso di uno studio clinico pilota condotto in collaborazione con l'Istituto San Raffaele di Milano teso a verificare se l'eradicazione del microorganismo con terapia antibiotica specifica sia in grado di indurre risposte cliniche obiettive in questi pazienti.

#### **1e. Progettualità specifica dell'U.O.**

- Lo studio relativo al ruolo delle Chlamydie nella patogenesi dei linfomi umani proseguirà con la definizione della prevalenza dell'infezione da *Chlamydia sp.* (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae* and *C. psittaci*) in un'ampia serie di disordini linfoproliferativi sia B che T cellulari rappresentativi dei diversi isotipi e delle sedi di presentazione. Verrà inoltre effettuata un'approfondita caratterizzazione molecolare della *C. psittaci* associata ai linfomi degli annessi oculari al fine di identificare possibili ceppi batterici varianti specificamente associati a tali disordini. Ciò potrà consentire lo sviluppo di reagenti di possibile valore diagnostico. Verrà infine completato lo studio clinico pilota teso a verificare l'efficacia clinica di antibiotici in grado di eradicare l'infezione da *C. psittaci* in pazienti con linfomi degli annessi oculari.
- Il progetto immunoterapia delle linfoproliferazioni HCV-correlate proseguirà con il disegno di un trial clinico di fase I/II basato sulla vaccinazione mediante Ig clonotipiche ricombinanti. Di concerto con le altre U.O. coinvolte saranno inoltre attivati i processi tesi ad ottenere le previste autorizzazioni per l'avvio della sperimentazione clinica. Gli studi *in vitro* proseguiranno con la caratterizzazione dei peptidi derivati da tali Ig per quanto concerne le loro proprietà di legare molecole HLA ricombinanti e la loro immunogenicità *in vitro*. Al fine di definire la variabilità interpaziente delle Ig clonotipiche di linfomi HCV-associati verrà allestito un database comprendente le sequenze VH e VK finora ottenute e i dati di genotipizzazione HLA di Classe I ad alta risoluzione dei casi disponibili.
- Gli studi relativi alle neoplasie EBV-correlate proseguiranno con l'analisi delle variazioni di sequenza di LMP-2 eseguita sul DNA purificato da cellule di carcinoma nasofaringeo ottenute per microdissezione. Particolare attenzione sarà rivolta alle regioni comprendenti gli epitopi immunogenici per linfociti T citotossici LMP-2 specifici. I risultati ottenuti saranno valutati in rapporto all'espressione di tali proteine virali da parte delle cellule neoplastiche ed analizzati in relazione all'aplotipo HLA di Classe I dei vari pazienti. Verrà inoltre completata la tipizzazione di un ampio numero di pazienti con carcinoma nasofaringeo indifferenziato per quanto concerne gli alleli HLA di Classe I e II con l'intento di definire il possibile ruolo di fattori genetici predisponenti lo sviluppo di tali tumori nella popolazione italiana.
- Verranno caratterizzati i signaling cellulari attivi costitutivamente o modulati dal microambiente in neoplasie ematologiche di difficile controllo clinico da parte delle terapie convenzionali (linfomi follicolari, a cellule mantellari, diffusi a grandi cellule, di Burkitt, ecc). In particolare, utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* che colture primarie, verrà analizzato il ruolo di tali signalings nel mediare la resistenza ai farmaci antitumorali e agli effettori immuni, al fine di identificare nuovi bersagli per terapie sempre più individualizzate. Verrà inoltre valutata la possibilità che trattamenti non direttamente citotossici (retinoidi, interferoni, ecc.) possano modulare la resistenza all'apoptosi indotta da trattamenti con farmaci antitumorali o da effettori immuni. Ciò con l'obiettivo finale di proporre strategie di immunoterapia ottimizzate grazie all'utilizzo di composti in grado di sensibilizzare le cellule tumorali all'apoptosi indotta da effettori immuni.

#### **1f. Contributo progettuale dell'U.O. all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto per il 2004**

La progettualità dell'U.O. si inserisce nelle linee di ricerca 4 e 6 dell'Istituto e si basa sia su contributi originali che sull'attività integrata e sinergica con altre U.O. intramurali ed extramurali. In particolare, per quanto concerne la linea 4, l'U.O. continuerà ad approfondire le conoscenze relative agli

effetti di vari retinoidi sulle linfoproliferazioni a cellule B e attiverà studi tesi a definire i meccanismi responsabili della resistenza all'apoptosi indotta da effettori immuni. Ciò con l'obiettivo finale di formulare nuovi schemi di terapia da attuarsi in Istituto di concerto con l'U.O. di Oncologia Medica A. Per quanto attiene alle neoplasie associate ad agenti infettivi, (linea 6), il progressivo approfondimento delle potenzialità terapeutiche delle proteine Ig clonotipiche ricombinanti dei linfomi HCV+ vedrà l'U.O. potenziare sia le interazioni intradipartimentali (OS1) che quelle con U.O. di altri Dipartimenti, quali l'Oncologia Medica A, l'Immunotrasfusionale, l'Anatomia Patologica e il Nucleo di Ricerca Clinica e Laboratoristica in Ematologia. Inoltre, nell'ambito del progetto afferente alla

Ricerca Finalizzata 2003, l'U.O. avrà modo di sviluppare interazioni di valenza applicativa con la Ditta Areta International, finalizzate all'ottenimento di Ig clonotipiche ricombinanti "clinical-grade" per l'attivazione di trial clinici di immunoterapia in Istituto. Infine, il prosieguo della caratterizzazione genotipica (HLA), virologica (variazioni di sequenza di LMP-1/2) ed immunologica (meccanismi di "immunoescape") del carcinoma indifferenziato del nasofaringe (linea 6) sarà effettuato grazie alle sempre maggiori sinergie con le U.O. afferenti al Gruppo Neoplasie ORL, l'U.O. di Anatomia Patologica e l'U.O. di Microbiologia.

#### **Publicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

2. Ferreri AJM, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, Caggiari L, Lettini AA, Dal Cin E, Ieri R, Freschi M, Villa E, Boiocchi M, Dolcetti R. Evidence for association between chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8):586-594.  
I.F.: 13.844
3. Martini F, Dolcetti R, Ferreri AJM, Ponzoni M, Fumagalli L, Reni M, Terreni MR, Mariuzzi L, Tognon M. No association between polyomaviruses and primary central nervous system lymphomas of HIV-sero-negative and HIV-positive patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(11):1819-1820.  
I.F.: 04.720
4. Zancai P, Cariati R, Quaia M, Guidoboni M, Rizzo S, Boiocchi M, Dolcetti R. Retinoic acid inhibits IL-6-dependent but not constitutive STAT3 activation in Epstein-Barr virus (EBV)-immortalized B lymphocytes. *Int J Oncol* 2004; 25(2):345-355.  
I.F.: 02.536
5. Guidoboni M, Ponzoni M, Caggiari L, Vago L, De Re V, Gloghini A, Zancai P, Carbone A, Boiocchi M, Dolcetti R. Latent membrane protein-1 deletion mutants accumulated in Reed-Sternberg cells of HIV-related Hodgkin's lymphoma. *J Virol*, in press.  
I.F.: 05.225
6. Zancai P, Dal Col J, Guidoboni M, Piccinin S, Guidoboni M, Rizzo S, Cariati R, Giannini F, Rizzo S, Boiocchi M, Maestro R, Dolcetti R. Retinoic acid stabilizes p27<sup>kip1</sup> in EBV-immortalized lymphoblastoid B cell lines through enhanced proteasome-dependent degradation of the p45<sup>Skp2</sup> and Cks1 proteins. *Oncogene*, in press.  
I.F.: 06.495

**UNITÀ OPERATIVA  
SEMPLICE DIPARTIMENTALE  
FARMACOLOGIA  
SPERIMENTALE E CLINICA**

**Personale clinico-scientifico:**

Responsabile: dr. G. Toffoli  
 Dirigenti: dr. G. Corona  
 Borsisti: dr.ssa E. Cecchin  
 dr.ssa P. Biason  
 dr.ssa S. Masier  
 dr. G. Cattarossi

L'attività di ricerca dell'UOS di Farmacologia Sperimentale e Clinica ha come obiettivo primario il miglioramento della qualità e dell'efficacia di terapie farmacologiche antitumorali mediante individuazione di parametri biochimico molecolari su cui basare l'ottimizzazione del trattamento farmacologico. In particolare lo studio riguarda determinanti farmacogenetici/genomici di tossicità e risposta a farmaci antitumorali impiegati in terapie standard o innovative, cioè l'analisi di variabilità genetica costitutive dell'individuo, potenzialmente in grado di modulare l'espressione e la funzionalità di geni coinvolti nell'azione dei farmaci. Lo studio dei polimorfismi genetici (varianti genetiche presenti in percentuale rilevante

L'attività clinico scientifica nel 2004 ha riguardato il monitoraggio farmacogenetico di pazienti con neoplasie coloretali in terapia con il regime di associazione fra 5-fluorouracile/leucovorina ed irinotecano (regime FOLFIRI) o oxaliplatino (FOLFOX). Lo studio coinvolge le oncologie mediche C, B ed A del CRO, numerosi centri oncologici del Nord Est ed Industrie farmaceutiche multinazionali.

In collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna e con l'UO di oncologia Medica B del CRO è in corso uno studio di farmacogenetica in pazienti con sarcomi delle parti molli ed osteosarcomi. In collaborazione con l'UO di radioterapia del CRO di Aviano è in corso uno studio volto a determinare variabili genetiche individuali coinvolte nell'azione di trattamenti radiochemioterapici nel carcinoma della prostata, della mammella e del retto. In collaborazione con l'UO di cardiologia del CRO è in corso uno studio volto a definire determinanti farmacogenetici di cardiotoxicità indotta da farmaci antitumorali. In collaborazione con l'Unità Operativa di Medicina

della popolazione) a carico di geni implicati nel trasporto transmembrana, nel metabolismo e nell'interazione con il target intracellulare dei farmaci rappresenta una potenziale innovativa strategia per la personalizzazione della terapia farmacologica. Lo studio sui polimorfismi genetici è stato anche integrato dall'analisi farmacocinetica volta a definire correlazioni geno/fenotipiche.

L'attività dell'UOS di Farmacologia Sperimentale e Clinica è stata svolta nell'ambito delle linee di ricerca Istituzionale "Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi, studi di farmacologia clinica e sperimentale" e della linea "Epidemiologia, nuove strategie diagnostiche e terapeutiche nei tumori associati ad agenti infettivi". L'attività è stata condotta in collaborazione con altre divisioni del CRO, con varie Aziende Ospedaliere del territorio e con organismi Nazionali ed Internazionali. Per l'attività di ricerca L'UOS si avvale di tecnologie per la Biologia Molecolare quali termociclatori per PCR, sequenziatori automatici sistemi robotizzati per liquid handling, lettore ottico di piastre a 96 pozzetti, strumentazione per real-time PCR, strumentazione per genotipizzazione automatica, dHPLC, ecc. Per il monitoraggio biochimico farmacocinetico vengono impiegati strumenti per high performance liquid chromatography (HPLC), MALDI-TOF MS, apparati per elettroforesi bi-dimensionale; è prevista l'acquisizione di uno strumento HPLC-MS a triplo-quadrupolo.

Nucleare del CRO è in corso uno studio volto a definire il ruolo di variabili farmacogenetiche sulla distribuzione nel paziente di traccianti radioattivi (SESTAMIBI). In pazienti con carcinoma dell'ovaio in terapia con derivati del platino e taxani è in corso uno studio di farmacogenetica in collaborazione con UOS di ginecologia oncologica e con L'UO di oncologia Medica C del CRO. Con L'UO di anestesia e rianimazione del CRO è in corso di valutazione l'effetto di determinanti genetici sulla trombosi da catetere venoso centrale posizionato in corso di chemioterapia. Gli studi di farmacogenetica riguardano anche pazienti con infezione da HIV associata a tumore. In questi pazienti viene valutato il ruolo dei determinanti genetici sull'azione farmacologica degli antiretrovirali. Gli studi di farmacogenetica hanno permesso di accertare peculiari profili genetici del paziente in grado di influenzare il metabolismo e l'effetto farmacodinamico della terapia farmacologica (tossicità e risposta delle cellule tumorali). In particolare sono stati definiti specifici genotipi (UGT1A1\*28, UGT1A1-3156G>A, 3279G>T e

UGT1A7\*3) in grado di modulare il metabolismo dell'irinotecano ed il suo l'effetto farmacodinamico e di definire specifici genotipi per gli effetti farmacodinamici dei derivati del platino (GST-P1-313G>A, GST-M1 e -T1-genotipo nullo, XRCC1-28152G>A, XPD-Asp312Asn, ERCC1-8092C>A) impiegati nelle neoplasie dell'ovaio. Il confronto fra prevalenza di varianti farmacogenetiche in soggetti con neoplasia rispetto a soggetti normali hanno evidenziato un possibile ruolo nell'insorgenza di specifiche forme neoplastiche: in particolare i polimorfismi dei geni XRCC1 (28152G>A) e GSTM1 (genotipo nullo) nel carcinoma dell'ovaio, dei geni APE1 (2197 T>G), hMSH2 (GIVS12-6T>C) ed XPD (Asp312Asn) nel carcinoma prostatico, dei geni XPD (35931 A>C), ERCC1 (8092C>A) ed XRCC3 (18067C>T) per quanto riguarda i sarcomi dei tessuti molli e dei geni XRCC1 (28152G>A), XPD (Asp312Asn), MRP2 (-24C>T e 1249G>A) e MTHFR (677C>T) per gli osteosarcomi.

La progettualità dell'attività di ricerca per il 2005 è rivolta allo sviluppo e alla continuazione degli studi di farmacogenetica attualmente in corso e allo sviluppo di trial clinici di fase I-II per la definizione del dosaggio del farmaco in base a specifici determinanti farmacogenetici. Lo studio riguarderà pazienti con carcinoma coloretale in terapia con il regime di associazione irinotecano, 5-fluorouracile e leucovorina (FOLFIRI). L'attività è anche rivolta al supporto agli studi di l'utilizzo del therapeutic drug monitoring (TDM) nel contesto della terapia HAART in pazienti con AIDS. In questo approccio verranno considerati gli inibitori delle proteasi (lopinavir-ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir) gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (efavirenz, delavirdina) e i nuovi inibitori della fusione (Enfuvirtide). Attraverso lo studio delle correlazioni farmacocinetiche -farmacodinamiche che emergeranno da questi studi sarà possibile

fase I-II presso le UO di Oncologia del CRO mediante monitoraggio farmacocinetico, biochimico e molecolare della terapia (studio di fase I in pazienti con neoplasia gastrica in terapia di associazione con irinotecano e taxotere e pazienti con neoplasie dell'ovaio in terapia con pemetrexate). L'attività di ricerca è anche rivolta ad individuare interazioni farmacocinetiche fra agenti antiretrovirali e farmaci antitumorali. Lo studio riguarda l'effetto di inibitori delle proteasi (indinavir, lopinavir, ritonavir, ecc.) o di nuovi agenti antiretrovirali (Enfuvirtide) sulla farmacocinetica di agenti antitumorali (irinotecano, taxani, antracicline) usati nella terapia di forme neoplastiche HIV-correlate (linfomi NHD, sarcoma di Kaposi, altre forme tumorali). Lo studio di determinanti farmacogenetici coinvolti in vie metaboliche comuni agli antiretrovirali ed agli agenti antitumorali come il citocromo P450 o nel loro trasporto intracellulare (MDR1) dovrà chiarire l'effetto di questi determinanti sulla loro farmacocinetica e sul risultato farmacodinamico (tossicità e risposta) del trattamento di associazione. Questo contribuirà a meglio individuare i pazienti che in base a specifiche caratteristiche genetiche potranno trovare un effettivo beneficio dalla terapia di combinazione. Nel contesto dell'ottimizzazione della terapia antiretrovirale l'UOS di farmacologia sperimentale e clinica in collaborazione con il dipartimento di oncologia medica A sta attivando degli studi di farmacologia clinica per validare stabilire l'effettivo ruolo del TDM quale utile strategia clinica per l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale in pazienti con AIDS.

---

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Cecchin, E., Russo, A., Corona, G., Campagnutta, E., Martella, L., Boiocchi, M., and Toffoli, G. UGT1A1\*28 polymorphism in ovarian cancer patients. *Oncol.Rep.*, 12: 457-462, 2004.
2. Toffoli, G., Corona, G., Basso, B., and Boiocchi, M. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide. *Clin.Pharmacokinet.*, 43: 441-466, 2004.
3. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U, Vaccher E. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 15: 1805-1809, 2004.
4. Toffoli G, Cecchin E. Pharmacogenomics and stomach cancer. *Pharmacogenomics.* 5:627-41, 2004.
5. Corona G. and Toffoli G. High Throughput Screening of Genetic Polymorphisms by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.* 7: 707-725, 2004



## ONCOLOGIA SPERIMENTALE 2

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. A. Colombatti
Dirigente Biologo:	dr. G. Baldassarre, dr. R. Doliana, dr.ssa P. Spessotto
Contrattisti e Borsisti:	dr.ssa S. Bot, dr.ssa S. Cattaruzza, dr.ssa M. Cervi, Sig.ra E. De Lorenzo, dr.ssa F. Merlo, dr. M. Mongiat, dr.ssa S. Russo, dr.ssa M. Schiappacassi
Dottorandi Università:	dr.ssa C. Danussi, dr. F. Doro, dr.ssa M. Scapolan
Convenzionati:	prof. R. Perri

La Divisione di Oncologia Sperimentale 2 svolge programmi di ricerca di base ed applicata. I settori nei quali la Divisione è articolata sono i seguenti:

1) **Biologia e patologia cellulare e molecolare:** studio dei fenomeni di migrazione cellulare, della struttura e dei meccanismi con cui i componenti della matrice extracellulare (ECM) ed i recettori di membrana interagiscono. Lo scopo è di ottenere informazioni di base che servano a chiarire fenomeni di migrazione delle cellule neoplastiche, la formazione di metastasi e lo sviluppo dei neovasi.

2) **Modelli neoplastici e preneoplastici umani:** lo scopo è di identificare marcatori di proliferazione, malignità e di comportamento biologico con valenza diagnostico-prognostica, focalizzando la nostra attenzione in particolare sui sarcomi.

3) **Tecnologie cellulari ed applicazioni innovative:** valutazione dell'applicabilità di approcci tecnologici che misurano vari aspetti del comportamento biologico delle cellule neoplastiche con lo scopo di utilizzare le informazioni ricavate in senso prognostico.

#### Identificazione e funzione di molecole della ECM : EMILINs (Linea 2).

Le EMILINs sono una famiglia di proteine multimodulari presenti nella matrice extracellulare (ECM). EMILIN1 è associato alla fibra elastica e

sembra esplicare una funzione chiave nel processo di organizzazione di questa complessa struttura, almeno a livello dei grossi vasi, come suggerito da alterazioni della parete dell'aorta nel modello murino KO per questa proteina. La caratteristica struttura multimodulare di EMILIN1 si ritrova anche in due proteine particolarmente o esclusivamente espresse in tutti gli endoteli vasali sanguigni, multimerin1 e multimerin2 (Endoglyx) e in un quarto componente, EMILIN2, che, come suggerito da esperimenti di microarray, sembra avere un'espressione preferenziale negli endoteli dei vasi linfatici.

In precedenza è stato generato in collaborazione con un gruppo di ricerca dell'Università di Padova un modello murino nel quale il gene per EMILIN-1 risulta inattivato. Studi iniziali hanno evidenziato che la mancanza del prodotto genico EMILIN-1 non produce grossolane alterazioni fenotipiche, forse a causa di fenomeni compensativi dovuti ad altri membri della famiglia delle EMILINs, ma, ad una indagine più approfondita sono emerse alterazioni della parete aortica e disfunzioni pressorie che possono fare pensare ad un ruolo importante di questa proteina nella formazione e/o mantenimento della parete vasale. A rafforzare questi dati, si è ottenuta evidenza mediante screening con metodica two hybrid che il peptide natriuretico atriale (ANP), che svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa si lega selettivamente al dominio gC1q di EMILIN1 e MM2.

#### Analisi di topi knock-out per le EMILINs

Per potere studiare le funzioni specifiche ed individuare eventuali ridondanze funzionali tra i componenti la famiglia, abbiamo generato in collaborazione con il gruppo del Prof. Bonaldo dell'Università di Padova i topi KO per EMILIN2 e Multimerin2. Un modello naturale di KO per multimerin1 è inoltre disponibile. Sono stati quindi generati tutti i modelli KO per i componenti la famiglia, e sarà possibile ottenere con facilità per incrocio le combinazioni delle varie ablazioni geniche. Tutti i modelli KO per i singoli geni sono vitali, fertili e non presentano grossolane alterazioni fenotipiche, dovrà quindi da un lato essere condotto uno studio approfondito dei vari organi e tessuti per individuare eventuali alterazioni correlabili all'assenza del gene in esame, e dall'altra procedere ad incroci atti ad ottenere doppi o tripli KO. La nostra attenzione sarà inizialmente rivolta al sistema vasale sanguigno e linfatico dove si procederà ad analizzare, anche mediante studi di proteomica di espressione di recente acquisizione le conseguenze in vivo della mancanza di EMILIN2 e multimerin2 ed il contributo rispettivo di EMILIN1 e ANP, ed eventualmente di multimerin2, nel determinare da un lato le lesioni a carico delle cellule endoteliali, del sottoendotelio e le conseguenze sul regime pressorio nei topi KO. Nell'ottica di preparare reagenti anticorpali specifici sono state prodotte in vitro in sistemi eucariotici e purificate quantità adeguate di EMILIN2 e multimerin2 murine che, utilizzate quali antigeni nel ratto hanno portato all'isolamento di una serie di cloni potenzialmente in grado di produrre anticorpi diretti contro le molecole in studio.

#### Studio delle funzione dell'integrina $\alpha 5 \beta 1$ , il recettore per EMILIN1

L'integrina  $\alpha 5 \beta 1$  è considerata un'integrina propria delle cellule emopoietiche. Utilizzando come ligando EMILIN1 ma soprattutto il dominio gC1q-1 abbiamo dimostrato che numerosi tipi di cellule di origine mesenchimale, ed in particolare cellule derivate da sarcomi, esprimono livelli di integrina  $\alpha 5 \beta 1$  variabili ma che consentono loro di aderire e migrare in modo molto efficace verso questo ligando. Evidenze preliminari indicano non solo che le vie di segnalazione attivate dall'ingaggio di questa integrina differiscono tra cellule emopoietiche e non emopoietiche, ma anche che vi possa essere un diverso utilizzo di vie segnalatorie downstream a seconda se nelle cellule di origine mesenchimale siano ingaggiate le integrine  $\alpha 5 \beta 1$  o

$\alpha 4 \beta 1$  soprattutto per quanto attiene al ruolo di JNK. Questo mediatore è infatti generalmente considerato un attivatore della migrazione in cellule che migrano utilizzando  $\alpha 5 \beta 1$ . Nel caso in cui cellule di origine mesenchimale utilizzino  $\alpha 4 \beta 1$  la funzione di JNK sembra essere di inibire la migrazione.

#### Studio del promotore di EMILIN2

Per l'analisi *in vivo* della regolazione del gene di EMILIN2 murina è stata messa a punto la complessa tecnologia e acquisita l'expertise per la produzione e la manipolazione di modelli murini ottenuti per transgenesi. Esperimenti di transgenesi con vari costrutti recanti regioni promotoriali del gene di EMILIN2 murina fusi al gene reporter beta-galattosidasi permetteranno di analizzare in vivo la regolazione del gene in studio. La tecnologia acquisita sarà inoltre utile come base di partenza per la produzione di altri modelli transgenici.

#### Studio della funzione di EMILIN2

Studi preliminari hanno indicato come la presenza nel supernatante cellulare, ma anche in cellule trasfettate stabilmente con EMILIN2 della proteina determini una consistente diminuzione del numero di cellule rispetto ai controlli. L'espressione delle principali proteine legate al ciclo cellulare non è risultata modificata dalla presenza di EMILIN2. Invece, si è notato un aumento rilevante del grado di apoptosi cellulare determinato dall'attivazione della via estrinseca con processamento di caspasi 10 ma non della caspasi 9. Speculiamo che la funzione di EMILIN2, che presenta una espressione peculiare anche in alcuni distretti vascolari e linfatici, evidenziata in vitro possa anche spiegare la diminuita crescita in vivo di tumori che esprimono alti livelli di EMILIN2 e trapiantati nel topo nudo.

#### Funzione di macromolecole della superficie cellulare e di nuovi geni identificati in saromi polimorfi (Linea 2)

Questi studi sono centrati sull'analisi del ruolo del proteoglicano transmembranico NG2/MSCP (Melanoma Cell Surface Proteoglycan). L'NG2 media l'interazione delle cellule con alcuni specifici componenti della ECM, con particolare predilezione per il collagene di tipo VI. L'interazione del proteoglicano con questa molecola conferisce alla cellula stimoli di sopravvivenza (in assenza di fattori solubili) e pertanto sembra innescare cascate di segnalazione intracellulare. Un primo screening dei componenti fosforilati in seguito a tale interazione e la concomitante abrogazione della

funzionalità della principale classe integrinica ha evidenziato precisi pattern di attivazione di una serie di componenti citoplasmatici che regolano la dinamica del citoscheletro. L'abilità dell'NG2 di contrastare l'apoptosi causata da deprivazione di fattori di crescita o indotta da sostanze farmacologiche ci ha indotto ad ipotizzare che la sua sovraespressione in cellule leucemiche potesse conferire resistenza farmacologica in linfociti neoplastici. Inoltre, l'espressione aberrante del NG2 sembra essere associata a caratteristiche traslocazioni cromosomali specifiche di certe gruppi di leucemie mieloidi acute. La sovraespressione forzata dell'NG2 mediante trasferimento genico in cellule con bassi livelli d'espressione del proteoglicano prevengono in modo sostanziale la citotossicità indotta dai suddetti chemioterapici e il meccanismo d'azione sembra coinvolge un elevamento dell'espressione di molecole di membrana associata alla farmacoresistenza. Si valuterà se il proteoglicano possa anche interferire con le cascate apoptotiche intracellulari e quale porzione dell'NG2 sia coinvolta in questi fenomeni e se essi sono riprodotti in cellule leucemiche in vivo.

#### La biologia dei sarcomi umani. (Linea 2)

Controllo della proliferazione e della motilità nei sarcomi :

Utilizzando cellule derivate da vari istotipi di sarcomi umani avevamo dimostrato come l'overespressione di p27 determinava arresto della crescita ed inibizione della migrazione cellulare su diverse proteine componenti della ECM usate come substrati. Abbiamo poi dimostrato che la porzione N-terminale di p27 è responsabile dell'inibizione della proliferazione mentre la sua porzione carbossi-terminale è responsabile del blocco della migrazione ECM-mediata. Le due attività vengono svolte da p27 in diversi compartimenti subcellulari: Il blocco della proliferazione richiede la localizzazione nucleare di p27 e la sua interazione con i complessi ciclina-CDK mentre l'inibizione della motilità avviene quando p27 è localizzato nel citoplasma dove lega la proteina destabilizzante i microtubuli (MT) stathmin. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista Cancer Cell. I nostri dati fanno quindi ipotizzare per p27 e stathmin un ruolo importante nei processi che legano il controllo della proliferazione al controllo del movimento cellulare. Per questo motivo ci proponiamo da un lato di approfondire i meccanismi molecolari alla base dell'interazione p27/stathmin studiando le vie di segnalazione mediate dal contatto cellula-ECM che

favoriscano o inibiscano questa interazione. Da un altro punto di vista abbiamo in programma di portare avanti un progetto di terapia genica che, modulando i livelli di p27 e stathmin nelle cellule tumorali possa determinare il blocco della crescita e della metastatizzazione dei sarcomi umani.

Identificazione di marcatori molecolari per il fibroistiocitoma maligno (MFH):

Tra i vari istotipi all'interno della categoria dei sarcomi delle parti molli, l'attenzione si è focalizzata sul fibroistiocitoma maligno (MFH), per il quale esistono ancora dei problemi di classificazione e di derivazione. Disponendo di popolazioni ottenute da espunti chirurgici abbiamo potuto analizzare su cellule fresche alcune caratteristiche biologiche-funzionali specifiche dovute all'espressione di molecole determinanti e confrontare il profilo sui corrispettivi campioni di tessuto. Sono emerse alcune differenze di espressione rispetto ai leiomiomasarcomi (LMS), riguardante la localizzazione di p27 (nei LMS è nucleare, nei MFH è citoplasmatica) e la produzione di MMP-9 (totale mancanza da parte dei LMS rispetto ai MFH). L'analisi del coinvolgimento delle MMPs sta proseguendo con l'identificazione di altri enzimi possibilmente determinanti nei fenomeni metastatici per questa categoria di sarcomi attraverso l'allestimento di saggi funzionali per lo studio dei processi migratori e le interazioni con la ECM. Accanto a questa indagine che si concentra sul ruolo degli enzimi proteolitici non solo nella biologia dei sarcomi ma in generale anche nei processi derivanti dalla degradazione delle molecole della matrice, lo studio si sta indirizzando sull'espressione di marcatori integrinici peculiari su cellule di MFH rispetto a LMS. Una prima analisi confermerebbe il diverso pattern sui due diversi istotipi.

#### Utilizzo della tecnica del "phage display" per il "tagerting" di cellule progenitori mesenchimali quale veicoli per terapia genica anti-tumorale cellula-mediata(Linea 2)

Progenitori mesenchimali dello stroma midollare umano (MPC) sono riconosciuti da decenni rappresentare cellule multipotenti e capaci di autorinnovo, ma solo di recente sono state apprezzate per le loro potenzialità cliniche in ambiti di trapianto autologo e allogenico. In particolare, la loro capacità di favorire l'attecchimento di cellule staminali ematopoietiche CD34<sup>+</sup> e la successiva ricostituzione del sistema immunitario. E' stato

anche proposto che queste cellule possano essere sfruttate per veicolare agenti biologici anti-neoplastici direttamente in lesioni tumorali in vivo. Una sequenza peptidica è stata identificata e se utilizzata come peptide sintetico marcato con fluorocromi o coniugato a vettori di trasferimento genico, si è mostrata essere altamente specifica per MPC e non riconosce altri fenotipi cellulari. Il peptide è internalizzato mediante un fenomeno di endocitosi recettore-mediata.

#### Interazione cellula-ECM e cellula-cellula nelle neoplasie delle cellule B ed in altri modelli neoplastici emopoietici (Linea 2)

I linfociti isolati da pazienti affetti da B-CLL rivelano una diversa capacità di migrare su substrati della matrice extracellulare, ma, nella maggioranza dei casi, il substrato preferito è la LN-5 (rispetto alla FN e alle altre isoforme di laminina). L'abilità di migrare sulla LN-5 è strettamente correlata con lo stato mutazionale delle regioni  $V_H$ . Approfondendo il significato dell'interazione con la matrice extracellulare, è stato indagato anche il ruolo svolto dalle integrine nel processo migratorio sulla laminina 5, utilizzando anticorpi con funzione bloccante diretti contro i possibili candidati e cioè  $l'\alpha 1$ ,  $l'\alpha 3$  e  $l'\alpha 4$ . Per l'integrina  $\alpha 4$  non è stato dimostrato, almeno in letteratura, un suo coinvolgimento nel legame alle varie isoforme della laminina. Dalla nostra analisi risulta infatti che la migrazione sulla LN-5 dipende principalmente dall'integrina  $\alpha 3$  e solo in parte dall' $\alpha 1$ . L' $\alpha 4$  non sembra per niente coinvolta nel processo migratorio e quindi non associabile alla relazione esistente con lo stato di ipervariabilità dei geni  $IgV_H$ . In studi condotti da altri ricercatori questa integrina sembra "clusterizzare" con gruppi distinti di CLL caratterizzati da prognosi peggiore. Si è iniziato, inoltre, anche lo studio sulla distribuzione della laminina 5 a livello di tessuto linfatico con tecniche di immunostochimica per meglio comprendere anche il ruolo strutturale e funzionale di questa isoforma di laminina. Sono stati analizzati per il momento linfonodi normali dove è stata messa in evidenza la presenza di LN-5 nella membrana basale dei vasi all'interno dei follicoli. La fibronectina invece ha una distribuzione più omogenea e non sembra localizzata a livello dei vasi. La diversa distribuzione potrebbe dare un significato fisiologico al processo di migrazione preferenziale sulla LN-5. Questo studio andrà ovviamente condotto sui linfonodi neoplastici per poter differenziare la distribuzione della LN-5 ed eventualmente spiegare un comportamento caratteristico.

Lo studio delle interazioni stabilite da cellule PEL con cellule mesoteliali ha contribuito in parte a chiarire il ruolo svolto da enzimi che, degradando le catene glucidiche presenti nei recettori sulla membrana plasmatica, sono in grado di modulare l'affinità consentendo alle cellule un binding stabile ed efficace. Nel nostro modello questo ruolo sembra essere svolto dalla neuroaminidasi, il cui trattamento alle cellule PEL fa aumentare il binding al mesotelio. Una delle molecole chiave che potrebbe modulare queste interazioni è rappresentata quindi dall'acido sialico. Un passo successivo sarà quindi rivolto all'analisi di campioni biologici provenienti da pazienti PEL per l'eventuale presenza di neuroaminidasi.

L'interazione "HA-CD44" nel modello FLG29.1 (linea cellulare a differenziamento osteoclastico) è in grado di determinare un blocco della sintesi e della secrezione della MMP-9. Questo fenomeno è dovuto alla down-regolazione dell'espressione genica per questa metalloproteasi.

Gli studi condotti sono stati indirizzati verso la comprensione della segnalazione che in questo modello cellulare comporta la diminuzione della sintesi della MMP-9. Per capire quali vie di segnalazione possano essere attivate in questo modello cellulare, si sono utilizzati inibitori chimici specifici, in particolare di due di queste vie: la via per ERK1/2 e la via per Akt. Il blocco per la via delle ERK1/2 determina in effetti una diminuzione della produzione di MMP-9. Il coinvolgimento di Akt deve invece essere ancora definito. Accanto a questi studi sulla segnalazione si sta indagando anche sul processo di differenziamento osteoclastico che viene indotto in queste cellule esprimenti il CD44. Questo ci permette di focalizzare l'attenzione sulla metastasi ossea, in quanto gli osteoclasti sono cellule fondamentali nei processi di rimodellamento e assorbimento. La down-regolazione della MMP-9, conseguenza dell'interazione del CD44, altamente espresso negli osteoclasti, con l'acido ialuronico, potrebbe suggerire un target determinante non solo nelle metastasi ossee ma anche nei fenomeni di osteoporosi.

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Cattaruzza S, Schiappacassi M, Kimata K, Colombatti A, Perris R. The globular domains of PG-M/versican modulate the proliferation-apoptosis equilibrium and invasive capabilities of tumor cells. *FASEB J.* 2004 Apr;18(6):779-81.
2. Zanetti M, Braghetta P, Sabatelli P, Mura I, Doliana R, Colombatti A, Volpin D, Bonaldo P, Bressan GM. EMILIN-1 deficiency induces elastogenesis and vascular cell defects. *Mol Cell Biol.* 2004 Jan;24(2):638-50.

## EPIDEMIOLOGIA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof.ssa S. Franceschi*
Dirigente Medico:	dr. G. Vicario
Dirigenti Biologi:	dr. E. Bidoli, dr. R. Talamini
Dirigente Statistico:	dr. L. Dal Maso
Borsisti:	dr. O. Forgarini, dr.G. Laconca, dr. J. Polesel, dr. A. Zucchetto, dr.S. Cataruzza
Tecnico Alimentare:	dr. M. Parpinel
Assistente Tecnico Epidemiologo:	dr.ssa S. French

(\* dal 1.11.2002 in aspettativa c/o IARC, Lione, Francia)

L'attività di ricerca dell'UO di Epidemiologia e Biostatistica e della struttura semplice di Epidemiologia Clinica e Valutativa (Responsabile Dr. R. Talamini) è orientata nell'ambito dell'eziologia dei tumori. Per questo pianifica sia studi di epidemiologia analitica (caso-controllo, coorte), sia studi descrittivi di popolazione (Registro Tumori; analisi di mortalità). L'attività di ricerca coinvolge, in studi collaborativi, alcune UO Cliniche del CRO (Aviano), ed alcune UO di strutture ospedaliere del Nord, Centro e Sud d'Italia. Inoltre, collabora con alcuni Istituti di Ricerca nazionali (Istituto di Ricerche Farmacologiche "M. Negri"; Istituto "Spallanzani"; Istituto "Pascale"; Università di Udine; Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Catania; Agenzia Regionale della Sanità; Associazione Italiana Registri Tumori; Istituto Superiore di Sanità; Unità di Igiene, Università di Brescia), ed internazionali (International Agency on Cancer Research – IARC- Lione, Francia; Registro dei tumori di Vaudois, Losanna, Svizzera). Ha svolto attività di Cooperazione Internazionale allo Sviluppo partecipando al progetto di sostegno al Ministero della Sanità Sudafricano coordinato dal Ministero degli Affari Esteri e collaborando con l'Istituto Superiore di Sanità ad un programma di intervento sanitario in Cina.

L'attività di ricerca si articola su cinque aree:

***(1) Studi sulla relazione tra rischio di tumore ed abitudini alimentari, socio-demografiche ed esposizioni ambientali***

Si tratta di studi caso-controllo miranti a: (i) migliorare la misura delle esposizioni a diversi fattori di rischio attraverso questionari (validati) sempre più mirati a gruppi di fattori di esposizione esogeni (i.e., abitudini alimentari; abitudini al fumo di tabacco; consumo di alcool; malattie infettive; esposizione ad alcuni virus; esposizione occupazionale), ed endogeni; (ii) allestire una banca biologica di campioni di sangue e biopsie dei pazienti arruolati negli studi caso-controllo, su cui valutare il ruolo di alcuni virus nell'eziologia dei tumori, e la suscettibilità genetica con studi sui polimorfismi; (iii) aumentare la dimensione, e la rappresentatività, del campione attraverso studi cooperativi con lo scopo di raccogliere dati in diverse province d'Italia Nord-Est (Pordenone, Gorizia, Udine, Padova, Treviso), Nord (Milano, Genova, Forlì) e del Centro-Sud (Roma, Latina, Napoli, Catania), che sono differenti per stili di vita e rischi ambientali; (iv) utilizzare le informazioni raccolte dal Registro Tumori Regionale sia per l'analisi geografica dell'incidenza sia per studi sulla sopravvivenza e sulla mortalità.

La banca dati su cui ruota l'attività di ricerca è costituita da tumori della mammella (2.569 casi), del colon-retto (1.953 casi), del cavo-orale e faringe (754 casi), dell'esofago (304 casi), dell'ovaio (1.031), della prostata (1.294 casi) e dell'adenoma della prostata (1.369 casi) e un pool di circa 5.155 controlli (maschi e femmine). I risultati ottenuti da questi studi sono in parte già stati pubblicati su riviste scientifiche nazionali ed internazionali, ed in parte sono ancora oggetto di analisi dei dati.

Per altri studi, quali il tumore del rene (581 casi), del fegato (229 casi), e i linfomi non-Hodgkin (225 casi) la raccolta dei dati è conclusa, mentre per i tumori del rinofaringe (106 casi), del pancreas (128 casi), endometrio e della vescica (100 casi) la raccolta dei dati è tuttora in corso. Per gli studi sui linfomi non-Hodgkin, sui tumori del fegato e dell'endometrio è stato raccolto anche un campione di sangue per la costituzione di una banca di campioni biologici (conservati a  $-80^{\circ}\text{C}$ ), sui quali fare la ricerca di agenti virali (HCV, HBV, HPV) ed altri marcatori biologici.

Nel corso del 2004 è stato analizzato il ruolo dell'adiponectina (ormone con proprietà insulino-dipendente) sul tumore dell'endometrio. Si tratta di uno studio caso-controllo, condotto tra 1999 ed il 2002 nella regione Friuli Venezia Giulia, su 87 casi di tumore dell'endometrio e 132 controlli. I livelli di adiponectina sono stati dosati sui campioni di sangue raccolti, con il metodo RIA. Lo studio ha evidenziato una diminuzione di rischio di tumore dell'endometrio nelle donne con alti livelli di adiponectina sia nel plasma (odds ratio, OR=0.4, più alto vs. più basso terzile), sia nel siero (OR=0.3, più alto vs. più basso terzile). Inoltre, l'analisi dell'interazione (uso di un modello moltiplicativo) tra l'Indice di Massa Corporea (IMC) e i livelli di adiponectina, ha evidenziato un aumento di rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che hanno un alto IMC e un basso livello di adiponectina sia nel plasma (OR=6.5), sia nel siero (OR=10.2).

In questo stesso periodo è stato studiato il ruolo dei macronutrienti, degli acidi grassi e del colesterolo nell'eziologia del tumore della prostata. Si tratta di uno studio multicentrico caso-controllo, condotto tra 1991 ed il 2002 in cinque province italiane del Nord-Est (Pordenone, Gorizia), Nord (Milano), Centro-Sud (Latina, Napoli). I soggetti reclutati sono

stati 1.294 casi e 1.451 controlli appaiati per sesso, età ed area di residenza ai casi. Lo studio ha evidenziato un'associazione diretta con il consumo di amidi (OR=1.4, più alto vs. più basso quintile), mentre un'associazione inversa è stata trovata per il consumo di acidi grassi polinsaturi (OR=0.8, più alto vs. più basso quintile). Tra gli acidi polinsaturi, il linolenico (OR=0.7, più alto vs. più basso quintile) e il linoleico (OR=0.8, più alto vs. più basso quintile) hanno evidenziato un'associazione inversa con il tumore della prostata.

Per quanto riguarda la progettualità 2005, essa seguirà le seguenti linee: (i) completamento della raccolta dei dati relativi agli studi caso-controllo sul tumore del rinofaringe, del pancreas, dell'endometrio e della vescica con relativo materiale biologico; (ii) controllo di qualità e consistenza dei dati relativi agli studi conclusi e relative analisi; (iii) continuazione della collaborazione allo studio Europeo caso-controllo sui tumori delle vie aerodigestive superiori per lo studio della suscettibilità genetica in relazione ai consumi di alcool e tabacco (progetto ARCAGE); (iv) creazione di una banca dati unica di tutti gli studi caso-controllo multicentrici condotti, a partire dal 1984 al 2004, dalla nostra UO di Epidemiologia e Biostatistica e dall'Unità di Epidemiologia dell'Istituto "Mario Negri" di Milano.

## ***(2) Ruolo di alcuni agenti infettivi (HBV e HCV, soprattutto) nell'eziologia di alcuni tumori***

Lo scopo di questa linea di ricerca è di quantificare il ruolo dei virus dell'epatite C (HCV), B (HBV), e delle abitudini alimentari nell'insorgenza dei NHL. Si tratta di uno studio multicentrico caso-controllo ospedaliero, condotto tra il 1999 ed il 2002 in due diverse aree d'Italia dove la frequenza dell'infezione da HCV è diversa (Friuli Venezia Giulia e l'area urbana di Napoli). I soggetti sono stati 62 casi di linfoma di Hodgkin (HL), 225 casi di non-Hodgkin linfoma (NHL) e di 504 controlli appaiati per sesso, età ed area di residenza ai casi (CRO - Aviano; Ospedale Generale provincia di Pordenone; Istituto dei Tumori "Fondazione Pascale", Napoli; 4 Ospedali Generali dell'area urbana di Napoli).

Per quanto riguarda i linfomi HD lo studio ha evidenziato che solo 1.7% dei casi era HCV-

positivo (genotipo 1b), e che non c'era nessuna differenza di rischio tra casi e controlli (OR=0.9, HCV test positivo vs. negativo). Inoltre, che i marcatori dell'HBV, e un'anamnesi positiva di epatite A, B o C non era associata con il rischio di HL. Per quanto riguarda i NHL, la prevalenza dell'HCV era del 19.6% tra i casi di NHL e del 8.9 % tra i controlli (OR=2.6, test HCV positivo vs. negativo). I rischi per l'HCV erano simili per i B-cell NHL a basso grado e intermedio-alto grado (OR=3.2 e OR=2.4, rispettivamente), come pure per NHL nodale ed extranodale (OR=2.7 e OR=2.6, rispettivamente). Inoltre, l'HBsAg positivo è stato trovato nel 3.8% dei casi e nel 0.9% dei controlli (OR=4.1). Un'anamnesi positiva di epatite C era associata con il rischio di NHL (OR=4.7). In conclusione l'infezione da HCV era associata con un aumento di rischio di NHL e che la frazione di casi di NHL attribuibile all'HCV era del 12.4%.

Per quanto riguarda la progettualità 2005, essa seguirà le seguenti linee: (i) completamento delle analisi relative ai fattori di rischio dei NHL (es., dieta, macro e micronutrienti); (ii) completamento della raccolta dei dati relativi agli studi caso-controllo sul tumore del fegato; (iii) controllo di qualità e consistenza dei dati relativi agli studi conclusi e relative analisi.

### **(3) *Epidemiologia dell'AIDS e tumori correlati***

Il progetto si occupa dello studio dell'epidemiologia dell'AIDS e dei tumori ad esso correlati e si basa principalmente su uno studio d'incrocio (record-linkage) dei dati dei Registri Tumori (RT) di popolazione con quelli del Registro nazionale AIDS (RAIDS).

Nel corso del 2004, è stata confrontata l'incidenza e le caratteristiche del sarcoma di Kaposi nei soggetti con AIDS a quelle nei soggetti non infetti da HIV in Italia. Il sarcoma di Kaposi (SK) è causato dal virus HHV8 (human herpes virus-8). Tuttavia, solo una piccola proporzione dei soggetti infetti da questo virus sviluppa la patologia, tra questi i soggetti fortemente immunodepressi (con AIDS o trapiantati). I fattori (immunologici o altro) legati allo sviluppo del SK nei soggetti non immunodepressi sono, invece, poco conosciuti.

Il nostro studio, che copriva circa un quarto della popolazione italiana, ha permesso di

registrare, tra il 1985 ed il 1998, 874 sarcomi di Kaposi "classici" (SKC) e 634 nei pazienti con AIDS (SKA). Le età mediane dei casi erano, rispettivamente, 72 (range 18-95), e 36 anni (range 19-83). La pelle era il sito di presentazione di SK più frequente in entrambi i gruppi, 88% nei SKC e 86% nei SKA anche se la pelle di gambe e fianchi era più spesso coinvolta nei SKC. Complessivamente, il 10% dei KSA erano diagnosticati nelle labbra, cavo orale, faringe e organi digestivi, rispetto a solo il 3% per i SKC. Nessuna correlazione è emersa tra le incidenze di SKA e SKC nelle diverse aree ( $r=-0,16$  nei maschi e  $0,38$  nelle femmine), confermando l'indipendenza delle due epidemie (SKA e SKC) in Italia. Il calo dell'incidenza del SKA, amplificato dopo il 1996 dall'introduzione delle terapie artiretrovirali (HAART) non è stato accompagnato da alcuna modificazione delle incidenze di SKC.

Nel 2004, inoltre, è iniziato il confronto sistematico dei risultati ottenuti in Italia con analoghi studi in corso in altri paesi europei. In particolare, abbiamo collaborato all'analisi ed all'interpretazione dei dati raccolti, con la stessa metodologia usata in Italia, dalla coorte Svizzera di pazienti HIV-positivi che copre una buona parte della popolazione elvetica.

### **(4) *Studi descrittivi sui tumori e conduzione del Registro Tumori della Regione Friuli-Venezia Giulia***

Il Servizio di Epidemiologia collabora, con l'Agenzia Regionale della Sanità, l'Università di Trieste e l'IN.SI.E.L. di Udine, alle attività del Registro Tumori della regione Friuli Venezia Giulia (RT-FVG).

In particolare il Servizio, a cui è affidata la Direzione Scientifica del RT-FVG, svolge sia compiti operativi, riguardanti l'aggiornamento e la gestione del registro, che quelli inerenti la conduzione di studi epidemiologici di popolazione.

Il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia riguarda la popolazione residente nell'intero territorio regionale, che è pari a circa 1.197.000 persone.

Conclusasi la prima fase di registrazione con la raccolta delle incidenze del quadriennio 1995-1998 (dati pubblicati) è stato completato l'aggiornamento per il biennio 1999-2000 (dati disponibili).

Nel corso del 2004, si è dato avvio all'aggiornamento dei dati di incidenza



tumorale relativi al triennio 2001 – 2003. Inoltre, sono stati completati diversi studi di epidemiologia descrittiva basati sulle informazioni fornite dal registro tumori, tra cui una ricerca sul mesotelioma pleurico nella regione Friuli Venezia Giulia e uno studio sul cancro della mammella femminile.

Sono proseguiti gli studi riguardanti l'analisi geografica delle incidenze di alcuni specifici tumori (colon retto, cervice uterina), la determinazione dello stadio alla diagnosi per i tumori femminili, già oggetto del programma di screening regionale (cervice uterina) o per i quali ne è previsto l'avvio, in tempi brevi (mammella).

E' stato, inoltre, attivato lo studio sempre a livello di popolazione, riguardante la relazione tra luogo di residenza, distanza dai centri ospedalieri e precocità o ritardo diagnostico nelle donne affette da tumore della mammella. Gli studi di mortalità hanno visto il completamento e l'avviamento di nuove analisi di epidemiologia descrittiva, di tipo geografico e temporale. In particolare, è stata completato e pubblicato l'Atlante di mortalità per malattie infettive Italiano a livello regionale (dal 1969 al 1999) che riguarda anche infezioni associate ad alcuni tumori. Questo lavoro è stato svolto in collaborazione con l'Istituto Nazionale per Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" e l'Istat. Sono in fase di completamento, le analisi della mortalità comunale per cause tumorali, e non, per tutta l'Italia nel periodo 1969-2000. Si stanno elaborando, invece, le analisi comunali della mortalità per la Regione Sicilia (periodo 1999-2001) in collaborazione con l'Università di Catania ed anche separatamente per le 8 Regioni del Sud-Italia, periodo 1995-2000.

E' in via di completamento l'analisi geografica comunale delle notifiche di AIDS in Italia nel periodo 1984-2003.

L'insieme di tutti questi studi di mortalità utilizza come indicatore il Rischio Relativo che è poi rappresentato sottoforma di mappe. Questo permette ricercare i comuni con una mortalità elevata, in modo statisticamente significativo, che indica o eccessi di diagnosi di tumore o carenze nel percorso diagnostico/terapeutico.

##### ***(5) Supporto a progetti di ricerca relativi a studi clinici di fase II e di fase III***

L'attività di ricerca è svolta dalla SOS di Epidemiologia Clinica e Valutativa, in

collaborazione con alcune UO Cliniche dell'Istituto, e con UO ospedaliere regionali ed extra-regionali. Questa attività consiste nel: (i) fornire un supporto di metodologia statistica per la formulazione di un corretto disegno dello studio (studi clinici di fase II e fase III); (ii) studiare la storia naturale di diversi tipi di tumore mettendo assieme conoscenze sull'eziologia del tumore derivante da studi caso-controllo (es., caratteristiche socio-demografiche, abitudini al fumo di tabacco ed al consumo di bevande alcoliche, dieta, ecc.), e conoscenze di carattere clinico (es., stadio, istologia, grading, risposta al trattamento e sopravvivenza); (iii) studiare la risposta clinica e la sopravvivenza di un tumore in funzione non solo di vari fattori prognostici e del trattamento, ma anche in relazione ai suoi fattori eziologici di rischio; (iv) preparare programmi di "linkage" tra archivi contenenti informazioni di tipo clinico ed eziologico su alcuni tipi di tumore con banche dati sanitarie e di popolazione (es., anagrafi comunali, registri tumori e registri ospedalieri).

Nel corso del 2004 si è contribuito ad analizzare i dati di alcuni studi quali: (i) studio dell'efficacia di un nuovo trattamento di pazienti con NHL e con infezione da HIV; (ii) studio dell'efficacia di un nuovo trattamento sulle metastasi ossee in pazienti con tumore della prostata ormonoresistenti.

Per quanto riguarda la progettualità 2005, essa seguirà il controllo di qualità e consistenza dei dati relativi agli studi clinici e relative analisi.

**Publicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Augustin LSA, Dal Maso L, Franceschi S, Talamini R, Kendall CWC, Jenkins DJA, Vidgen E, La Vecchia C. Association between components of the insulin-like growth factor (IGF) system and endometrial cancer risk. *Oncology* 2004; 67:54-59.  
*Linea di Ricerca 3*
2. Dal Maso L, Augustin LSA, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, mantzoros CS, La Vecchia C. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1160-1163.  
*Linea di Ricerca 3*
3. Dal Maso L, Zucchetto A, La Vecchia C, Montella M, Conti E, Canzonieri V, Talamini R, Tavani A, Garboglio A, Franceschi S. Prostate cancer and body size at different ages: an Italian multicentric case-control study. *Br J Cancer* 2004; 90:2176-2180.  
*Linea di Ricerca 3*
4. Talamini R, Montella M, Crovatto M, Dal Maso L, Crispo A, Negri E, Spina M, Pinto A, Carbone A, Franceschi S. Non-Hodgkin lymphoma and hepatitis B and C viruses: a case-control study from northern and southern Italy. *Int J Cancer* 2004; 110:380-385.  
*Linea di Ricerca 3*
5. Bosetti C, Micelotta S, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Neri E, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C. Food groups and the risk of prostate cancer in Italy. *Int J Cancer* 2004; 110:424-428.  
*Linea di Ricerca 3*



Attività del Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio  
e per Immagini



<b>Dipartimento di Diagnostica di laboratorio e per immagini Dr. Luigino De Marco</b>						
<b>Anatomia Patologica</b>		<b>Radiologia</b>		<b>Immunotrasfusi onale ed A. C.</b>		<b>Microbiologia Immunologia e Virologia</b>
<b>Prof. A. Carbone</b>		<b>Dr. S. Morassut</b>		<b>Dr. L. De Marco</b>		<b>Dr. De Paoli</b>
<b>Immunoistochimica diagnostica e patologia molecolare</b>	<b>Isticitopatologia diagnostica e citologia di screening</b>			<b>Attività immunotrasfusionale relativa alle alte dosi</b>		
<b>Dr.a Glaghini</b>	<b>Dr. Volpe</b>			<b>Dr. Mazzucato</b>		
		<b>Diagnostica stru- mentale seno- logica e proce- dure interventive correlate</b>		<b>Analisi chimico cliniche</b>		<b>Monitoraggio microbiologico nel paziente immunodepresso</b>
				<b>Dr. Del Ben</b>		<b>Dr. Basaglia</b>

## ANATOMIA PATOLOGICA E CITOPATOLOGIA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. A. Carbone
Dirigenti medici:	dr. V. Canzonieri, dr.ssa T. Perin, dr.ssa R. Volpe
Dirigenti biologi:	dr.ssa A. Cilia, dr.ssa M. Cozzi, dr.ssa A. Gloghini

La Divisione di Anatomia Patologica (Struttura Operativa Complessa, Responsabile: Prof. Antonino Carbone) è articolata in diversi settori operativi, i principali dei quali sono: 1) Citopatologia diagnostica e di screening (Struttura Operativa Semplice a valenza Dipartimentale, Responsabile: Dr.ssa Rachele Volpe); 2) Immunoistochimica diagnostica e patologia molecolare (Struttura Operativa Semplice a valenza Dipartimentale, Responsabile: dr.ssa Annunziata Gloghini); 3) Surgical Pathology (Responsabile: dr.ssa Tiziana Perin) e diagnostica intraoperatoria (Responsabile: il Team); 4) Citogenetica classica e molecolare e colture cellulari (Responsabile: dr.ssa Anna Maria Cilia); 5) Banca di tessuti; 6) Telepatologia (Responsabile: il Team); 7) Settore autoptico (Responsabile: dr. Vincenzo Canzonieri).

I dirigenti Medici e Biologi della Anatomia Patologica e delle Strutture Operative Semplici ad essa correlate supportano l'attività di ricerca clinica attraverso la caratterizzazione delle neoplasie di maggiore interesse istituzionale (linfoma, carcinoma della mammella, melanoma, sarcoma delle parti molli, e carcinoma del colon-retto).

I progetti di ricerca intradivisionali sono orientati ai disordini linfoproliferativi, al carcinoma della mammella e ai sarcomi delle parti molli, *i*) integrando l'approccio immunoistochimico con quello delle tecniche di PCR, RT-PCR, Real-time RT-PCR e di single cell PCR e *ii*) potenziando gli studi correlativi clinico-molecolari.

#### 1) Relazione sulla attività svolta

La Struttura Operativa di Anatomia Patologica del C.R.O. di Aviano è collegata per motivi di ricerca alla rete europea "Tubafrost" che collega, in un progetto di banca di tessuti tumorali con certificazione diagnostica,

mediante telepatologia Anatomie Patologiche di centri Tumori e Università Europee.

Inoltre, la struttura è collegata, tramite un sistema di rete informatica (piattaforma CBIM e portale: e-oncology), con le Anatomie Patologiche degli altri sei Istituti Oncologici Nazionali, con le quali gestisce un progetto di Telepatologia supportato da Alleanza Contro il Cancro, il network nazionale degli IRCCS oncologici.

La Struttura Operativa di Anatomia Patologica opera con finalità monotematiche in Oncologia per quanto riguarda le prestazioni di disciplina, ma ha anche una funzione cruciale nei collegamenti fra la ricerca clinica e la ricerca sperimentale di laboratorio, rendendo così praticabile la ricerca "traslational".

La Struttura Operativa inoltre ha la funzione specifica di sperimentare nella pratica diagnostica assistenziale le tecnologie proprie della ricerca di base. Per tali funzioni si avvale di collaborazioni con i laboratori sperimentali dell'Istituto e di collegamenti esterni con Istituti Universitari Nazionali ed esteri.

I dirigenti della Struttura Operativa hanno svolto attività didattica e formativa. In quest'ambito è stata curata una Tesi per Corso di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico, presso l'Università degli Studi "G. D'Annunzio"- Chieti-Pescara. Il titolo dell'elaborato di Laurea è il seguente: Il linfonodo sentinella nel carcinoma della mammella femminile (Laureanda: Sig.ra Laura Del Tin; Co-relatore: Dr.ssa T. Perin).

#### Funzioni della Struttura Operativa di Anatomia Patologica

- Diagnostica in oncologia con impatto sulla programmazione terapeutica
- Caratterizzazione morfopatologica dei tumori e ricerca biomedica in Anatomia Patologica

- Interfaccia con la ricerca clinica
- Interfaccia con la ricerca sperimentale
- Citogenetica classica e colture cellulari
- Telepatologia
- Attività didattica

### UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DI CITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA E DI SCREENING

**Responsabile:** dr.ssa R. Volpe

Si espletano le attività di citopatologia cervico-vaginale, citologia mammaria per agoaspirazione in sintomatici, esame morfologico del liquor e dei versamenti.

### UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DI IMMUNOISTOCHEMICA DIAGNOSTICA E PATOLOGIA MOLECOLARE

**Responsabile :** dr.ssa A. Glohini

Operante funzionalmente nell'ambito della Unità Operativa complessa di Anatomia Patologica, è articolata in due settori principali: il settore di Immunohistochimica ed il settore Patologia Molecolare (prevalentemente in situ). Entrambi i settori svolgono una funzione sia di supporto diagnostico che di ricerca.

La **Tabella** seguente elenca gli ambiti di interesse, le tipologie di prestazione erogate, per grandi linee, e le tecnologie impiegate.

Gli obiettivi descritti sono perseguiti attraverso la stretta collaborazione dei dirigenti Medici e Biologi della Struttura Operativa di Anatomia Patologica con i Ricercatori della Struttura Operativa Semplice Dipartimentale di Citopatologia e della Struttura Operativa Semplice Dipartimentale di Immunohistochimica Diagnostica e Patologia Molecolare

1) Citologia e Istologia nella patologia delle neoplasie benigne e maligne umane
2) Con particolare riferimento alle patologie con diagnostica complessa: cioè <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Linfomi maligni</li> <li>b) Sarcomi delle parti molli</li> <li>c) Nevi e melanomi</li> <li>d) Neoplasie dell'ovaio</li> <li>e) Neoplasie della mammella</li> </ul>
3) Con particolare riferimento a tumori associati ad agenti infettivi: cioè <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tumori HIV-correlati</li> <li>b) Tumori EBV-correlati</li> <li>c) Tumori HCV-correlati</li> <li>d) Tumori HPV-correlati</li> <li>e) Tumori HHV8-correlati</li> </ul>
4) Tecniche di ibridizzazione in situ finalizzata alla identificazione di agenti infettivi su tessuto tumorale
5) Tecniche di immunohistochimica dedicate alla caratterizzazione e diagnosi di: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Linfomi</li> <li>b) Sarcomi</li> <li>c) Melanomi</li> </ul>
6) Tecniche di immunohistochimica correlate alla detenzione di marcatori molecolari indicatori di prognosi e discriminanti di strategie terapeutiche (es. ER, PgR, Her2/c-erbB-2, CD20, CD117/C-KIT.....). Tecniche di immunohistochimica per la validazione / nuova identificazione di marcatori diagnostici, prognostici terapeutici;
7) Tecniche di immunohistochimica per il supporto alla tecnologia della microdissezione, a ricerche post-genomiche di gene profile e di biologia molecolare (tissue microarrays)
8) Colture cellulari
9) Citogenetica molecolare (FISH) per lo studio di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfomi</li> <li>• Leucemie</li> <li>• Sarcomi</li> </ul>



I risultati scientifici più rilevanti e con maggiore impatto clinico hanno riguardato uno studio di estrazione di RNA efficiente da tessuto fissato in Bouin ed incluso in paraffina. In questo studio è stata indagata la possibilità di estrarre RNA da tessuti linfoidi fissati in Bouin o in formalina neutra tamponata (FNT) ed inclusi in paraffina. E' stato applicato un metodo innovativo e semplice che include la combinazione della digestione enzimatica con proteinasi K e la purificazione su colonna. Con questo metodo è stato dimostrato che l'amplificazione di frammenti lunghi può essere ottenuta: 1) introducendo un passaggio di riscaldamento prima della sintesi di cDNA; 2) utilizzando per la sintesi di cDNA enzimi che retrotrascrivono ad alte temperature. Mediante PCR, utilizzando diversi primers per due geni (GAPDH e CD40), è stato possibile amplificare segmenti di cDNA ottenuti mediante trascrizione inversa dell'RNA estratto da tessuti fissati in Bouin o FNT. Frammenti amplificati delle dimensioni attese sono stati ottenuti per entrambi i geni, indicando che questo metodo può essere applicato per isolare RNA di buona qualità. E' stata inoltre vagliata la possibilità di applicare l'RNA estratto con questo metodo anche in studi di real time RT-PCR quantitativa. A questo scopo, cDNA ottenuto da tessuti congelati, fissati in Bouin e FNT di campioni neoplastici (due linfomi diffusi a grandi cellule ed un plasmocitoma) è stato testato per l'espressione dei seguenti geni target: CD40, Aquaporin-3, BLIMP-1, IRF-4, Syndecan-1. I valori di  $\Delta C_T$  ottenuti per i tessuti fissati in Bouin e FNT, confrontati con quelli ottenuti per i tessuti congelati mostravano una correlazione elevata ( $r > 0.90$ ) per tutti i geni testati. Questi risultati hanno dimostrato che il metodo di estrazione di RNA da noi proposto è adeguato anche per studi di real time RT-PCR quantitativa.

(Gloghini A, Canal B, Klein U, Dal Maso L, Perin T, Dalla-Favera R, Carbone A: RT-PCR analysis of RNA extracted from Bouin-fixed paraffin-embedded tissues. *Journal of Molecular Diagnostics* 6: 290-296, 2004)

La progettualità interna alle Unità Operative, Complessa e Semplici, per il 2004-2005 è in linea con quella degli anni precedenti. I progetti di ricerca che hanno coinvolto e che coinvolgeranno la maggior parte dei ricercatori della divisione di Anatomia Patologica saranno orientati ai disordini linfoproliferativi, al carcinoma della mammella e ai sarcomi delle parti molli. Da un punto di vista metodologico si intende integrare l'approccio immunohistochimico con quello delle tecniche di biologia molecolare e quello di citogenetica con tecniche di

citogenetica molecolare. Si intende, infine, correlare i risultati morfologici con l'espressione differenziale di proteine codificate da proto-oncogeni o geni oncosoppressori e correlate alla differenziazione cellulare o al ciclo cellulare.

Contributo delle Unità Operative, Complessa e Semplici, alle linee di ricerca istituzionali. Il contributo progettuale che si prevede di dare nel 2005 sarà principalmente all'interno della linea di ricerca numero 3 e a quella numero 5.

Per quanto riguarda i tumori solidi, il contributo progettuale che si prevede di dare nel 2005 sarà all'interno della linea di ricerca numero 4. I contributi saranno all'interno del gruppo di studio sui sarcomi. Continueranno i progetti focalizzati sulla valutazione di fattori istoprognostici nel carcinoma della mammella.

Il contributo delle Strutture Operative, Complessa e Semplici, avverranno oltre che a livello Istituzionale, anche nell'ambito del network di Alleanza Contro il Cancro, del Consorzio per il Centro di BioMedicina Molecolare (CBM) e nell'ambito del Progetto Sanità di Euroregione.

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Trivedi P, Takazawa K, Zompetta C, Cuomo L, Anastasiadou E, Carbone A, Uccini S, Belardelli F, Takada K, Frati L, Faggioni A: Infection of HHV-8 positive primary effusion lymphoma cells with a recombinant Epstein-Barr virus lead to restricted EBV latency, altered phenotype, and increased tumorigenicity without affecting TCL1 expression. *Blood* 103:313-316, 2004
2. Forconi F, Capello D, Berra E, Rossi D, Gloghini A, Cerri M, Muti G, Morra E, Paulli M, Magrini U, Lucioni M, Rambaldi A, Lauria F, Carbone A, Stevenson FK, Gaidano G: Incidence of novel N-glycosylation sites in the B-cell receptor of lymphomas associated with immunodeficiency. *Br J Haematol* 124:604-609, 2004
3. Hamoudi R, Diss TC, Oksenhendler E, Pan L, Carbone A, Ascoli V, Boshoff C, Isaacson P, Du M-Q: Distinct cellular origins of primary effusion lymphoma with and without EBV infection. *Leukemia Research* 28:333-338, 2004
4. Carbone A, Gloghini A, Gaidano G: Is plasmablastic lymphoma of the oral cavity an HHV8 associated disease? *The American Journal of Surgical Pathology* 28:1251-1252, 2004
5. Gloghini A, Canal B, Klein U, Dal Maso L, Perin T, Dalla-Favera R, Carbone A: RT-PCR analysis of RNA extracted from Bouin-fixed paraffin-embedded tissues. *Journal of Molecular Diagnostics* 6:290-296, 2004

**RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA'**

	ANNO 2003	2004
<b>N. TOTALE ESAMI ISTOCITOPATOLOGICI</b>		
n. esami istopatologici	8.829	9.331
n. esami di citopatologia extravaginale	1.595	1.684
n. consulenza	467	529
<b>n. esami intraoperatori</b>	<b>515</b>	<b>406</b>
<b>n. esami di citopatologia vaginale</b>	<b>3.839</b>	<b>3.926</b>
<b>N. TOTALE INCLUSIONI</b>	<b>39.462</b>	<b>49.986</b>
n. inclusioni istologiche in paraffina	39.359	49.930
n. inclusioni istologiche (cell block)	103	56
<b>N. TOTALE DETERMINAZIONI ANTIGENICHE (IMMUNOISTOCHEMICA)</b>	<b>11.331</b>	<b>12.051</b>
su tessuto incluso in paraffina	10.903	11.821
su tessuto criostatato	344	150
su sospensioni cellulari	84	80
<b>N. TOTALE FRAMMENTI STOCCATI A -80° C</b>	<b>352</b>	<b>297</b>
<b>N. TOTALE DETERMINAZIONI DI CITOGENETICA</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
<b>N. TOTALE BIOLOGIA MOLECOLARE IN SITU (EBER, HPV, HHV- 8, Kappa mRNA, LAMBDA mRNA, CISH)</b>	<b>718</b>	<b>933</b>
<b>No. reazioni PCR</b>	<b>1.597</b>	<b>1.502</b>
<b>N. TOTALE RICERCA HELICOBACTER PYLORI</b>	<b>2.294</b>	<b>1.876</b>

## RADIOLOGIA

### Personale clinico-scientifico

Direttore:

prof. S. Morassut

Dirigenti Medici:

dr. L. Balestreri, dr.ssa M. Cataldo, dr. F. Coran

dr. A. Morra, dott.ssa S. Venturini.

L'Unità Operativa di Radiologia è suddivisa in aree funzionali ciascuna con specifiche apparecchiature, personale dedicato e propria organizzazione.

#### SEZIONE DI RADIOLOGIA CONVENZIONALE E CONTRASTOGRAFICA

(Medico di riferimento: dott.ssa M.R.  
Cataldo)

La Radiologia convenzionale rappresenta il supporto fondamentale all'attività clinico-assistenziale ed è la tecnica diagnostica di base nel follow-up della malattia neoplastica a sede toracica e scheletrica.

In tale settore l'attività riguarda pazienti ambulatoriali e in regime di day-hospital ed è utilizzata a supporto dell'attività terapeutica del Curante che attraverso un costante e immediato rapporto con il radiologo è in grado di prendere decisioni terapeutiche tempestive.

Il Servizio assicura inoltre l'esecuzione di esami di diagnostica convenzionale e contrastografica richiesti alla popolazione del territorio.

La diagnostica convenzionale si avvale di un sistema di computed radiography con piastre ai fosfori con il quale ogni immagine prodotta elettronicamente può essere rielaborata al computer ed archiviata su supporto informatico.

Il sistema informatico della Radiologia è collegato in rete con tutto l'Istituto per cui ogni

referto può essere consultato in tempo reale dal Medico curante.

#### Unità Operativa Semplice Diagnostica Strumentale Senologica

(Responsabile: dr. F. Coran)

Nel corso del 2004 oltre a proseguire l'attività tipica di diagnosi precoce mediante mammografia ed ecografia della patologia neoplastica della mammella, nonché il follow-up delle pazienti operate, l'Unità senologica ha ulteriormente sviluppato le procedure interventive finalizzate alla diagnosi istologica delle aree mammarie sospette praticando prelievi di tessuto sotto guida ecografica o radiologica stereotassica.

Tali procedure sono diventate routinarie con maggior estensione dell'uso del Mammotome sotto guida ecografica, sistema di prelievo bioptico in aspirazione più sofisticato e di maggiore impatto diagnostico.

L'utilizzo del Mammotome troverà completa applicazione quando verrà acquisito il sistema di guida stereotassica ad esso dedicato permettendo una più accurata programmazione dei casi trattabili con radioterapia intraoperatoria e/o con Chirurgia del linfonodo sentinella.

Il prelievo agobiottico oltre ad evitare, nei casi di benignità, più ampie e antiestetiche biopsie chirurgiche, permette di programmare preventivamente l'intervento chirurgico nei

casi di malignità accertata eliminando il tempo della diagnosi al congelatore.

Recentemente è aumentato il ricorso alla Risonanza Magnetica in casi selezionati con risultati diagnostici di rilievo confermati dai riscontri ottenuti nel Trial di ricerca sull'utilità della RM in pazienti a rischio genetico.

I risultati delle screening RM dei soggetti a rischio genetico di neoplasia della mammella è stato oggetto di comunicazione scientifica recente.

Pertanto il pacchetto diagnostico attualmente offerto dalla Radiologia dell'Istituto comprende tutte le metodiche che allo "stato dell'arte" si addicono ad un centro di secondo livello.

#### **SEZIONE DI RISONANZA MAGNETICA (Medico di riferimento: dott. L. Balestreri)**

L'attività principale di RM riguarda la diagnosi, la stadiazione e il follow-up delle neoplasie, in particolare quelle cerebrali, epatiche e pelviche.

Tra le richieste di prestazioni provenienti dalla popolazione del territorio il settore preponderante è rappresentato dalla patologia osteo-articolare e della colonna vertebrale, tuttavia nel corso del tempo si è consolidato il riferimento a questa struttura per i casi più complessi di tipo internistico che richiedono programmi software dedicati come l'angiografia RM, la colangiografia RM e la Mammografia RM, in questo venendo a soddisfare nuove esigenze diagnostiche e a colmare deficienze di altre strutture sanitarie non dotate di apparecchiature altrettanto sofisticate.

In associazione con le S.O. di Chirurgia e di Radioterapia, nel corso del 2004, si è concluso lo studio riguardante l'efficacia diagnostica della RM nella stadiazione del retto e i risultati sono stati presentati in un Convegno Internazionale.

E' continuato inoltre lo screening mediante RM dei tumori della mammella in soggetti a rischio, nell'ambito del progetto di ricerca coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità a cui l'Istituto partecipa.

I risultati preliminari evidenziano la maggior sensibilità della mammografia con RM rispetto alle altre indagini strumentali.

#### **SEZIONE DI TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA**

#### **(Medico di riferimento: dott. A. Morra)**

Con la TAC Spirale multistrato l'acquisizione elettronica e la rielaborazione dei dati relativi a un volume anziché ad una superficie, permette di produrre immagini tridimensionali di grande impatto diagnostico e di grande utilità per il Chirurgo.

Nel corso dell'anno è stata applicata la tecnica di rielaborazione dei dati acquisiti durante un'indagine toraco-addominale standard per produrre contemporaneamente immagini delle componenti scheletriche (colonna-bacino e coste).

Questa tecnica si è dimostrata molto valida in soggetti con sospette lesioni ossee metastatiche perchè abbina il vantaggio della sensibilità, per taluni distretti superiore a quella della Radiologia tradizionale, a quello di evitare al paziente indagini radiologiche convenzionali dello scheletro.

Oltre alla routinaria attività di diagnostica in campo oncologico, consistente nella stadiazione e follow-up delle neoplasie, la TAC Spirale è impiegata in indagini di diagnosi precoce del cancro del colon mediante la colonscopia virtuale.

In tale settore è iniziato lo studio riguardante l'efficacia diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con aumentato rischio per familiarità in collaborazione con l'Unità Operativa di Gastroenterologia, confrontandola con la colonscopia convenzionale.

Un dedicato programma di rielaborazione elettronica permette infatti di ottenere la visione endoscopica del viscere e di riconoscere neo-formazioni superiori al centimetro con la stessa sensibilità dell'endoscopia virtuale.

La TAC Spirale è stata utilizzata anche nella diagnosi precoce delle neoplasie polmonari occulte in soggetti a rischio; questo accertamento verrà applicato in soggetti HIV positivi nei quali è documentata una maggior incidenza di neoplasie polmonari nell'ambito di un progetto di ricerca elaborato dall'Unità Operativa di Oncologia Medica.

#### **SEZIONE DI ECOGRAFIA EPATO- BILIARE**

#### **(Medico consulente: dott. L. Tommasi)**

Nel corso del 2004 è stata attivata la sezione di ecografia riguardante lo screening delle lesioni neoplastiche primitive del fegato in soggetti a rischio e il follow-up ecografico dei soggetti operati di neoplasie delle vie digerenti.

L'attività meramente diagnostica è completata, dove richiesto, dalla biopsia ecoguidata di eventuali lesioni focali e dal trattamento di termoablazione con sonda a radiofrequenza.

**PROGRAMMI DI RICERCA (linea di ricerca n.5).**

Nel 2004 è stata condotta la seconda e terza fase del Trial multicentrico riguardante la diagnosi precoce mediante RM, Mammografia ed Ecografia dei carcinomi della mammella in soggetti a rischio genetico (BRCA).

Si è consolidata la tecnica di ricostruzione tridimensionale per osso dei dati acquisiti dalla TAC Spirale eseguita per lo studio dei parenchimi toraco-addominali e la metodica è stata oggetto di comunicazioni a più convegni scientifici.

**PROGETTUALITA' CLINICO-SCIENTIFICA PER IL 2004**

Per il 2005 sono previsti i seguenti progetti:

- a) Prosecuzione del reclutamento di soggetti senza alterazione BRCA accertata, ma con

la sola familiarità, nel programma di ricerca denominato "Trial multicentrico italiano sulla valutazione della RM e di altre modalità di imaging nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico".

- b) Partecipazione al Trial Italiano sulla accuratezza diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con accertato rischio del carcinoma del colon-retto.
- c) Reclutamento di pazienti HIV positivi per la ricerca su "Diagnosi precoce del carcinoma polmonare nei soggetti con infezione da HIV" in collaborazione con l'Unità Operativa di Oncologia Medica AIDS.

Nel corso del 2004 è proseguita la collaborazione con l'Istituto di Radiologia delle Università di Trieste nell'ambito della convenzione con la Scuola di Specializzazione di Radiologia con frequenza a turno di allievi specializzandi.

**RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA'  
DELL'ANNO 2004**

**Tabella N° 1: Prestazioni più significative, variazione e percentuale rispetto al 2003**

<b>ESAMI</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>Var.</b>	<b>%</b>
<b>RMN</b>	4.032	4.429	397	9,85%
<b>TC</b>	5.016	5.328	312	6,22%
<b>MAMMOGRAFIE *</b>	5.961	6.170	209	3,51%
<b>ECO MAMMARIE</b>	2.653	2.861	208	7,84%
<b>TORACI</b>	5.864	5.816	-48	-0,82%
<b>BIOPSIE TC</b>	99	73	-26	-26,26%
<b>BIOPSIE MAMM.</b>	150	218	68	45,33%
<b>ECO ADDOME</b>	0	357	357	*
<b>OSSA</b>	3.465	3.532	67	1,93%

\* comprese quelle eseguite per centraggio o biopsia

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Pozzi Mucelli R, Rimondini A, Morra A. Radiological evaluation in planning surgery of renal tumors. Abodominal imaging, 2004, 29:312-319

## NUCLEO DI RICERCA CLINICA E LABORATORISTICA IN EMATOLOGIA

### Personale clinico-scientifico

Dirigente - Responsabile:	dr. V. Gattei
Dirigenti Medici:	dr.ssa V. Attadia
Dirigenti Biologi:	dr.ssa D. Aldinucci, dr. M. Degan
Borsisti:	dr. R. Bomben, dr. M. Dal Bo, dr.ssa D. Lorenzon, dr.ssa K. Olivo, dr.ssa B. Rapanà, Dr. P. Sonogo dr.ssa A. Zucchetto,

Le attività del Nucleo di Ricerca Clinica e Laboratoristica in Ematologia (NRCLE), Struttura Semplice Dipartimentale ad elevata complessità (tipo B1) afferente al Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini, si sono sviluppate, nel corso del 2004, orientandosi in una attività clinico-assistenziale di supporto diagnostico onco-ematologico per pazienti afferenti da reparti clinici dell' Istituto e da altre Istituzioni sia regionali che extra-regionali, ed in una attività di ricerca sperimentale da inquadrarsi nell'ambito della linea di ricerca istituzionale sulle neoplasie onco-ematologiche.

### ATTIVITÀ CLINICO-ASSISTENZIALE

#### a) Attività di diagnostica onco-ematologica morfologica ed immuno-fenotipica

Il servizio produce refertazione formale di esami citomorfologici e citochimici, tipizzazioni immunofenotipiche, eccessi clonali, etc. su sangue periferico ed aspirati midollari relative a pazienti onco-ematologici (leucemie acute, linfomi non-Hodgkin, linfomi di Hodgkin, sindromi mieloproliferative e linfoproliferative, mielomi e gammopatie monoclonali, mielodisplasie, etc.) di nuova osservazione o in follow-up.

#### b) diagnostica onco-ematologica molecolare

Il servizio produce refertazione formale per quanto concerne le seguenti traslocazioni cromosomiche effettuabili su prelievi di sangue periferico, midollare e/o linfonodi:

BCR/ABL [t(9;22) M-BCR], BCR/ABL [t(9;22) m-BCR], BCR/ABL [t(9;22)  $\mu$ -BCR], AML1/ETO [t(8;21)], PML/RAR $\alpha$  [t(15;17)], CBF $\beta$ /MYH11 [inv(16)], MLL/AF4 [t(4;11)], E2A/PBX1 [t(1;19)], TEL/AML1 [t(12;21)] (leucemie), ALK/NPM [t(2;5)], BCL2/IgH [t(14;18) MBR], BCL2/IgH [t(14;18) mcr], BCL1/IgH [t(11;14) MTC], API2/MLT [t(11;18)], Clonalita' B (FR1-JH/CDR3-JH) (linfomi).

In aggiunta, studio delle mutazioni somatiche delle regioni variabili dei geni IgH come esame prognostico in Leucemie Linfatiche Croniche a fenotipo B già diagnosticate.

#### c) valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi.

Il servizio produce refertazione formale per quanto riguarda la quantizzazione dei progenitori CD34+ associate allo studio dei precursori clonogenici (CFU-GEMM, BFU-E, CFU-GM) per pazienti con neoplasie emopoietiche o tumori solidi trattati con chemioterapia ad alte dosi e fattori di crescita. Nella tabella n.1 viene presentato il riepilogo dell'attività diagnostica svolta nel 2004.

### ATTIVITÀ DI RICERCA SPERIMENTALE

#### a) progettualità legata alla diagnostica onco-ematologica immuno-fenotipica e

### **molecolare: la leucemia linfatica cronica a cellule B (B-CLL)**

È stato intrapreso uno studio che si propone di chiarire, nell'ambito dell'eterogeneo gruppo delle B-CLL alcuni aspetti di interesse prognostico (con forte ricaduta prognostica) e di fisiopatologia delle B-CLL.

- stato mutazionale dei geni IgVH e valenza prognostica; oltre alla percentuale di mutazioni dei geni IgVH, la cui valenza prognostica è stata già ben definita, sono state valutate altre caratteristiche "qualitative" dello stato mutazionale dei geni IgVH: selezione positiva operata dall'antigene (applicazione di modelli statistici binomiali e multinomiali); utilizzo preferenziale di determinate famiglie IgVH; livello di complessità per quanto concerne la eterogeneità clonale (valutazione del numero di mutazioni uniche, condivise o parzialmente condivise da tutti i trascritti analizzati per ogni caso studiato); caratteristiche dello stato mutazionale dovuto alla attivazione della SHM (vedi sotto); di alcuni di questi parametri è stata identificata la valenza prognostica (es. "antigen-driven selection") e quindi la sua introduzione nella pratica clinica accanto alla valutazione della percentuale di mutazioni. Il risultato di tali studi, oltre a dare esito ad alcune pubblicazioni scientifiche (v. dopo), è stato "trasferito" in ambito clinico come esame laboratoristico a valenza prognostica; la procedura di analisi dello stato mutazionale dei segmenti IgVH messa a punto prevede: estrazione di RNA, retrotrascrizione, clonaggio in batteri, estrazione di DNA plasmidico (10-20 colonie), sequenza, analisi di sequenza, emissione di referto per il clinico di riferimento, contenente n. cloni analizzati, percentuale di mutazioni; IgVH utilizzato dal clone patologico; a richiesta, evidenza di "antigen-driven selection";
- stato mutazionale dei geni IgVH ed espressione di marcatori di maturazione in "unmutated" B-CLL; sono stati intrapresi studi qualitativi in un sottogruppo di B-CLL con basso numero di mutazioni (prognosi peggiore) allo scopo di valutare: selezione positiva operata dall'antigene; utilizzo preferenziale di determinate famiglie IgVH; livello di complessità per quanto concerne la eterogeneità clonale (conta delle mutazioni uniche, condivise o parzialmente condivise); tali studi saranno integrati con studi di espressione su RNA/proteine di geni usualment espressi da cellule post-GC (es. IRF-4, Blimp-1);
- studio dell'espressione di enzimi della "somatic hypermutation (SHM) machinery";

studio dell'espressione di activation-induced cytidine deaminase (AID), uracil-N-glycosylase (UNG), translesion DNA polymerases; lo studio di espressione è condotto in real-time PCR utilizzando un sottogruppo di B-CLL ad elevato numero di mutazioni ma senza evidenza di "antigen-driven selection" allo scopo di individuare, senza altre interferenze, target mutazionali specifici dei vari enzimi ("nucleotide-preference"); tali studi sono stati condotti e verranno condotti in parallelo su altri modelli cellulari come linee cellulari di linfoma B non-CLL e cellule naive o memory purificate da campioni di sangue periferico.

Accanto agli studi summenzionati prevalentemente di espressione genica, sono stati portati avanti studi avanzati di espressione proteica in citometria a flusso, nell'ambito dei quali l'analisi dell'espressione dei marcatori di membrana di interesse è stata valutata mediante l'applicazione di algoritmi informatici identici a quelli utilizzati in ambito di studio di "gene expression profiling" (GEP); per tale ragione, questo tipo di elaborazione analitica del dato citofluorimetrico è stato chiamato "surface-antigen expression profiling" (SEP). I risultati sinora ottenuti, nell'ambito delle B-CLL, sono stati i seguenti:

- "Clustering" immunofenotipico e "immunophenotypic signature" di B-CLL a prognosi diversa; mediante applicazione di metodi statistici di "clustering" non supervisionato (gerarchico e non gerarchico) sono stati individuati sottogruppi a prognosi diversa; l'uso di algoritmi supervisionati (metodo dei centroidi ridotti) ci ha permesso di individuare un numero di marcatori fenotipici (12 antigeni) la cui espressione coordinata e differenziale rappresenta la "signature" fenotipica di sottogruppi a prognosi diversa;
- dal "clustering" immunofenotipico alla realizzazione di uno "score" fenotipico a valenza prognostica; questa parte di progettualità è strettamente legata alla precedente e consiste nella identificazione del peso prognostico degli specifici marcatori fenotipici individuati da studi di "clustering" come determinanti nella definizione di sottoclassi prognostiche; verrà definito il cut-off ottimale in grado di discriminare classi prognostiche e uno score complessivo che consentirà la identificazione di classi di rischio; questa parte di progetto, finora solo in fase iniziale, permetterà di proporre una serie di marcatori fenotipici la cui espressione in citofluorimetria potrà essere utilizzata per una immediata traslazione in ambito clinico con finalità prognostiche;



- dal "clustering" immunofenotipico ai test funzionali di migrazione/adesione su proteine della matrice extracellulare in sottotipi di B-CLL; studio svolto in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2 (A. Colombatti); dati preliminari indicano capacità migratorie differenziali di sottotipi diversi di B-CLL;

- espressione e attività telomerasica e lunghezza dei telomeri in B-CLL con diverso stato mutazionale; questo studio si propone di valutare la lunghezza dei telomeri e/o la parallela attività telomerasica in sottogruppi di B-CLL diversi come stato mutazionale o altre caratteristiche fenotipiche (importante a tal riguardo che i gruppi studiati siano simili per età); tale studio permetterà di definire la valenza prognostica di tali caratteristiche funzionali e, in parallelo di individuare sottogruppi di malattia con "storia proliferativa" diversa;

- studio dell'espressione di "cancer testis antigens" (CTA) e sua modulazione indotta da agenti ipometilanti in specifici sottotipi di B-CLL; studio svolto in collaborazione con il Nucleo di Bioimmunoterapia dei tumori (M. Maio); in parte integrato con i dati dello studio precedente, il presente progetto si propone di individuare set di CTA espressi da sottogruppi di B-CLL, così come di selezionare subsets che possano potenzialmente beneficiare di un trattamento con agenti ipometilanti utilizzati come modulatori dell'espressione di CTA.

**b) progettualità legata alla valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi.**

Il NRCLE partecipa assieme SOS Dipartimentale "Attività trasfusionale Relativa alle Alte Dosi" del Dip. di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini ed alla SOS Dipartimentale "Terapie Cellulari e Chemioterapia ad alte dosi" del Dip. di Oncologia Medica, alla progettualità relativa alle terapie ad alte dosi con rescue con cellule staminali autologhe;

l'interesse specifico, in tale ambito, è relativo allo studio dei pazienti tipicamente identificati come scarsi "mobilizzatori" di cellule staminali periferiche, cioè anziani e/o affetti da patologie infettive specifiche (HIV, HCV, tumori associati ad infezioni virali etc.) per i quali sarebbe necessario il ricorso a procedure di espansione ex-vivo delle cellule staminali stesse. A tal riguardo si sta valutando l'efficacia di un sistema monouso chiuso per l'espansione ex-vivo di cellule nucleate e di

progenitori ematopoietici già validato a livello europeo a partire da cellule staminali CD34+ selezionate da sangue di cordone ombelicale; "gene expression profiling" (GEP) specifici (vedi sotto) sono programmati su RNA totale estratto da cellule CD34+ normali provenienti da pazienti sottoposti a procedure di mobilizzazione standard e coltivate in vitro in presenza di cocktails specifici di citochine (flt3L, trombopoietina, SCF, IL-6, IL-3); accanto al GEP, sono stati messi studi della capacità proliferativa e potenzialità differenziativa (colony assays, LTC-IC assay) e dell'espressione di marcatori di differenziazione. Per altre informazioni si rimanda alle relazioni delle SOS summenzionate.

**c) progettualità legata all'attività della "core facility microarray CBM-SISSA-CRO" del Centro di Biomedicina Molecolare**

- GEP in B-CLL; è stato intrapreso uno studio di GEP atto a confrontare sottogruppi specifici di B-CLL (con profilo non-mutato dei geni IgVH, con o senza evidenza di ag-driven selection, appartenenza a sottogruppi prognostici immunofenotipici specifici come dettagliatamente descritto più avanti, etc.); allo stato attuale, esperimenti sono stati eseguiti su 20 casi di B-CLL in cui la componente neoplastica è stata purificata preventivamente, utilizzando piattaforme oligonucleotidiche di 23.000 geni ibridizzate con la tecnica del dual-labeling; come reference RNA è stato impiegato RNA estratto da linfociti B da un pool di donatori sani; sono stati testati protocollo di ibridizzazione diversi allo scopo di definire il protocollo che era in grado di fornire i risultati migliori in termini di rapporto tra segnale specifico e fondo. La tecnologia del GEP, verrà utilizzata anche in altre progettualità di interesse onco-ematologico che prendono le mosse da spunti scientifici di interesse emersi di recente grazie a studi collaborativi:

- GEP in blasti di leucemie mieloidi acute (LMA) e mielodisplasie (MDS); studi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata, Roma, hanno dimostrato espressione maggiore di CD90 in blasti di MDS o AML post-MDS rispetto a quelli di AML de novo; GEP specifici sono stati improntati per definire il profilo d'espressione genica differenziale dei blasti mieloidi CD34+ purificati da leucemie acute mieloidi primarie o dei pazienti più giovani, nei confronti dei blasti purificati da midolli mielodisplastici o da pazienti affetti

da LMA secondarie a MDS o altra sindrome mieloproliferativa cronica.

- GEP in cellule di LMA e primary effusion lymphomas (PEL) trattate in vitro con agenti ipometilanti; studio collaborativo con il Nucleo di Bioimmunoterapia dei tumori (M. Maio); tali studi hanno dimostrato l'attività di induzione genica dell'agente ipometilante 5-azadeossicitidina (DAC) per quanto riguarda geni di interesse immunoterapico (CTA) sia in blasti leucemici che cellule di PEL; studi di GEP saranno eseguiti allo scopo di confrontare il profilo genico indotto da DAC su modelli cellulari diversi.

- studio di precursori emopoietici espansi ex vivo: vedi il paragrafo precedente

#### **d) altre progettualità onco-ematologiche**

- espressione del proto-oncogene c-kit su cellule di linfoma di Hodgkin (HD); sono state identificate alcune peculiarità biochimiche di c-kit in cellule neoplastiche di HD: peso molecolare minore (difetto di glicosilazione?), numero inferiore di recettori/cellula, bassa affinità, anomalie nei processi di internalizzazione del complesso c-kit/SCF.

- espressione e ruolo funzionale del recettore per l'interleukina-7 (IL-7R/CD127) e del suo ligando in HD; studi hanno dimostrato l'espressione del complesso recettoriale IL-7R $\alpha$ /CD127, IL-2R $\gamma$ /CD132 su linee cellulari di HD. IL-7 è in grado di indurre: a) incremento della capacità clonogenica, potenziata dalla costimolazione con IL-3 ed IL-9; b) rescue dall'apoptosi. Linee cellulari di HD e colture primarie di fibroblasti linfonodali di HD (HDF) producono IL-7 (effetto autocrino e paracrino). Inoltre HDF esprimono IL-7R il cui ingaggio determina un incremento della produzione di IL-6.

- studi di dei geni coinvolti nei meccanismi regolatori della sintesi di immunoglobuline in PEL; questo studio si propone di indagare i meccanismi complessi della mancata sintesi di SIgs in PEL attraverso studi di espressione/funzione di molecole coinvolte nel signalling delle cellule B (IRF-4, BSAP, BLIMP-1, PU.1, Oct-1 ed Oct-2, BOB-1).

- Ruolo della molecola CD26/DPPIV nella risposta terapeutica di leucemie e linfomi umani a cellule T e di linfomi HD alla 2'-deoxycoformycina (dCF); La dCF è un potente inibitore della adenosina deaminasi (ADA), un enzima che regola la concentrazione della adenosina e che colocalizza sulla superficie cellulare con la molecola CD26. È stato dimostrato che le cellule tumorali che esprimono CD26/ADA sono resistenti agli effetti della dCF, suggerendo l'utilizzo dell'espressione di CD26 come indicatore della sensibilità alla dCF;

- Sintesi, caratterizzazione e meccanismi d'azione di complessi con potenziali proprietà chemioterapiche; sono stati intrapresi studi collaborativi di "testing" in vitro di nuovi farmaci caratterizzati da una maggiore attività antineoplastica, e.g. nuovi complessi ditiocarbammici di Pt(II) del Pd(II) e dell'oro (III) con leganti chelanti. Gli effetti biologici dei nuovi composti sono stati valutati utilizzando come modello sperimentale un pannello di linee cellulari derivate da AML.

#### **FONDI E FINANZIAMENTI**

Parte dei programmi di ricerca del NRCLE per il 2004 sono stati finanziati da fondi ottenuti dal Ministero della Sanità nell'ambito della Ricerca Finalizzata IRCCS ed Alleanza Contro il Cancro (progetto "Genomica").

---

**RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL' ATTIVITA' DIAGNOSTICA**
**Tabella 1:** Prestazioni clinico-diagnostiche per paz. onco-ematologici Anno 2004

Indagine	Numero di esami effettuati
Esame morfologico sangue periferico	242
Esame morfologico sangue midollare	324
Tipizzazioni immunofenotipiche*	628
Ricerca eccessi clonali	555
Tipizzazione sottopopolazioni cellulari progenitori CD34+**	496
Indagini di diagnostica molecolare***	1.229
Saggi clonogenici completi****	107
<b>TOTALE INDAGINI</b>	<b>3.688</b>
<b>TOTALE PRESTAZIONI*****</b>	<b>18.082</b>

---

\*su midollo e sangue periferico

\*\*su sangue periferico o prodotto aferetico

\*\*\*le indagini di diagnostica molecolare riportate comprendono procedure di estrazione di acidi nucleici (n. 298), crioconservazione (n. 298), reazioni retroscrittasiche (n. 118), polimerasiche (n. 506) e sequenziamento di segmenti di DNA (n. 9)

\*\*\*\*eseguiti in triplicato per CFU-GEMM, CFU-GM e BFU-E

\*\*\*\*\*il computo delle prestazioni e' effettuato tenendo conto degli specifici fattori moltiplicativi come da applicazione del tariffario regionale

## IMMUNOEMATOLOGIA, TRASFUSIONALE E ANALISI CLINICHE

### Personale clinico-scientifico

Responsabile: prof. L. De Marco  
 Dirigenti: dr. L. Abruzzese, dr.ssa. M. Cozzi, dr.ssa. M.R. Cozzi, dr. Da Ponte, dr. L. De Appollonia, dr. A. Gasparollo, dr. P. Del Ben, dr. M. Mazzucato, dr. A. Steffan,  
 Biologo borsista: dr.ssa M. Battiston

- **Struttura Operativa Semplice(B3):** identificate per la specificità dell'obiettivo, ex moduli o funzioni

### Unità Operativa Semplice Analisi Cliniche Automatizzate (Responsabile: Dr. P. Del Ben)

L'Unità Produttiva Analisi Cliniche Automatizzate riguarda test chimico-clinici finalizzati alla refertazione a scopo diagnostico ed alla validazione degli emocomponenti, sotto la responsabilità diretta del Dirigente di I livello incaricato.

### AREE FUNZIONALI DELL'UNITA' OPERATIVA COMPLESSA

#### Laboratorio Trasfusionale di Immunoematologia (Res. dott. Alessandro Da Ponte)

Durante il 2004 l'attività del Servizio di Immunoematologia ha proseguito nella strada della leucodeplezione universale con la filtrazione in linea di tutte le unità di sangue omologo e la sola produzione di piastrine filtrate da aferesi. E' parallelamente continuato l'uso clinico del solo plasma A ed AB dopo quarantena. L'attività di raccolta sangue intero ed emocomponenti è continuata su buoni livelli

con possibilità di avere a disposizione per i pazienti del nostro Istituto sempre l'emocomponente ideale e di contribuire all'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti grazie anche alla fattiva collaborazione delle locali associazioni del volontariato.

L'attività ambulatoriale ha registrato un costante aumento concentrandosi soprattutto nella salassoterapia dei pazienti affetti da malattie mieloproliferative croniche ed emocromatosi, nella promozione delle autodonazioni sia di pazienti interni che destinati ad essere operati in altre sedi e nella fisiopatologia delle anemie non neoplastiche.

La collaborazione con il Dipartimento di Immunoematologia della Provincia di Pordenone è proseguito con la condivisione di procedure, l'accentramento della banca dati informatizzata e l'esecuzione del test NAT per la ricerca del virus dell'epatite C in sede unica provinciale.

Il nostro Istituto è stato inoltre il primo centro Mondiale per la sperimentazione di un nuovo sistema per la raccolta di sangue intero (Ditta Haemonetics, USA) con procedura aferetica. Tale sistema che è in corso di certificazione per il marchio CE avrà notevoli ripercussioni in quanto permette di raccogliere in tempi limitati unità di emazie concentrate (anche doppie) già leucodeplete.

### **Laboratorio di Immunometria e dosaggi ormonali**

**(Res. Dott. Leandro De Appollonia):**

Nel corso dell'anno 2004 l'area funzionale "Immunometria e Dosaggi Ormonali" oltre all'attività storica, ha consolidato l'attività relativa al pannello diagnostico "Gastropanel" basato sul dosaggio sierico contemporaneo di Pepsinogeno I, Pepsinogeno II, Gastrina ed anticorpi anti-Helicobacter pylori (\*) quale mezzo non invasivo di ausilio nella diagnosi di gastrite atrofica avanzata a livello del corpo gastrico (patologia legata ad un rischio elevato per cancro dello stomaco); ha concluso il progetto core-facility per "EPATITE, HIV e TORC" con il Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia con attuazione prevista per l'inizio del 2005; ha introdotto i dosaggi per la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (adiuvante nella diagnosi dell'intolleranza al glutine) nel quadro di possibili incidenze di tumori dell'apparato digerente in celiaci non a dieta e per la determinazione di Calprotectina (adiuvante nella valutazione di malattie infiammatorie e neoplastiche del colon); ha effettuato le indagini necessarie alla valutazione di fattibilità relative all'accorpamento delle indagini diagnostiche di immunometria e chimica clinica su strumentazione integrata. Nell'ambito del progetto "Il controllo di qualità nel laboratorio oncologico: e-oncology per lo sviluppo di linee guida di appropriatezza di utilizzo clinico e di CQ dei biomarcatori" (proponente l'IRCCS di BARI - Ricercatore responsabile: prof. Angelo Paradiso) l'area funzionale "Immunometria e Dosaggi Ormonali" ha predisposto e coordinato l'invio del materiale per l'effettuazione del VEQ Cromogranina-A.

\*La determinazione degli anticorpi anti-Helicobacter p. è effettuato presso il Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia)

Collegamenti operativi l'Unità Produttiva Immunodosaggi ha inoltre mantenuto in particolare rapporti di fattiva collaborazione:

- con la divisione di Gastroenterologia e con il Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia per l'implementazione del pannello diagnostico "Gastropanel";
- con la divisione con il Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia per i progetti di core-facility;

- con l'associazione Alleanza Contro il Cancro nell'ambito del progetto "Il controllo di qualità nel laboratorio oncologico: e-oncology per lo sviluppo di linee guida di appropriatezza di utilizzo clinico e di CQ dei biomarcatori" (proponente l'IRCCS di BARI - Ricercatore responsabile: prof. Angelo Paradiso) per il programma VEQ Cromogranina-A.

Per l'anno 2005 si prevede l'avvio dei dosaggi in core-facility per "EPATITE, HIV e TORC"; la valutazione dei dati relativi alla VEQ - Cromogranina A inserito nell'ambito delle progettualità accettate dall'Associazione Contro il Cancro, l'avvio dell'integrazione dei dosaggi di immunometria e di chimica clinica.

### **Laboratorio di Ematologia**

**(Res. Dott. Luciano Abruzzese)**

Nel 2004 il numero degli esami emocromocitometrici ricalca approssimativamente l'andamento degli anni precedenti attestandosi circa sui 38000 dosaggi. Restano invariati gli esami emocromocitometrici eseguiti come esterni rispetto a quelli eseguiti come interni indicativi di una miglior gestione ambulatoriale del paziente.

Il dosaggio dei reticolociti continua ad essere un esame sempre più richiesto sia nella gestione dei pazienti ricoverati, ed in questo caso vanno annoverati i pazienti che vengono sottoposti alle terapie ad alte dosi ai quali è richiesto un monitoraggio più accurato del recupero emoglobinico, sia per i pazienti esterni verso i quali probabilmente c'è una maggiore attenzione da parte dei Curanti per quelle forme di anemie o di policitemie finora poco considerate. Il numero dei dosaggi dei reticolociti per i pazienti esterni è passato dai 326 del 2003 ai 364 del 2004 e ai circa 700 dosaggi per gli interni. L'incremento del dosaggio dei reticolociti coincide anche con l'incremento delle procedure di reinfusione delle cellule staminali e quindi degli autotrapianti, nei pazienti con patologie onco-ematologiche.

### **Laboratorio dell'emostasi e Ambulatorio**

**Emostasi**

**(dott. Agostino Steffan)**

Il laboratorio emostasi ha implementato durante l'anno 2004 lo studio delle patologie coagulative sia in termini qualitativi che quantitativi. Grazie al pannello di indagini di biologia molecolare che eroghiamo per tutta

l'area pordenonese il nostro laboratorio ha intrapreso rapporti di collaborazione con il Dott. Tropeano responsabile dell'ambulatorio trombotico della Azienda Ospedale di PN.

È proseguita l'attività dell'Ambulatorio di Fisiopatologia dell'Emostasi sia per i pazienti interni che esterni con particolare riferimento alle valutazioni coagulative nei pazienti con patologia oncologica.

Per quanto riguarda l'immunologia piastrinica sono entrate nella routine diagnostica le valutazioni delle piastrine reticolate e anticorpi antiplastrine secondo nuove metodiche più raffinate e più sensibili messe a punto dal Dott. A. Gasparollo.

Per il 2005 si prevede di:

- Avviare uno studio collaborativo all'interno dell'Associazione Alleanza Contro il Cancro sulla problematica trombotica e cancro, in collaborazione anche con l'Università di Padova.
- Utilizzare metodiche di Biologia molecolare per evidenziare le mutazioni di ADAMTS 13.
- Esecuzione di un protocollo di studio sulle alterazioni dell'ADAMTS13 in corso di by-pass aorto-coronari (protocollo in collaborazione con l'università di Padova).

#### **Risultati rilevanti ottenuti nel 2004**

- Ruolo dei recettori piastrinici dell'ADP nel meccanismo di attivazione piastrinica von Willebrand dipendente.
- Individuazione della funzione "trombogenica" dei proteoglicani vascolari di tipo Versicano, sovraespressi nella placca aterosclerotica.
- Consolidamento del programma di Accreditamento e Certificazione.
- Avvio di progetto per la realizzazione di un Registro Regionale sulla Patologia dell'Emostasi.
- Leucodeplezione di tutte le unità trasfusionali per ridurre il rischio di trasmissione di malattie infettive, per prevenire le reazioni post-trasfusionali da liberazioni di citochine e dell'alloimmunizzazione.

#### **AREE FUNZIONALI DI RICERCA**

##### **Biochimica dell'emostasi e biologia vascolare**

Nel corso dell'anno 2004 l'Unità Produttiva Biochimica dell'emostasi ha svolto attività di ricerca nell'ambito dell'emostasi, in collaborazione con gli Istituti di Biochimica e di Semeiotica medica dell'Università degli Studi di Padova, con l'I.R.C.C.S.- Policlinico dell'Università degli Studi di Milano. L'Unità Produttiva Biochimica dell'emostasi ha inoltre integrato l'attività del Laboratorio dell'emostasi per la diagnostica delle patologie coagulative, in particolare per quanto riguarda le trombocitopatie e le alterazioni qualitative e quantitative del fattore di von Willebrand.

Nel corso dell'anno 2004 l'Unità Produttiva Biologia vascolare ha continuato l'attività di ricerca relativa ai meccanismi di interazione delle cellule con vari substrati in condizioni di flusso controllato. In particolare sono stati presi in esame i fenomeni biofisici e biochimici conseguenti all'adesione e all'attivazione piastrinica su componenti della matrice extracellulare, quali fattore di von Willebrand, proteoglicani; a tale finalità è stato ampiamente migliorato il sistema di analisi di immagine computerizzato, che ha consentito l'aumento di performance del software atto ad analizzare modificazioni funzionali di cellule in rapido movimento. Le migliorie attuate nell'analisi d'immagine ha permesso di estendere il campo d'interesse allo studio di bio-materiali plastici polimerici per lo sviluppo di nuovi metodi analitici dell'omeostasi coagulativa. Il lavoro è condotto nell'ambito dei progetti di ricerca finalizzata "Interazione multivalente piastrina-leucocita-cellula tumorale quale bersaglio per terapie anti-angiogenetiche e anti-metastatiche di supporto"; il progetto di ricerca ESA (Agenzia Spaziale Europea) "A novel system for in vitro detection of gravity effects on primary haemostasis"; il progetto di ricerca dell'ASI (Agenzia Spaziale Italiana) "A new "in vitro" closed filtration device which detects thrombus formation under different shear forces. L'U.O. svolge la sua attività in collaborazione con l'U.O. Oncologia Sperimentale 2, lo Scripps Research Institute La Jolla (CA, USA), l'I.R.C.C.S. Mario Negri Sud di S. Maria Imbaro (CH), il Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università Di Padova e con l'I.R.C.C.S.- Policlinico dell'Università degli Studi di Milano.

### **Progetti di Alleanza contro il Cancro**

“Il controllo di qualità nel laboratorio oncologico: e-oncology per lo sviluppo di linee guida di appropriatezza di utilizzo clinico e di CQ dei biomarcatori” “Organizzazione di un servizio di proteomica per la diagnosi molecolare dei tumori”.

### **Progettualità Clinico-Scientifica per l'anno 2005**

- Consolidare e possibilmente incrementare la raccolta di sangue intero;
- Incrementare le donazioni multicomponent;
- Avviare il Registro Regionale per le Patologie dell'Emostasi;
- Avviare la Cartella Clinica Ambulatoriale in Ambito Dipartimentale per la Patologia dell'Emostasi

### **Progettualità per l'anno 2005 all'interno delle varie linee di ricerca.**

**LINEA 2:** “Adesione cellulare nella trasformazione e progressione neoplastica”

I progetti di ricerca dell'U.O.C. che afferiscono alla linea 2 saranno indirizzati principalmente allo studio dell'adesione cellulare in condizioni di flusso con particolare riguardo allo studio dei meccanismi che regolano:

1. l'omeostasi coagulativa e riparazione del danno vascolare.
2. la neoangiogenesi ed aterosclerosi (in collaborazione con L'U.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).

Nell'ambito dei progetti di ricerca sperimentale per l'anno 2005 abbiamo da tempo attuato collaborazioni con vari gruppi italiani ed esteri su specifici argomenti scientifici:

- IRCCS-Mario Negri Sud, “Interazione piastrina-leucocita-cellula tumorale e

neoangiogenesi”. “Processi di rigetto negli xenotrapianti”

- IRCCS-Mario Negri Bergamo, “vWF e Porpora Trombotica Trombocitopenica”
- IRCCS-Policlinico Università di Milano, U.O.C. di Ematologia Az. Osp. Vicenza “alterazione dell'adesione-attivazione piastrinica al sottoendotelio e difetti dell'emostasi”
- Scripps Research Institute La Jolla CA, “fisiopatologia dell'emostasi e sistemi di flusso (biologia vascolare)”
- Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università Di Padova (biologia vascolare)
- Istituto di Clinica Medica dell'Università di Padova: “Studio sull'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare nei pazienti con tumori solidi metastatici
- Ospedale ‘De Gironcoli’, Conegliano, “fisiopatologia delle piastrinopenie”.
- Ospedali Riuniti di Trieste “fisiopatologia delle piastrinopenie”
- ESA (Agenzia Spaziale Europea) anche il progetto di ricerca "A novel system for in vitro detection of gravity effects on primary haemostasis".
- ASI (Agenzia Spaziale Italiana) "A new "in vitro" closed filtration device which detects thrombus formation under different shear forces”.

**LINEA 5:** “Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica, e sperimentale”.

I progetti di ricerca dell'U.O.C. che afferiscono alla linea 5 riguarderanno:

1. In collaborazione con L'U.O.C. Anestesia e Rianimazione è in atto uno studio che prevede l'utilizzo di differenti protocolli di anticoagulazione nei pazienti con cateteri venosi centrali Long-term allo scopo di prevenire i fenomeni trombotici.

Nell'ambito della ricerca clinica saranno sviluppati progetti sperimentali con alcuni gruppi italiani:

### **Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Degan M, Rupolo M, Bo MD, Stefanon A, Bomben R, Zucchetto A, Canton E, Berretta M, Nanni P, Steffan A, Ballerini PF, Damiani D, Pucillo C, Attadia V, Colombatti A, Gattei V. Related Articles, Mutational status of IgVH genes consistent with antigen-driven selection but not percent of mutations has prognostic impact in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma. 2004 Sep;5(2):123-6

- 2.. Degan M, Bomben R, Bo MD, Zucchetto A, Nanni P, Rupolo M, Steffan A, Attadia V, Ballerini PF, Damiani D, Pucillo C, Poeta GD, Colombatti A, Gattei V. Analysis of IgV gene mutations in B cell chronic lymphocytic leukaemia according to antigen-driven selection identifies subgroups with different prognosis and usage of the canonical somatic hypermutation machinery. *Br J Haematol.* 2004 Jul;126(1):29-42.
3. Ana Kasirer-Friede, Maria Rita Cozzi, Mario Mazzucato, Luigi De Marco, Zaverio M. Ruggeri and Sanford J. Shattil. Signaling Through GP Ib-IX-V Activates  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 Independently of Other Receptors. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3403-11
4. Mazzucato M., Cozzi MR., Pradella P., Ruggeri Z.M., De Marco L. Distinct roles of ADP receptors in von Willebrand factor-mediated platelet signaling and activation under high flow. *Blood.* 2004 November 15; 104(10):3221-3227
5. De Marco L., Perris R., Cozzi M.R., Mazzucato M.. Blood clotting in space. *J.Biol.Regul.Homeost Agents.*2004Apr-Jun;18(2):187-92.

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA'

**Totale complessivo Attività di Laboratorio: 537.149**

Attività di Laboratorio	Esami Esterni	Esami Interni	Donatori
Chimica Clinica	126498	229129	55817
Immunodosaggi	10136	6122	21684
Centro Trasfusionale	11774	47175	28814

### Attività Trasfusionale

Sono stati effettuati 5150 prelievi e preparate 10.173 unità (emazia, plasma e piastrine da aferesi)

Abbiamo completamente coperto il fabbisogno trasfusionale per il CRO (sia in termini di pazienti interni, Day Hospital, Via di Natale, ambulatoriali) e abbiamo partecipato con 1876 unità alla compensazione regionale.

**UNITÀ OPERATIVA  
SEMPLICE DI ATTIVITÀ  
TRASFUSIONALE  
RELATIVA ALLE ALTE DOSI**

**Responsabile:** Dr. M. Mazzucato

#### 1a) Funzioni caratterizzanti.

L'attività della S.O.S dipartimentale (B2) "Attività Immunotrasfusionale relativa alle Terapie ad Alte Dosi" riguarda:

- La raccolta, selezione, congelamento, conservazione e scongelamento delle cellule staminali da utilizzare a scopo di trapianto nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia.

- lo studio della fisiopatologia della adesione cellulare in sistemi di flusso, relativo a progetti di ricerca corrente e finalizzata.

**1b)** Nell'anno 2004 sono notevolmente incrementate le procedure relative al trapianto autologo delle cellule staminali al fine di supporto alla chemioterapia ad alte dosi anche in pazienti afferenti ai protocolli previsti per malattie infettive e tumori. Sono state eseguite 62 procedure di raccolta aferetica di cellule staminali dal sangue periferico e 5 procedure di raccolta cellule staminali attraverso espianto di midollo osseo con relativo "purging" (per un totale 252 unità congelate). Sono state eseguite 54 procedure di reinfusione (per un totale 169 unità congelate) in pazienti i quali hanno



ottenuto un pronto recupero emopoietico post-reinfusione. Si è dato inizio alle procedure di accreditamento secondo quanto indicato dal G.I.T.M.O. Tale programma verrà continuato nel 2005.

Nel corso dell'anno 2004 la S.O.S. ha sviluppato in stretta collaborazione con il SIT l'attività di ricerca relativa ai meccanismi di interazione delle cellule con vari substrati in condizioni di flusso controllato. E' stato inoltre continuato il progetto di "Alleanza contro il Cancro" al titolo *PROTEOMICA*. A tale finalità è iniziato un ampio programma di innovazione e aggiornamento dei supporti informatici in modo da poter affrontare in maniera adeguata i problemi inerenti la *FLUIDODINAMICA* dell'adesione delle cellule tumorali nell'ambiente vascolare. E' continuata inoltre la conversione del sistema di analisi di immagine computerizzato da 8 a 12 bit con il nuovo e più potente supporto informatico *MATLAB*, che consentirà l'aumento di performance del software atto ad analizzare modificazioni funzionali di cellule in rapido movimento sia in 2D che in 3D. L'approccio fluidodinamico e le migliori attuate nell'analisi d'immagine ha permesso di estendere il campo d'interesse allo studio di bio-materiali plastici polimerici per lo sviluppo di nuovi metodi analitici dell'omeostasi coagulativa.

#### 1c) Risultati rilevanti:

-Consolidamento ed espansione del progetto di supporto alla terapia ad alte dosi in pazienti affetti da HIV e Linfomi correlati. I primi risultati sono stati pubblicati in *J.C.O.* e *AIDS*

-Progettazione di nuove camere a flusso per lo studio dei fenomeni adesivi cellulari.

-Proposta di un nuovo approccio biofisico che tiene conto delle masse cellulari nello studio delle interazioni cellulari.

#### 1d) Per il 2005 si prevede di:

- Consolidare la raccolta e la reinfusione di cellule staminali del sangue periferico avendo come obiettivo quello di eseguire circa 40-50 procedure di raccolta aferetica ed almeno 30-40 reinfusioni.
- Sviluppare le procedure per l'Accreditamento della S.O.S.
- Consolidare e sviluppare gli studi di Fluidodinamica e Analisi Cellulare

nell'ambito dei progetti di "Alleanza Contro il Cancro".

- Consolidare e sviluppare gli studi di adesione cellulare in condizioni di flusso su sostanze citoadesive derivanti dalla matrice extracellulare.

1e) Progettualità per l'anno 2005 all'interno delle varie linee di ricerca.

**LINEA 2:** "Adesione cellulare nella trasformazione e progressione neoplastica" Homing delle cellule staminali (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).

Attività del SIT su tale linea di ricerca

**LINEA 5:** "Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale".

I progetti di ricerca dell'S.O.S. che afferiscono alla linea 5, in collaborazione con il SIT riguarderanno:

2. L'ottimizzazione delle procedure di raccolta, selezione, congelamento e conservazione delle cellule staminali del sangue periferico e alla valutazione multiparametrica dei pazienti sottoposti ad alte dosi di chemioterapia, allo scopo della razionalizzazione del supporto trasfusionale (collaborazione con la S.O.S. Terapia cellulare ad alte dosi di chemioterapia). La S.O.S. "Attività Immunotrasfusionale Relativa alle Alte Dosi di Chemioterapia" partecipa assieme SOS Dipartimentale NECLE del Dip. di Diagnostica di Laboratorio e per Immagini ed alla SOS Dipartimentale "Terapie Cellulari e Chemioterapia ad alte dosi" del Dip. di Oncologia Medica, alla progettualità relativa alle terapie ad alte dosi con rescue con cellule staminali autologhe; l'interesse specifico, in tale ambito, è relativo allo studio dei pazienti tipicamente identificati come scarsi "mobilizzatori" di cellule staminali periferiche, cioè anziani e/o affetti da patologie infettive specifiche (HIV, HCV, tumori associati ad infezioni virali etc.) per i quali sarebbe necessario il ricorso a procedure di espansione ex-vivo delle cellule staminali stesse. A tal riguardo si sta valutando l'efficacia di un sistema monouso chiuso per l'espansione ex-vivo di cellule nucleate e di progenitori ematopoietici già validato a livello

europeo a partire da cellule staminali CD34+ selezionate da sangue di cordone ombelicale.

<b>Procedure di raccolta</b>	<b>67</b>
<b>Unità congelate</b>	<b>252</b>
<b>Procedure di reinfusione</b>	<b>54</b>
<b>Unità scongelate</b>	<b>169</b>

#### **Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Simonelli C, Michieli M, Tedeschi R, Rupolo M, Abbruzzese L, Sartor I, Gattei V, Spina M, De Paoli P, Tirelli U. Hepatitis C virus infection does not prevent autologous bone marrow transplantation in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. AIDS: 2004; 18(13):1859-61
2. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzucato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-Dose Therapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation As Salvage Treatment for HIV-Associated Lymphoma in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):386
3. Ana Kasirer-Friede, Maria Rita Cozzi, Mario Mazzucato, Luigi De Marco, Zaverio M. Ruggeri and Sanford J. Shattil. Signaling Through GP Ib-IX-V Activates  $\alpha$ Ib $\beta$ 3 Independently of Other Receptors. Blood. 2004 May 1;103(9):3403-11
4. Mazzucato M, Cozzi MR., Pradella P., Ruggeri Z.M., De Marco L. Distinct roles of ADP receptors in von Willebrand factor-mediated platelet signaling and activation under high flow. Blood. 2004 November 15; 104(10):3221-3227
5. De Marco L., Perris R., Cozzi M.R., Mazzucato M. Blood clotting in space. J.Biol.Regul.Homeost Agents.2004Apr-Jun;18(2):187-92.

## MICROBIOLOGIA, IMMUNOLOGIA E VIROLOGIA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. P. De Paoli
Dirigenti Medici:	dr. G. Basaglia, dr.ssa C. Caffau
Dirigenti Biologi:	dr.ssa R. Tedeschi, dr.ssa S. Zanussi
Biologi borsisti:	dr.ssa M.T. Bortolin, dr.ssa M.L. Tomasini, dr.ssa C. Pratesi

### Unità Operativa Semplice Monitoraggio Microbiotico nel Paziente Immunodepresso (Responsabile: dr. G. Basaglia)

La Struttura Semplice "Monitoraggio microbiologico nel paziente immunodepresso" comprende il Settore di Batteriologia, Micologia e Parassitologia della Struttura Complessa di Microbiologia, Immunologia e Virologia. La Struttura Semplice ha come compito principale l'attività diagnostica e di ricerca nell'ambito delle infezioni da batteri, micobatteri, miceti e parassiti in generale e in particolare nel paziente immunocompromesso (con speciale riferimento al paziente oncologico, anche HIV positivo).

Oltre alla normale attività ormai strutturata negli anni, si è continuata l'attività di sorveglianza e di diagnostica microbiologica nei pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi, trattamento ormai consolidato in Istituto, e approfondita la diagnostica e la ricerca delle infezioni nel paziente oncologico. L'attività diagnostica e di ricerca viene continuamente verificata e aggiornata, con la sospensione di procedure ormai superate e l'introduzione di nuovi protocolli: nel corso dell'anno 2004, per esempio, sono state allestite le metodiche per l'esecuzione dei test di sensibilità dei lieviti agli antifungini (antimicogramma) in vista del loro inserimento nell'attività diagnostica.

Sempre nel corso del 2004 la Struttura Semplice ha continuato, in stretta collaborazione con il Settore di Biologia Molecolare, con il Settore di Sierologia e con l'Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, l'attività diagnostica e di ricerca relativa alla patologia correlata all'infezione da *Helicobacter pylori*, nell'ambito progettuale della linea 5. In particolare, conoscendo gli studi sulle relazioni tra presenza di *Helicobacter pylori* nello stomaco e insorgenza di patologie gastriche (gastrite, ulcera gastrica e duodenale, e, soprattutto, carcinoma e linfoma dello stomaco), si è continuato l'approfondimento dello studio di ceppi di *Helicobacter pylori* e della loro patogenicità (in particolare dello status *cagA* e della *cag* pathogenicity island o PAI). L'estensione della nostra analisi a pazienti con patologia gastrica ben caratterizzata ha fornito alcune informazioni sui rapporti tra genotipo *cag* e decorso clinico delle infezioni da *Helicobacter pylori*. Il nostro studio sembra indicare che l'eterogeneità nei genotipi *cag* riscontrata in un gruppo consistente di pazienti infettati da ceppi *cagA*-positivi di *Helicobacter pylori* sia associata a determinati quadri anatomo-clinici. La particolare frequenza di delezioni nei pazienti con gastrite atrofica e la loro assenza nei pazienti con ulcera duodenale fa ipotizzare un'influenza del microambiente acido gastrico sulla selezione dei genotipi *cag* nel corso dell'infezione umana (Sozzi M., et al., XVII International Workshop European Helicobacter

Study Group (EHSG), 22-24/09/2004, Vienna). Inoltre, sempre su questo argomento, nel corso del 2004 sono stati consolidati come test diagnostici, utili anche nella ricerca, la ricerca dell'antigene fecale di *Helicobacter pylori* e l'antibiogramma per *Helicobacter pylori*. I risultati ottenuti dall'introduzione di queste nuove metodiche ci hanno consentito di effettuare le prime valutazioni sulle correlazioni tra presenza di antigene fecale di *Helicobacter pylori* e dati clinici, di valutare il comportamento di *Helicobacter pylori* nei confronti degli antibiotici e di elaborare un'epidemiologia delle resistenze agli antibiotici di *Helicobacter pylori* isolati dai nostri pazienti e di confrontare infine i profili di resistenza con i profili genici di *Helicobacter pylori*. La percentuale delle resistenze per paziente è risultata: metronidazolo 18%, claritromicina 42% e amoxicillina 0%. Si è trovata inoltre un'associazione statisticamente significativa ( $p < 0.02$ ) tra la presenza di *cag*-PAI intatta (presenza di *cagA*, *cagE* e *virB11*) e resistenza al metronidazolo (Basaglia G. et al., Congresso AMCLI, 2004; Basaglia G. et al., Journal of Chemotherapy, 2004; De Paoli P. et al., Clinical Microbiology and Infection, 2004). I dati raccolti hanno consentito anche la preparazione di una Tesi di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico ("Epidemiologia delle resistenze agli antibiotici di *Helicobacter pylori* e correlazioni con l'espressione di caratteri di patogenicità", Università degli Studi di Udine).

Un altro importante campo di lavoro della Struttura Semplice è lo studio delle infezioni associate al cateterismo vascolare sia come attività diagnostica che come attività di ricerca. Nel corso dell'anno 2004 l'attività su questo argomento, che negli anni scorsi ha portato alla partecipazione ad importanti studi nazionali, è continuata con la prosecuzione di un protocollo nell'ambito dello studio nazionale multicentrico, nel contesto della Ricerca Finalizzata, "Patogenesi ed epidemiologia molecolare delle infezioni associate agli impianti e strategie di prevenzione" (Responsabile Scientifico: Prof. Lucio

Montanaro, Istituti Ortopedici Rizzoli, IRCCS, Bologna) per l'aspetto relativo a "Valutazione dell'efficacia di cateteri vascolari medicati in soggetti immunocompromessi". Sempre in questo ambito nel corso dell'anno 2004 la diagnostica delle infezioni associate al cateterismo vascolare è stata arricchita con l'introduzione dell'emocoltura quantitativa e dell'emocoltura basata sul "differential time to positivity" che consentono di stabilire con elevata sensibilità se un catetere venoso è infetto.

Sempre nel corso del 2004 la Struttura Semplice ha continuato la collaborazione, insieme alla Struttura Complessa di Oncologia Chirurgica del nostro Istituto, su invito del Prof. Giulio Jori del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova nell'ambito di una ricerca concernente l'applicazione delle Terapia Fotodinamica (PDT) nel trattamento delle infezioni. E' continuato l'arruolamento dei primi pazienti e l'isolamento dei ceppi di batteri e lieviti.

Ancora nell'anno 2004 la Struttura Semplice ha continuato la partecipazione anche al Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici coordinato dall'Agenzia Regionale della Sanità (soddisfacendo così anche a precise direttive dell'Agenzia stessa). Nell'ambito delle infezioni ospedaliere la Struttura Semplice ha collaborato con la Direzione Sanitaria e con le Divisioni di Degenza non solo con l'attività diagnostica, ma anche con la segnalazione di casi sospetti di infezione ospedaliera per l'eventuale arruolamento nell'apposito sistema di sorveglianza e con l'elaborazione dell'epidemiologia locale delle resistenze batteriche agli antibiotici.

Nell'anno 2004 la Struttura Semplice ha continuato l'esecuzione dei Controlli di Qualità Esterni organizzati dalla Regione. Ha collaborato, infine, con gli altri Settori della Struttura Complessa all'allestimento del Programma informatico per la gestione della Banca Biologia per la parte di competenza del Settore.

## Prestazioni Assistenziali:

	INTERNI	ESTERNI
Esami Batteriologici, Micobatteriologici, Micologici e Parassitologici	4628	8840

### ATTIVITA' DEI SETTORI DELLA STRUTTURA COMPLESSA

#### Settore di Immunologia

Nel corso dell'anno 2004 il Settore Immunologia ha proseguito l'attività diagnostica di routine, avvalendosi delle tecniche e delle metodiche messe a punto, consolidate ed ottimizzate negli anni precedenti. Tale attività è stata caratterizzata, fondamentalmente, dal periodico monitoraggio di alcune patologie, riconducibili, in modo particolare al paziente immunocompromesso. Mediante analisi citofluorimetrica, si sono effettuate periodiche valutazioni dell'assetto immunitario relativamente a pazienti sieropositivi per HIV. In determinati casi, quando ritenuto opportuno, sono stati estratti dal sangue periferico intero congelati e conservati, i linfomonociti di determinati pazienti sieropositivi per HIV, ai quali era stato effettuato un prelievo ematico per la valutazione delle popolazioni linfocitarie. La citometria a flusso è una tecnica quantitativa ad elevata sensibilità, che trova numerosi campi di applicazione, in grado di valutare parametri fisici e chimici di particelle biologiche o cellule. In un citofluorimetro, una sospensione cellulare viene iniettata in una camera di flusso dove le particelle vengono allineate in un sistema fluido che tende a trasportare le cellule, singolarmente disposte, verso una stazione di misura. Il flusso laminare attraversa ortogonalmente un raggio di luce monocromatico, prodotto da una sorgente laser. La deflessione del raggio e quindi la diffusione della luce e l'emissione di fotoni provocate dall'interazione raggio-particella stanno alla base di tale tecnica che è in grado di misurare l'intensità di due tipi di segnali luminosi prodotti dall'interazione della luce con il preparato biologico: scattering e fluorescenza. La deflessione del raggio e l'emissione di fotoni provocate dall'interazione raggio-particella vengono registrate e convertite da fotomoltiplicatori in segnali elettrici che vengono poi amplificati di un fattore lineare o logaritmico in base al tipo di parametro o di analisi.

Nell'ambito delle patologie tumorali, sono stati effettuati il monitoraggio di eventuali componenti monoclonali sieriche e la valutazione qualitativa della proteina di Bence-Jones sia urinaria che sierica. Nei casi in cui la ricerca della proteina di Bence-Jones qualitativa fosse risultata positiva in pazienti già noti, seguiti periodicamente e sistematicamente, si è effettuata, successivamente, una valutazione semi-quantitativa della proteina stessa, servendosi di una metodica diversa. Si è effettuata la ricerca delle crioglobuline a livello sierico con successiva eventuale tipizzazione della componente emersa. Nel corso dell'anno si è mantenuta l'attività diagnostica inerente l'autoimmunità relativamente agli autoanticorpi anti-nucleo, gli autoanticorpi anti-tireoglobulina ed autoanticorpi anti-tireoperossidasi.

Durante l'intero anno, il settore si è impegnato nell'adesione ad adeguati Programmi esterni di valutazione della qualità rivolti alle diverse metodiche.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca nell'ambito della linea 5, si è proseguita la valutazione, iniziata negli anni precedenti, dei pazienti arruolati in due differenti protocolli, rispettivamente denominati Immunotrap e CTH. In questi studi sono stati inclusi pazienti, seguiti dall'equipe medica della Divisione di Oncologia Medica ed AIDS di questo Istituto, sieropositivi per HIV e affetti da 1) HD, refrattari alla terapia di prima linea, somministrata secondo schemi e dosi convenzionali; in remissione parziale dopo terapia di prima linea, con persistenza di malattia confermata istologicamente; in prima recidiva, con una durata della remissione completa inferiore ai 12 mesi; in seconda recidiva o refrattari a terapia di seconda linea. 2) NHL con istologia aggressiva, refrattari alla terapia di prima linea, somministrata secondo schemi e dosaggi convenzionali; in remissione parziale dopo terapia di prima linea, con persistenza di malattia, confermata da esame istologico; in recidiva. Nell'ambito dello studio vengono valutati anche pazienti sieronegativi per HIV. I pazienti arruolati vengono

della Tesi di Laurea di Carlo Costanzo in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Trieste, dal titolo: "Analisi cinetica del recupero immunologico e parametri virologici dopo trapianto autologo di cellule staminali".

Durante tutto l'arco dell'anno, la Struttura Operativa ha espletato attività ambulatoriale per la valutazione delle procedure di screening anti-tubercolare, cui sono stati sottoposti dipendenti di nuova assunzione, dipendenti che avevano avuto recenti contatti con pazienti risultati affetti da TBC e dipendenti sottoposti a routinari controlli periodici o controlli post-vaccinazione.

#### Prestazioni assistenziali del settore

Esami Immunologia	Interni	Esterni
Tipizzazioni linfocitarie	1890	7190
Autoimmunità	83	621
Valutazione paraproteinemie	373	508

#### Settori di Sierologia, Virologia e Biotecnologie

L'attività diagnostica dei Settori è rivolta alle indagini sierologiche, virologiche e molecolari su patologie infettive da Retrovirus, virus epatotropi ed Herpesvirus, con particolare riferimento al paziente immunocompromesso.

I principali parametri sierologici e virologici vengono regolarmente monitorati tramite Programmi di Valutazione della Qualità Interno ed Esterno (NEQAS, Istituto Superiore di Sanità e Programma Regionale). Quest'anno, tra gli esami routinari di laboratorio, è stata introdotta la ricerca dell'antigene aspergillare su sangue, di particolare interesse nel monitoraggio del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali. Inoltre sono stati inseriti la ricerca degli anticorpi anti HHV8, la valutazione quantitativa della viremia HHV8 ed EBV mediante metodiche la cui performance analitica è stata ottimizzata e standardizzata nel nostro laboratorio (TaqMan Real Time PCR). Questo tipo di indagini viene utilizzato in pazienti inclusi in diversi studi o in pazienti con particolari patologie o a rischio di sviluppo (KS, PEL, MCD, nuove entità linfomatose emergenti, UCNT, pazienti con linfoma candidati a trapianto d'organo e di cellule staminali.). Il dosaggio qualitativo e

quantitativo di HCV RNA affianca la clinica nella valutazione dell'effetto delle terapie di nuova introduzione. Il monitoraggio delle resistenze farmacologiche nei soggetti HIV+ viene eseguito mediante sequenziamento e utilizzando i softwares di più recente acquisizione contenenti algoritmi per la valutazione di nuovi antiretrovirali (es. emtricitabina).

E' proseguito il lavoro di classificazione e raccolta del materiale biologico da pazienti afferenti alla Struttura Operativa sia con finalità diagnostiche che di ricerca e raggruppati per diverse patologie e protocolli terapeutici. Notevole impegno è stato dedicato alla riorganizzazione e sviluppo di un sistema informatizzato di gestione del materiale biologico in collaborazione con un tecnico informatico e grazie all'interazione con realtà e modelli di biobanking attivi e funzionali già da molto tempo in Europa. Questa attività è stata infatti in parte finanziata nell'ambito del Progetto di Ricerca della Comunità Europea triennale "Evaluation of the role of infections in cancer using biological specimen banks", coordinato dal prof. Joakim Dillner dell'Università di Lund (Svezia), conclusosi quest'anno. Sempre in questo contesto, abbiamo portato a termine (manoscritti in preparazione) i due studi relativi al virus HHV-8 che avevamo programmato, uno di sieroprevalenza in una popolazione del Nord della Svezia e uno prospettico sull'infezione da HHV8 e l'insorgenza di Mieloma Multiplo. A giugno è stato avviato un nuovo Progetto di Ricerca Europeo di durata quinquennale, Network of Excellence Cancer Control using Population-based Registries and Biobanks (CCPRB), sempre coordinato dal prof. Joakim Dillner, che ci vede coinvolti come uno dei laboratori di riferimento per le indagini sierologiche e virologiche nello studio del ruolo di alcuni virus (in particolare Herpesvirus) sull'insorgenza di patologie tumorali.

Si è completato l'allestimento del locale di sicurezza di livello 3 e si è sperimentato l'utilizzo di questa core facility secondo le linee guida precedentemente individuate ed elaborate, mediante la coltivazione di linee cellulari HIV infette.

Proseguono in collaborazione con l'Oncologia Medica A e l'Oncologia Sperimentale 1, nell'ambito progettuale della linea 5 gli studi relativi al ruolo di HHV8 ed EBV

sull'insorgenza e lo sviluppo di malattie linfoidi ed epitelio-proliferative virus-associate.

Si è completata la stesura di un manoscritto riguardante il valore clinico della ricerca di EBV nel siero e nei PBMCs di soggetti con carcinoma indifferenziato del rinofaringe (UCNT) appartenenti alla nostra area geografica. Le evidenze hanno dimostrato una correlazione tra i livelli di EBV DNA sierici e una più grave estensione nodale della malattia. I dati raccolti hanno consentito la preparazione di una tesi di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico ("Analisi quantitativa del DNA di virus di Epstein Barr nel sangue tramite Realtime PCR", Università degli Studi di Udine).

Contemporaneamente si è studiata la possibilità che i polimorfismi (SNPs) del promotore di IL10 e IL18, citochine la cui produzione risulta controllata geneticamente, siano dei marcatori immunogenetici che concorrono a predisporre l'insorgenza di UCNT. A questo scopo è stata introdotta una PCR allele specifica per IL-18 SNPs, mentre per gli IL-10 SNPs si è usato il sequenziamento diretto; l'analisi ha coinvolto 216 soggetti (UCNT+controlli), rappresentativi di tutto il territorio italiano (collaborazione con il Prof. Calogero Caruso, Dipartimento di Biopatologia e Metodologie Biomediche,

Università di Palermo). Dalla correlazione tra genotipi e parametri clinico-patologici è emerso che pazienti portatori di almeno un allele -137C del promotore dell'IL-18 hanno un rischio maggiore di presentarsi alla diagnosi in uno stadio avanzato della malattia.

Un altro importante area di lavoro dei settori è lo studio dei parametri virologici e immunologici in pazienti HIV+ sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali. In questo ambito un notevole impegno è stato dedicato alla messa a punto e validazione di 2 metodi Real Time PCR, uno per la valutazione quantitativa di HIV DNA integrato (collaborazione con il Prof. Pierre Sonigo, Laboratoire de Genetique des Virus, Institut Cochin, Parigi) e l'altro per misurare l'output timico (TREC). Inoltre per la valutazione della viremia su biopsia epatica è stata validata una metodica quantitativa ("Quantificazione di HCV su biopsia epatica: applicazione e validazione della tecnologia Branched-DNA", Tesi di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico, Università degli Studi di Udine). Infine è stato pubblicato lo studio sulla prevalenza di HGV RNA nei soggetti con linfomi e/o sieropositivi per virus a trasmissione parenterale che ha coinvolto 100 pazienti del nostro istituto (Bortolin et.al., Intervirology).

### Riepilogo quantitativo dell'attività del settore

Esami anno 2004	Interni	Esterni
Procedure Molecolari*	7811	-
RESISTENZA HIV1	11	69
Viremie HIV1	169	1224
Viremie Herpesvirus (EBV, HHV8)	74	40
Viremie HCV (qualit.+quantit.)	102	127
Test immunogenetici	89	151
Rilevazione <i>P. carinii</i> .	15	-
Esami sierologici	6194	6038

\* si comprendono procedure di estrazione di acidi nucleici (1236), reazioni polimerasiche qualitative e quantitative (5623) e reazioni di sequenziamento (952) derivate dall'attività di diagnostica e ricerca clinica.

### Pubblificazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

1. Bortolin MT, Zanussi S, Tedeschi R, Pratesi C, D'Andrea M, Bidoli E, di Gennaro G, De Paoli P. Evaluation of three molecular-biology based assays for the detection of GB virus c/hepatitis G virus in clinical specimens, *Intervirology*, 47, 314-320, 2004.
2. De Paoli P. Human Herpesvirus 8: an update. *Microbes and Infection*, 6, 328-335, 2004.
3. Bortolin MT, Pratesi C, Tedeschi R, Zanussi S, Bidoli E, D'Andrea M, Costanzo C, Selva A, De Paoli P. Valutazione analitica e applicazione clinica di un metodo Real Time PCR per il dosaggio della carica virale di EBV. *Microbiologia Medica* 19, 46-52, 2004.
4. Basaglia G, Sperandio P, Tomasini ML, Stocco S, Giordari F, De Paoli P. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Chemother* 16, 504-506, 2004
5. De Paoli P, Tomasini ML, Basaglia G. The predictive value of *Helicobacter pylori* in-vitro metronidazole resistance. *Clin Microbiol Infection* 10, 1105-1106, 2004



## ONCOLOGIA CHIRURGICA

### Personale clinico-scientifico

Direttore:	prof. C. Rossi
Dirigenti Medici:	dr. G. Bertola, dr. G. Bötner, dr. E. Candiani, dr. P. Dal Mas, dr. S. Massarut, dr. I. Pasqualucci, dr. B. Pasquotti, dr. R. Sigon
Specializzando:	dr. M. Mileto
Consulente:	dr. A. Cattelan

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Chirurgica, è una Struttura Operativa di chirurgia oncologica generale. Come tale ha un approccio alla patologia neoplastica molteplice, ma alcune linee, suggerite anche dalla frequenza di presentazione e dagli interessi clinico-scientifici comuni a diverse Strutture Operative operanti in questa Istituzione, hanno trovato una preminente caratterizzazione diagnostico-terapeutica.

Questo si attua, ad esempio, nella "Unità Operativa" nell'ambito della **patologia mammaria** in cui la stretta collaborazione in fase diagnostica con le Strutture Operative di Radiologia, di Medicina Nucleare e di Anatomia Patologica ha permesso il conseguimento di ragguardevoli risultati nella **identificazione delle patologie mammarie a rischio** e nella **diagnosi precoce del cancro della mammella**. Su una considerevole casistica di mammelle operate dal 1984 ad oggi, sono stati impostati numerosi studi di valutazione retrospettiva, tra i quali l'incidenza di manifestazione neoplastica in pazienti operate per iperplasie epiteliali atipiche; i risultati del trattamento conservativo del carcinoma duttale "in situ"; la correlazione tra aspetti diagnostici e quadri isto-patologici nelle lesioni non palpabili della mammella;

l'interessamento linfonodale ascellare nel minimal breast carcinoma.

Per la fase terapeutica del carcinoma mammario, in collaborazione con le Strutture Operative Complesse di Oncologia Medica C e di Oncologia Radioterapica, queste Strutture Operative aderiscono all'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) ed ha fornito, a partire dal 1986, circa 1600 pazienti per i vari studi.

Vanno pure segnalati gli **ottimi risultati estetici ottenuti dopo intervento di quadrantectomia** dovuti a piccoli accorgimenti di tecnica maturati dall'intera équipe chirurgica e gli ottimi risultati ottenuti nella ricostruzione o integrazione protesica, contestuale all'intervento curativo o differita, negli interventi radicali per neoplasia mammaria.

Particolare attenzione è stata rivolta alla conservazione del nervo intercostobrachiale con riduzione delle sindromi algiche paraestetiche della spalla e del braccio. Dal 2000 a tutt'oggi sono stati **eseguiti 540 casi di biopsia del linfonodo sentinella** che oramai è diventata pratica routinaria nel trattamento del carcinoma iniziale della mammella.

Sono stati effettuati **130 interventi di quadrantectomia e radioterapia intraoperatoria**, all'interno dello studio pilota che comprende anche la radioterapia

dall'esterno (50 Gy/5 wks/25 frs) con ottimi risultati in termini di tollerabilità e risultato estetico. E' in corso attento follow-up per valutare i risultati in termini di controllo locale di malattia in queste pazienti.

**Le neoplasie del tratto gastroenterico** hanno costituito il secondo campo di interesse specifico della Struttura Operativa; operando nel contesto del Gruppo Neoplasie Gastrointestinali (vedi relazione del Gruppo) vengono impostati iter terapeutici concertati interdisciplinariamente. In particolare, il **cancro gastrico** è stato trattato con razionali scelte chirurgiche formulate su diversi parametri per un approccio selezionato e non contrapposto, tra gastrectomia totale e gastrectomia sub-totale. Un particolare interesse di ricerca è rivolto all'Early Gastric Cancer che ha costituito oggetto di pubblicazioni e comunicazioni.

**Per il colon e retto, ci si è impegnati nella esecuzione di interventi conservativi degli sfinteri** avvalendosi sia di approfondite tecniche chirurgiche sia del trattamento chemio/radioterapico preoperatorio. Contemporaneamente il trattamento combinato ha offerto lo spunto per una valutazione della effettiva riduzione dell'incidenza delle recidive loco-regionali a fronte di una maggior incidenza di complicanze post chirurgiche quali le deiscenze (parziali) dell'anastomosi che hanno comportato in alcuni casi a reinterventi di salvataggio con confezionamento di colostomia temporanea. In casi selezionati si è anche introdotta, in collaborazione con la Struttura Operativa di Oncologia Radioterapica, la **radioterapia intraoperatoria**, metodica altamente sofisticata che permette di estendere l'operabilità a neoplasie altrimenti inoperabili radicalmente. È stato attivato uno studio in collaborazione con la Struttura Complessa di Oncologia Medica C sui risultati dell'incidenza di metastasi epatiche in pazienti a rischio trattati con chemioterapia adiuvante.

Stanno sensibilmente aumentando le **neoplasie del fegato primitive e secondarie** che possono giovare di trattamenti di resezione chirurgica associate o meno a terapie complementari come la **chemoembolizzazione**, **l'alcoolizzazione** e **termoablazione con radiofrequenza** in corso di laparotomia o sotto guida ecografica. Continua, ormai da oltre dieci anni, l'attività dell'Ambulatorio Multidisciplinare, in collaborazione con la

Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica C, per il follow-up delle neoplasie dell'apparato gastroenterico.

Nel campo della **chirurgia toracica** si è notato un consolidamento dell'impiego della Video Toraco Scopia diagnostica e operativa. Particolare attenzione è stata rivolta al trattamento e allo studio del mesotelioma pleurico. Sono state altresì attivate delle collaborazioni con altri Istituti per progetti di ricerca sul trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del polmone. È stata introdotta la **broncoscopia ad autofluorescenza** per la diagnosi precoce del carcinoma del polmone o delle lesioni neoplastiche e/o displasiche a carico dell'albero tracheo-bronchiale. Sfrutta la naturale autofluorescenza delle cellule neoplastiche illuminate in corso di broncoscopia standard usando una fonte luminosa a lunghezza d'onda specifica (luce blu o verde). Utile nella definizione di recidiva dopo chirurgia radicale o nella determinazione dei margini di una lesione sospetta. Alla definizione diagnostica e alla caratterizzazione topografica della lesione può seguire, nei paziente ad alto rischio e che quindi non possono essere considerati candidati ad intervento chirurgico, il trattamento endoscopico mediante elettrocauterio ad Argon Plasma e, nell'immediato futuro, mediante Terapia fotodinamica (PDT) con Photofrin. Tale trattamento per via endoscopica potrà essere eseguito anche nel caso di carcinoma *in situ* prima di affrontare la eventuale resezione chirurgica.

Prosegue la partecipazione al "Gruppo Sarcomi" con il **trattamento chirurgico conservativo per i sarcomi delle parti molli sia delle estremità che dei sarcomi retroperitoneali trattati con radioterapia pre-operatoria, exeresi chirurgica e trattamento IORT.**

Di notevole rilevanza clinica, visto il costante incremento del numero dei pazienti osservati, è l'attività svolta nella **diagnosi e cura delle lesioni sospette per melanoma**. Tale attività si prefigge di puntualizzare i comportamenti diagnostici e terapeutici da adottare sia di fronte al nevo displastico che al melanoma maligno. A tale scopo è attivo un ambulatorio che effettua il follow-up dei pazienti con melanoma e la valutazione dermatoscopica delle lesioni sospette. Inoltre, è stata attivata la stadiazione del melanoma cutaneo tramite la

**valutazione del linfonodo sentinella drenante con l'esecuzione ad oggi di oltre 300 casi.** Al programma partecipano le Strutture Operative Complesse di Oncologia Medica C, di Medicina Nucleare, di Radiologia e il Nucleo di Ricerca in Immunologia per quanto riguarda i **protocolli di immunoterapia attiva specifica con anticorpi antiidiotipo e i protocolli di terapia genica** con cellule tumorali autologhe o allogeniche secernenti citochine a seguito di transfusione genica.

Anche la patologia neoplastica **tiroidea**, sia per le note difficoltà diagnostiche che per l'interesse culturale riservato a questa patologia trova ampio spazio nell'ambito della Struttura Complessa in collaborazione con le Strutture Operative Complesse di Medicina Nucleare e di Oncologia Radioterapica.

#### **Linea di ricerca n. 5:**

Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale.

#### **Progetto 5h:**

Problematiche chirurgiche in Chirurgia Generale.

Nel corso del 2005 ci si propone di proseguire e/o di attivare le seguenti linee di ricerca:

- Trattamento chirurgico conservativo e radicale con eventuale ricostruzione dei tumori della mammella. Particolare attenzione verrà rivolta ai carcinomi intraduttali, alle modalità di stadiazione del cavo ascellare e al significato biologico delle micrometastasi linfonodali, alla conservazione del nervo intercostobrachiale ed al trattamento integrato delle neoplasie localmente avanzate. Continuerà altresì la partecipazione agli studi IBCSG. Continua il protocollo **TARGIT-A** Radioterapia intra-operatoria adattata al bersaglio vs. radioterapia post-operatoria, attivato nel 2004 nel quale sono già state inserite 11 pazienti.
- Introduzione di nuove metodiche diagnostiche e di stadiazione (ecoendoscopia esofagea) nel tumore primitivo del polmone. Utilizzo della Video Toraco Scopia (VATS) nella

diagnosi ed, in casi selezionati, nel trattamento delle neoplasie pleuro-polmonari primitive e secondarie.

- Trattamento del versamento pleurico recidivo. Trattamento resettivo delle neoplasie polmonari stadio I e II preceduto da chemioterapia neoadiuvante (Protocollo Nazionale C.H.E.S.T. coordinato dall'Istituto Europeo di Oncologia di Milano). Approccio diagnostico e resettivo delle neoplasie mediastiniche. Trattamento chirurgico integrato (radio/chemioterapia ed immunoterapia) nel mesotelioma pleurico stadio I e II. Trattamento chirurgico delle lesioni primitive del mediastino. Trattamento palliativo delle neoplasie primitive del polmone e della pleura. Attuazione di un programma di **diagnosi precoce delle lesioni neoplastiche della trachea e bronchi principali mediante broncoscopia a fluorescenza.** nonché successivo trattamento mediante terapia fotodinamica.
- Trattamento palliativo delle lesioni secondarie epatiche mediante termoablazione in corso di laparotomia o tramite radiofrequenza sotto guida ecografica. Valutazione del trattamento delle lesioni primitive del fegato non resecabili con termoablazione associata a chemoembolizzazione o chemioterapia loco-regionale.
- Trattamento integrato (chemio/radioterapia e chirurgia) delle lesioni localmente avanzate del retto.
- Trattamento integrato (radioterapia intraoperatoria e chirurgia) in varie neoplasie addominali localmente avanzate (sarcomi retroperitoneali, carcinoma del pancreas non resecabile, recidive di neoplasie del retto, adenopatie retroperitoneali etc.).
- Trattamento conservativo integrato (chemio/radioterapia e chirurgia) dei sarcomi degli arti.
- Progettazione di un gruppo multidisciplinare per la diagnosi ed il trattamento delle neoplasie tiroidee.

---

**Protocolli clinici di ricerca in atto presso la Struttura Operativa Complessa di Oncologia Chirurgica**

- \* Trial randomizzato di dissezione ascellare versus nessuna dissezione ascellare per le pazienti con carcinoma mammario con linfonodi clinicamente negativi e micrometastasi nel linfonodo sentinella: dissezione ascellare versus non dissezione ascellare. IBCSG-trial 23-01 Sentinel Node Biopsy Trial. *Responsabili: Prof. Carlo Rossi, dr. E. Candiani*
- \* Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, comparativo con Onconase+Doxorubicina in confronto a Doxorubicina in pazienti con mesotelioma maligno. *Responsabile: dr. B. Pasquotti*
- \* Identificazione e biopsia del linfonodo sentinella nel piccolo carcinoma mammario. *Responsabili: dr. E. Candiani, Prof. C. Rossi.*
- \* Studio randomizzato di fase III: sola chirurgia contro trattamento preoperatorio con gemcitabina-cisplatino nei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule in stadio clinico iniziale. *Responsabile: Prof. C. Rossi*
- \* TARGIT-A Radioterapia intra-operatoria adattata al bersaglio versus radioterapia post-operatoria. *Responsabili: dr. E. Candiani, dr. M. Roncadin*

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELLA ATTIVITÀ

	2003	2004
<b>Attività Ambulatoriale Divisionale</b>		
N° prime Visite (nuovi pazienti)	1395	1280
N° Visite di controllo	2828	2473
N° Interventi operatori diagnostici e/o terapeutici	1154	1443
N° Broncoscopie	74	
<b>Attività di Reparto</b>		
N° Ricoveri ordinari	1046	1047
N° Ricoveri in Day Hospital	262	348
N° Interventi operatori oncologici maggiori	1310	1341
N° Interventi in Day Hospital (Ambulatorio)	125	206
<b>CHIRURGIA DELLA TIROIDE</b>	<b>21</b>	<b>19</b>
<b>CHIRURGIA TORACICA</b>	<b>29</b>	<b>18</b>
Tumori primitivi polmonari	14	6
Metastasi polmonari	15	6
Mediastino	0	1
Altro	0	5
<b>CHIRURGIA ADDOMINALE</b>	<b>195</b>	<b>168</b>
Stomaco	15	13
Pancreas	5	4
Vie biliari	2	2
Colon-retto	81	78
Fegato	3	6
Sarcomi retroperitoneali	14	12
Rene	2	5
Altri interventi su addome (IORT)	40	27
Termoablazioni epatiche	0	6
<b>CHIRURGIA DELLA MAMMELLA</b>	<b>779</b>	<b>835</b>
Patologia Maligna	427	428
Interventi Conservativi	225	229
Interventi Radicali	202	186
di cui con ricostruttiva	78	64
Patologia Benigna	247	267
Ricostruzioni mammarie	65	86
Biopsia di Linfonodi sentinella	151	191
IORT	47	66
Svuotamenti ascellari complementari	40	46
<b>CHIRURGIA DEL TRONCO E ARTI</b>		
Sarcomi	25	29
di cui IORT	6	15
<b>CHIRURGIA DEL MELANOMA</b>	<b>94</b>	<b>90</b>
Asportazione tumore primitivo e radicalizzazioni	65	66
Svuotamenti linfonodali	29	22
Linfonodo sentinella	48	50
<b>ALTRO</b>	<b>151</b>	<b>200</b>

## ONCOLOGIA CHIRURGICA GINECOLOGICA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	dr. E. Campagnutta
Dirigenti Medici:	dr. G. De Piero, dr. G. Giorda, dr. L. Martella, dr. R. Sisto, dr. F. Sopracordevole, dr.ssa M.C. Visentin
Contrattisti:	dr. M. Chizzolini, dr. F. Calcagnile.

L'U.O. di Oncologia Chirurgica Ginecologica è una struttura operativa semplice a valenza dipartimentale (B1).

#### Relazione sulla attività

La Unità Operativa di Oncologia Chirurgica Ginecologica, privilegia la ricerca chirurgica integrata per la cura delle neoplasie ginecologiche non precedentemente trattate e delle forme di tumore recidivato, coinvolgendo in modo organico le Divisioni di Oncologia Medica B e Radioterapia per l'utilizzo di associazioni chemioterapiche e/o radioterapiche anche innovative (radioterapia intraoperatoria, chemioterapia intraperitoneale ipertermica).

Notevole importanza viene data alla diagnosi e al trattamento delle lesioni precancerose o inizialmente invasive del basso tratto genitale all'interno del Programma Regionale di Screening e nel controllo della patologia endometriale, nelle pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con Tamoxifene.

#### Attività clinico-scientifica per il 2004

L'attività ambulatoriale, si svolge nell'opera di diagnosi precoce dei tumori ginecologici mediante indagini strumentali combinate (visita ginecologica, pap test, biopsie endometriali, isteroscopia ecc.). In particolare viene attuato il programma di Screening Regionale per il tumore della cervice uterina che comprende la diagnosi precoce e il trattamento ambulatoriale (programma di I° e II° livello) o in regime di day-hospital, day-

surgery, mediante trattamenti di chirurgia laser (conizzazione, vaporizzazione, escissione di forme preinvasive e invasive iniziali della vulva e della vagina). In tale contesto un importante gruppo è rappresentato dalle pazienti HIV positive che vengono periodicamente controllate mediante colposcopia, prelievi citologici, biotipici e visite di follow-up ripetute. Di particolare rilievo l'utilizzo della indagine isteroscopica associata all'ecografia transvaginale e alla biopsia endometriale mirata per i casi di patologia endometriale associata o no a pazienti affette da cancro della mammella in trattamento con Tamoxifene.

Viene svolta consulenza per le pazienti con familiarità per tumori della mammella o dell'ovaio; in particolare la attività dell'Unità di Psico-Oncologia è rivolta all'informazione e al supporto psicologico, sia delle pazienti, che dei familiari che assistono le pazienti stesse.

Notevole impulso è stato dato alla laparoscopia operativa nel trattamento mirato miniminvasivo, sia di lesioni preneoplastiche o "borderline" ovariche, che nella stadiazione chirurgica di tumori endometriali e cervicali con buoni fattori prognostici. In tale ambito è proseguito l'approfondimento delle tecniche di linfadenectomia pelvica laparoscopica, associata o meno alla isterectomia laparoassistita.

Costante è la particolare attenzione per il trattamento chirurgico radicale dei tumori ovarici in fase avanzata e delle recidive; continua il trattamento delle metastasi epatiche mediante segmentectomie, metastasectomie

associate o meno all'utilizzo della termoablazione mediante radiofrequenza per le lesioni piccole, non altrimenti trattabili. Sta procedendo da mesi la partecipazione al progetto Italia-USA di sieroproteomica in pazienti affette da carcinoma ovarico. E' iniziato il trattamento endoperitoneale mediante chemioipertermia delle pazienti con recidiva di cancro ovarico, nelle quali l'intervento chirurgico abbia raggiunto la radicalità. Tale tecnica è resa possibile dopo l'acquisizione di una macchina specifica (Performer LRT), che permette l'infusione in addome, a cielo coperto, di sostanze chemioterapiche che per 90 minuti restano a contatto con gli organi endoperitoneali, garantendo un migliore assorbimento e al contempo un controllo preciso dei vari parametri vitali sottoposti allo stress ipertermico (43°).

In collaborazione con la radioterapia, nell'ambito delle forme localmente avanzate e delle recidive del carcinoma della cervice uterina, prosegue lo studio sul trattamento integrato radioterapico intraoperatorio (I.O.R.T.). Tali pazienti vengono inizialmente sottoposte a trattamento radiochemioterapico; alla fine di tale ciclo terapeutico, nel caso si sia ottenuta una risposta clinica, la paziente viene trattata con chirurgia radicale. Al termine dell'intervento operatorio, prima della chiusura della parete addominale, viene attuata la radioterapia mirata su aree pelviche ritenute a rischio di recidiva. Tutte queste procedure vengono eseguite in strutture allocate presso la Divisione di Radioterapia e specificatamente dedicate a tale tipo di trattamento integrato.

Con il servizio di Gastroenterologia continua lo studio sull'uso della gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), nel trattamento palliativo della sub-occlusione e occlusione intestinale da carcinosi peritoneale da tumore ginecologico.

**Progettualità interna e contributo progettuale che si prevede di dare nel 2005 all'interno delle varie linee guida dell'Istituto**

L'attività di ricerca dell'U.O. di Oncologia Chirurgica Ginecologica è strettamente connessa con l'attività clinico-chirurgica.

Nell'ambito della linea 1

Continua la collaborazione con l'Oncologia Sperimentale 1 per lo studio genetico delle

neoplasie ovariche. Continua l'invio di materiale istologico e biologico per lo studio dei sarcomi di origine ginecologica. La U.O. partecipa al progetto Italia-USA di sieroproteomica all'interno dello studio collaborativo di Alleanza Contro il Cancro.

Nell'ambito delle linee 3

Continua la collaborazione con l'U.O. di Epidemiologia nel rilevamento dei dati del cancro ovarico.

Nell'ambito della linea 5

Continua la collaborazione con i Servizi di Medicina Nucleare e Radiologia nella definizione preoperatoria delle neoplasie ginecologiche e nell'evidenziazione precoce delle recidive. E' in atto lo studio di chemioipertermia intraperitoneale nelle forme recidivate di tumore ovarico, in collaborazione con l'Oncologia Medica B e il Reparto di Rianimazione e Terapia Intensiva. Prosegue, in collaborazione con la Divisione di Radioterapia, il protocollo di ricerca riguardante la radioterapia intraoperatoria (I.O.R.T.) nelle forme di cancro della cervice uterina localmente avanzato.

E' iniziato lo studio del linfonodo sentinella nel carcinoma dell'endometrio all'interno di uno studio collaborativo nazionale coordinato dall'Istituto Tumori di Milano. Proseguirà lo studio sulla correlazione clinica del linfonodo sentinella identificato con l'uso combinato di linfoscintigrafia, ecotomografia small-parts e colorante vitale intraoperatorio nel carcinoma vulvare in collaborazione con il Servizio di Medicina Nucleare. E' in fase di attuazione la partecipazione al "Progetto globale per la valutazione ed il miglioramento della qualità di vita nei pazienti oncologici a lunga aspettativa di vita" promosso da Alleanza Contro il Cancro. Scopi principali di tale studio sono l'osservazione e la descrizione dell'impatto della diagnosi di tumore e dei trattamenti oncologici, in diverse neoplasie, sulla funzione sessuale e riproduttiva, sulle problematiche emotive e sulla "fatica" nelle pazienti con lunga aspettativa di vita. E' stato costituito un gruppo multidisciplinare di consulenza genetica oncologica e di diagnosi preventiva per le famiglie a predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio.

Nell'ambito della linea 6

Prosegue lo studio delle pazienti HIV positive con infezioni genitali da HPV e il trattamento chirurgico di tali pazienti all'insorgenza di un tumore invasivo. Partecipazione al Programma

di Screening Regionale per il carcinoma del collo uterino con indagini di 1° e 2° livello.

#### **Publicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Campagnutta E.: Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. Cancer 2004;100: 89-96.
2. F.G.Tinelli, A Tinelli, Campagnutta E., B.Kobal, S.Rakar, C. Manca, R. Tinelli, A. Perrone: Attuale management chirurgico delle recidive di carcinoma ovarico. Min Ginecol 2004;56:457-67. (Linea 5).

### **RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ**

#### **Tabulati sulle prestazioni assistenziali**

Day Hospital	534
Ricoveri Ordinari	550
Visita controllo ginecologico-consulti	2741
Colposcopia-vulvosopia-anoscopia	945
Prelievo citologico per pap test	1991
Biopsie apparato genitale	515
Interventi di laserterapia e radiofrequenza	56
Cistoscopia transuretrale	2
Isteroscopia di follow-up	147
Varie	200
<b>Procedure diagnostiche e terapeutiche relative alla partecipazione al Programma Regionale di Screening 2° livello effettuate dalla S.O.S. di Oncologia Chirurgica Ginecologica anno 2004.</b>	<b>905</b>
<b>Provenienza pazienti: FVG</b>	



## GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:  
Dirigenti Medici:

dr. R. Cannizzaro  
dr.ssa M. Fornasarig, dr.ssa T. Lacchin

#### Relazione sulla attività

La Struttura Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva svolge un'attività focalizzata sulla gastroenterologia oncologica e si articola in una componente clinica con attività di consulenze gastroenterologiche e una componente endoscopica con l'attività di endoscopia diagnostica e operativa, in questo ambito particolare rilevanza hanno l'ecoendoscopia diagnostica ed operativa e l'enteroscopia con videocapsula. Vengono, inoltre, effettuate indagini di fisiopatologia digestiva in ambito oncologico e in particolare il breath test all'idrogeno, il test alla secretina, tests di funzionalità epatica quantitativa, e tests di permeabilità gastro-intestinale svolti nell'ambito delle linee di ricerca dell'Istituto e strettamente correlati all'attività scientifica.

#### Attività clinico-scientifica per il 2004

L'attività ambulatoriale è svolta prevalentemente in senso oncologico negli ambulatori dedicati a: prevenzione e counseling del cancro del colon, precancerosi esofago-gastriche, problematiche gastroenterologiche in pazienti oncologici e ambulatori multidisciplinari di tumori neuroendocrini e neoplasie dell'apparato digerente con programmi, conformi alle linee guida nazionali ed internazionali, adattati alle risorse assistenziali del CRO e del territorio. Per quanto riguarda l'attività di prevenzione e valutazione genetica del cancro colo-rettale, nelle forme familiari sporadiche, sulla base dell'esperienza degli ultimi anni e sui risultati in 385 soggetti sottoposti a screening, sono stati posti a rivalutazione gli schemi di

sorveglianza precedentemente proposti e adottati esami meno invasivi e costosi e sono in corso di valutazione parametri clinici, patologici e molecolari predittivi di sviluppo di adenomi nei familiari di I grado. Nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale: poliposiche (FAP, AFAP, MAP) e non poliposiche (HNPCC), l'attività dell'ambulatorio dedicato è svolta nell'ambito della consulenza genetica, registrazione e sorveglianza clinica ed endoscopica dei soggetti affetti e dei soggetti a rischio. Per ulteriore dettagli vedi relazione Gruppo di Diagnostica Preventiva e Counselling genetico. E' continuata l'attività divulgativa sulla prevenzione del cancro colo-rettale e la validazione di un questionario autocompilativo da utilizzare nella popolazione generale per rilevare in modo omogeneo il grado rischio personale o familiare di cancro colo-rettale. La S.O. ha partecipato come Componente del Comitato Scientifico alla Campagna Nazionale di Sensibilizzazione per la Prevenzione del Cancro Colo-Rettale che ha continuato con la campagna stampa sui quotidiani, settimanali e reti televisive nazionali e l'attivazione di un numero verde nazionale. E' proseguita l'attività di informazione con il sito Internet [www.cancrocolon.it](http://www.cancrocolon.it).

Per quanto riguarda la patologia esofagea prosegue lo studio su esofago di Barrett: storia familiare, caratteristiche epidemiologiche e studio genomico. Lo studio multicentrico nazionale in collaborazione con l'IRCCS di Genova valuta l'ipotesi che esistano soggetti con una aumentata predisposizione genetica allo sviluppo dell'Esofago di Barrett,

dell'Adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione esofagogastrica e che si possa individuare ed apportare nuove conoscenze molecolari e genetiche che potrebbero essere d'aiuto nell'identificazione di soggetti con Esofago di Barrett a maggiore rischio di sviluppare l'Adenocarcinoma.

Lo studio ha lo scopo di: identificare soggetti nella cui famiglia vi siano più membri affetti da EB, AC dell'esofago e della giunzione esofagogastrica, valutare il ruolo delle abitudini alimentari nei pazienti con EB, AC e nei loro familiari, istituire un "Registro Italiano Barrett", che raccolga dati sui pazienti con EB, caratterizzare i pazienti con EB in base ai loro polimorfismi genetici, alla capacità di riparare il DNA e ai patterns polimorfici oncosoppressori, confrontandoli con pazienti con AC associato o meno ad EB e con i loro familiari, valutare l'interazione molecolare-ambientale (dieta, abitudini individuali, succo gastrico), valutare il ruolo della suscettibilità genetica nella sopravvivenza dei pazienti con AC, per la ricerca di fattori prognostici molecolari associati alla progressione da EB. Con l'acquisizione del Bravo-system (pH metria dell'48 ore) è possibile valutare con maggiore accuratezza i Pazienti con reflusso gastroesofageo cronico con ERD, NERD e esofago di Barrett.

Per quanto riguarda la patologia gastrica prosegue lo studio in collaborazione con l'U.O. di Microbiologia e con l'U.O. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico". Si tratta di uno studio clinico, fisiopatologico, bioumorale, istopatologico, genetico e microbiologico di soggetti con cancro gastrico, di loro familiari di I grado e di pazienti con precancerosi gastriche. Obiettivo principale di questo studio è valutare l'eventuale presenza di markers biologici (genetici umani e batterici) che identifichino un pattern predisponente lo sviluppo di cancro gastrico. Altri obiettivi comprendono: la valutazione dell'importanza diagnostico-predittiva di esami bioumorali (anticorpi anti Hp, gastrinemia, pepsinogeni, calprotectina), di esami di fisiopatologia digestiva e di quadri endoscopici nei pazienti con cancro gastrico e nei loro familiari; l'identificazione di lesioni istopatologiche ad alto rischio da ricercare nelle biopsie dei familiari di I grado; la valutazione delle modalità più appropriate di follow up dei

pazienti operati di cancro gastrico e dei loro familiari con o senza precancerosi; la definizione di nuovi protocolli operativi, diagnostico-terapeutici che integrino le conoscenze biologiche e cliniche.

Per quanto riguarda la valutazione e terapia dell'interessamento gastroenterico ed epatico in corso di trattamenti chemio e/o radioterapici di neoplasie di altri distretti è continuato l'arruolamento nello studio randomizzato di fase III in collaborazione con l'U. O. di Oncologia Medica C per verificare su ampia casistica i risultati dello studio di fase II che deponevano per l'efficacia dell'acido ursodesossicolico nel normalizzare gli indici di funzionalità epatica nel danno epatico da chemioterapia adiuvante nel cancro della mammella, al fine di poter continuare il trattamento chemioterapico senza riduzione del dosaggio.

È giunto a conclusione il progetto finalizzato del Ministero della Sanità: Tumori Neuroendocrini dell'apparato digerente: Caratterizzazione clinico-patologica, molecolare ed ottimizzazione terapeutica, che ha lo scopo di riunire e coordinare competenze e disponibilità tecnologiche interdisciplinari sui tumori endocrini dell'apparato digerente,

Il programma ha identificato le alterazioni genetiche responsabili dell'induzione e progressione dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente (TNE) e ha chiarito il significato biologico dei meccanismi di regolazione sia inibitoria che stimolatoria della proliferazione delle cellule tumorali. Sulla base dei risultati ottenuti si ritiene possibile delineare parametri prognostici attendibili e focalizzare i punti di attacco terapeutico più idonei per i singoli pazienti. Inoltre sono stati definiti l'applicazione clinica dei fattori prognostici sia patologici che genetici e la valutazione dei parametri clinici e strumentali nella valutazione dei pazienti con TNE. Infine è stato definito l'atteggiamento terapeutico sia nei pazienti con neoplasie a prognosi migliore che nei pazienti con neoplasie più aggressive. I ricercatori coinvolti hanno pubblicato 60 lavori in riviste con IF.

È proseguito lo studio multicentrico in collaborazione con l'Oncologia Medica sulla valutazione della Cromogranina A come marker per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti con tumori neuroendocrini. E infine l'U.O. ha collaborato in Corsi di formazione ECM sia per Medici di Medicina

Generale che specialisti in Gastroenterologia sulla Prevenzione, diagnosi e follow-up del cancro colo-rettale, Appropriatelyzza delle indagini endoscopiche e Gastroenterologia Oncologica: approccio multidisciplinare.

L'attività endoscopica è stata mirata particolarmente all'esecuzione di indagini e terapie strettamente correlate all'attività scientifica in particolare l'ecoendoscopia diagnostica e operativa, quest'ultima resa possibile dall'acquisizione dell'ecoendoscopio lineare, per la stadiazione delle neoplasie, l'enteroscopia con videocapsula in particolare per i tumori del piccolo intestino quali i tumori neuroendocrini, le procedure di endoscopia operativa e terapeutica dell'esofago, del colon e delle vie biliari e la gastrostomia e digiunostomia -PEG/PEJ- sia a scopo decompressivo che nutrizionale, la brachiterapia e i trattamenti con laser.

**Progettualità interna e contributo progettuale che si prevede di dare nel 2005 all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto**

L'attività di ricerca dell'Unità Operativa di Gastroenterologia è strettamente connessa con l'attività clinica.

*Nell'ambito della linea 1*

Continuerà la collaborazione con l'Oncologia Sperimentale 1 per l'applicazione clinica dei tests genetici per il cancro colo-rettale sia nelle HNPCC che nelle poliposi familiari che nella MEN I

*Nell'ambito della linea 3*

La storia naturale delle neoplasie coliche è basata sulla sequenza adenoma carcinoma, ma la stessa sequenza viene determinata da varie vie molecolari, quelle maggiormente studiate sono quelle che determinano la formazione dei cancri nelle forme di predisposizione ereditaria (FAP, HNPCC). E' iniziato e continuerà l'arruolamento di soggetti sottoposti a polipectomia endoscopica con familiarità per cancro colo-rettale per uno studio comparativo sul pattern molecolare degli adenomi ed i cancri intestinali di casi indici sottoposti a intervento chirurgico nel nostro Istituto.

Nei soggetti portatori sani di mutazioni germinali a carico dei geni del mis-match repair in follow-up endoscopico, verranno valutati dei markers molecolari (livelli di MSI

su mucosa normale) come fattori predittivi di sviluppo di neoplasie coliche

Pazienti affetti da FAP hanno un rischio non attualmente stimato di sviluppare adenomi del tenue. E' iniziato uno studio pilota per verificare tale rischio tramite enteroscopia con videocapsula valutando nei pazienti parametri clinici (età, presenza di adenomi multipli duodenali, grado di poliposi colica) e molecolari (sede della mutazione genetica in APC).

Il 90 % dei pazienti affetti da FAP sviluppano adenomi duodenali soprattutto in sede peripapillare. Per migliorare la sensibilità della diagnosi e quindi del trattamento endoscopico degli adenomi è in corso una valutazione randomizzata dello studio del duodeno con doppio strumento endoscopico (visione frontale e laterale) vs. doppio valutazione duodenale con strumenti frontale e laterale associando la colorazione con indigo-carminio. Continuerà l'arruolamento nello studio multicentrico su esofago di Barrett: storia familiare; caratteristiche epidemiologiche e studio genomico

*Nell'ambito della Linea 4*

Continuerà il progetto sulla valutazione della funzione epatica quantitativa e sulla valutazione del danno gastrointestinale con tests di permeabilità nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo e sulla stadiazione con ecoendoscopia dei linfomi gastrici.

*Nell'ambito della Linea 5*

Nel corso del 2005 continuerà l'arruolamento di pazienti con possibile neoplasia del tenue valutati con enteroscopia con videocapsula e anche il progetto delle lesioni da chemioterapia del tenue valutate con enteroscopia con videocapsula un paziente sottoposto a chemioterapia ad alte dosi e la presenza di lievi lesioni del tenue rilevate con enteroscopia con videocapsula ha evitato il ricorso a misure terapeutiche non appropriate.

Proseguirà inoltre l'arruolamento nel progetto sull'impatto dell'ecoendoscopia con FNA nella stadiazione dei tumori neuroendocrini e delle neoplasie dell'esofago, stomaco e retto anche con l'utilizzo dell'ecoendoscopio convesso per gli studi di diagnosi e terapia locoregionale.

In collaborazione con l'Unità operativa di Oncologia Medica C continuerà

l'arruolamento nello studio di fase 3 randomizzato con ursodesossicolico verso non trattamento nel trattamento dei danni epatici da chemioterapia adiuvante nel cancro della mammella.

In collaborazione con l'Unità Operativa di Oncologia Medica B e con la cattedra di Gastroenterologia dell'Università la Sapienza di Roma continuerà l'arruolamento nello studio multicentrico sulla valutazione della Cromogranina A nei pazienti con tumori neuroendocrini.

#### ***Nell'ambito della Linea 6***

Proseguirà lo studio in collaborazione con L'U.O. di Microbiologia e con l'U.O. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico".

Prosegue il progetto di ricerca sull'utilizzo dei test di funzione epatica quantitativa nei pazienti con epatocarcinoma e nei pazienti con linfoma non-Hodgkins HCV positivo e il progetto di ricerca su HCV e mucosa gastrica.

#### **Tabulati sulle prestazioni assistenziali**

L'unità operativa nel corso del 2004 ha aumentato i livelli di prestazioni rispetto all'anno precedente, con un incremento di circa il 7%. L'incremento delle prestazioni a carico delle indagini del tratto digestivo inferiore è da imputare alla campagna di sensibilizzazione per la prevenzione del colo-retto con un aumento delle colonscopie per screening nei familiari e nei gruppi a rischio, l'incremento delle prestazioni di endoscopia terapeutica e di ecoendoscopia è indice di una miglior caratterizzazione dei pazienti con neoplasie dell'apparato digerente. Infine l'incremento dei tests di fisiopatologia digestiva applicati nel paziente oncologico ha permesso una più corretta valutazione di questi pazienti. La casistica selezionata ha apportato un importante tributo anche alle casistiche e ai progetti di ricerca delle altre unità clinico-sperimentali dell'Istituto

Buona parte dell'attività è stata espletata in regime ambulatoriale, tranne per quelle tecniche sia diagnostiche che soprattutto terapeutiche che richiedono l'ospedalizzazione. L'attività del 2004 può essere sintetizzata nella seguente tabella:

	<b>2004</b>
Visite-consulenze specialistiche	712
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo superiore	1370
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo inferiore	1320
Endoscopie terapeutiche	458
Indagini di fisiopatologia digestiva	315

**Pubblicazioni scientifiche che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Carbone A., Del Ben G., Della Valentina P., Cannizzaro R. as co-editor.  
La ricerca traslazionale e il ricercatore biomedico nell'IRCCS oncologico. Aviano, 23 gennaio 2004.  
Tumori 2004, 3 (6 Supplement): S2-S3
2. Panzuto F., Severi C., Cannizzaro R., Falconi M., Angeletti S., Pasquali A., Corleto D. V., Annibale B., Buonadonna A., Pederzoli P., Delle Fave G.  
Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004, 27 (1): 6-11
3. Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, Pedroni M, Losi L, Genuardi M, Viel A, Fornasarig M, Lucci-Cordisco E, Anti M, Ponti G, Borghi F, Lamberti I, Roncucci L. Genetic testing among high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004 23;90:882-7.
4. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. Prevalence of the Y165C, G328D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian Patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004 1:109:680-4.
5. De Re V, Caggiari L, Talamini R, Crovato M, De Vita S, Mazzaro C, Cannizzaro R, Dolcetti R, Boiocchi M. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and B-cell lymphoma patients show a different profile of major histocompatibility complex class II alleles  
*Hum Immunol.* 2004 Nov;65(11):1397-404

## ANESTESIA, RIANIMAZIONE E TERAPIA INTENSIVA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile: prof. M. De Cicco  
 Dirigenti Medici: dr. R. Bortolussi, dr.ssa M. Caserta, dr.ssa O. Di Biase, dr. F. Fabiani, dr. D. Fantin, dr. A. Fracasso, dr.ssa M. Matovic, dr.ssa C. Santantonio

La Struttura Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva è articolata in diverse funzioni: 1) Anestesia; 2) Rianimazione; 3) Terapia Intensiva; 4) Terapia Antalgica e Cure palliative (Struttura Semplice B2); 5) Nutrizione Artificiale (Struttura Semplice B3); 6) Applicazione presidi (cateteri venosi centrali parzialmente e totalmente impiantati sottocute, cateteri pleurici a permanenza, cateteri peritoneo-cavali).

La Struttura ha svolto anche quest'anno un ruolo determinante nel raggiungimento dei fini istituzionali, e si sono potuti raggiungere inoltre impegnativi obiettivi interdisciplinari, tra i quali ricordiamo la radioterapia intraoperatoria, le terapie ad alte dosi/trapianto di midollo e le terapie con vaccini cellulari e/o proteici.

#### **Anestesia**

Nel 2004 l'attività anestesiológica globale (anestesi generali, spinali, loco-regionali, e sedazioni profonde, per interventi chirurgici e per attività ambulatoriali diagnostiche ed interventistiche) ha registrato un aumento significativo rispetto al 2003. Nell'ambito dell'anestesia generale, oltre alle tecniche con anestetici volatili, alle anestesi bilanciate (gas

+ anestetici endovenosi) e blended (epidurale + narcosi), si è dato più spazio alla "TIVA" (total intravenous anesthesia) ed alla targeted anesthesia che hanno avuto complessivamente un impatto positivo sulla stabilità emodinamica intraoperatoria e sui tempi di risveglio. Si è inoltre implementato l'utilizzo della maschera laringea.

#### **Rianimazione E Terapia Intensiva**

Nello stesso anno in Terapia Intensiva sono stati ricoverati 305 pazienti con una degenza media di 3 giorni (range 1-27). I pazienti trasferiti ai reparti sono stati 281, i dimessi 12, i deceduti 12. Le indicazioni al ricovero in T.I. sono state nel 73% dei casi la necessità di monitoraggio e di assistenza intensiva in soggetti sottoposti a chirurgia demolitiva con ampio shift di liquidi e/o fattori di rischio maggiori per eventi cardio-respiratori e metabolici avversi nel perioperatorio; nel 16% dei casi l'insufficienza mono o multiorgano (MODS) conseguente a trattamenti oncologici di tipo medico (CT e/o RT), e nell'11% il monitoraggio elettrocardiografico ed emodinamico in corso di trattamenti chemioterapici ad elevata cardiotossicità.

## Unità Operativa Semplice Terapia del Dolore e Cure Palliative

(responsabile Dr. R. Bortolus)

Le prestazioni coordinate dalla Struttura Semplice di Terapia Antalgica e Cure Palliative, ambulatoriali o in day hospital, sono state 442, quelle erogate a pazienti degenti presso le Divisioni Cliniche 382. Complessivamente sono state praticate 97 prestazioni antalgiche strumentali (blocchi neuroletici, anestetici, cateterismi spinali, ecc...).

Nel 2004 è proseguito lo sviluppo del progetto "Ospedale senza dolore" in concomitanza con l'omonimo progetto regionale, con l'introduzione di specifici protocolli per il controllo del dolore post-operatorio e del dolore oncologico.

## Unità Operativa Semplice Nutrizione Artificiale

(responsabile Dr. D. Fantin)

Le prestazioni specialistiche nell'ambito della Struttura Semplice di Nutrizione Artificiale sono state complessivamente 208. La nutrizione parenterale totale per più di 7 giorni è stata praticata a 48 pazienti degenti presso le Divisioni Cliniche. E' stato possibile deospedalizzare 12 nuovi pazienti in Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD). Complessivamente sono stati seguiti in NPD 16 pazienti. La nutrizione enterale totale o di supporto e' stata praticata a 12 pazienti, 7 dei quali hanno proseguito il trattamento a domicilio.

### Applicazione presidi

Nel campo dell'applicazione e della gestione dei presidi sono state eseguite 1117 prestazioni specialistiche. Si segnalano inoltre 782 cateterismi venosi centrali e 27 drenaggi pleurici a permanenza.

Tutta l'attività clinico-scientifica interdisciplinare, dove il supporto della Struttura di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva e' stato fondamentale, e' riportata nel dettaglio all'interno delle relazioni delle singole Strutture Complesse.

Nel corso dello stesso anno sono proseguite alcune attività di ricerca specifiche iniziate negli anni precedenti, e si è dato inizio a nuove attività di studio e ricerca qui di seguito elencate.

- *Correlazione tra profilo psicologico e grading del dolore post-operatorio dopo chirurgia elettiva oncologica.* E' noto che l'habitus psicologico e/o le modificazioni della sfera psicologica indotte dalla diagnosi di tumore e dalle sequele dei trattamenti oncologici possono influenzare sia la soglia che il modo di sentire il dolore. Lo studio, che e' svolto in collaborazione con il Servizio di Psicologia, utilizzando la Patient Controlled Analgesia, si propone di valutare la correlazione tra i profili psicologici dei pazienti ed il grado di sofferenza post-operatoria.
- *Rotazione degli oppioidi nel dolore cronico da cancro in pazienti resistenti alla morfina.* Nel dolore cronico da cancro non e' infrequente l'osservazione di soggetti resistenti alla morfina. L'utilizzo di metadone e/o del piu' nuovo fentanil, dopo la comparsa di resistenza alla morfina, sembrerebbe, in studi non controllati, essere in grado di assicurare la copertura analgesica in questa tipologia di pazienti. Lo studio si propone di valutare l'efficacia di questo approccio e di stabilire le scale equianalgesiche tra i tre differenti farmaci.
- *Efficacia della gabapentina nel controllo delle parestesie e disestesie secondarie a CT.* La neurotossicità del taxolo e del carboplatino si manifesta con parestesie e disestesie localizzate in genere alle estremità, la cui intensità, ingravescente con il progredire della CT, comporta talvolta l'interruzione del trattamento. Gli antidepressivi triciclici e gli anticonvulsivanti costituiscono il trattamento di scelta per il controllo del dolore neuropatico, ma si accompagnano spesso (specie nell'anziano) a pesanti effetti collaterali. La gabapentina è un anticonvulsivante ben tollerato. Lo studio prospettico è volto a valutarne l'efficacia sia sulle parestesie che sulle disestesie da CT.
- *Valutazione dell'efficacia di due differenti regimi di profilassi nel ridurre la prevalenza della trombosi da catetere venoso centrale long-term.*  
Studi recenti hanno evidenziato trombosi di vario grado occlusivo correlata al catetere

venoso centrale (CVC) in oltre il 50% dei soggetti portatori di catetere, e che il fenomeno trombotico si sviluppa prevalentemente entro i primi 8 giorni successivi al cateterismo venoso. Lo scopo dello studio, controllato e randomizzato, è valutare se una profilassi antitrombotica (dalteparina vs dicumarolo vs controllo) short-term (primi 8 gg dopo il CVC; studi precedenti suggerivano una profilassi per l'intero periodo del cateterismo) sia adeguata a prevenire o ridurre l'incidenza di tale complicanza. Lo studio è stato completato con l'arruolamento di 450 pazienti. L'analisi dei dati è in corso.

- *Nutrizione preoperatoria con dieta arricchita con arginina, acidi grassi  $\omega^3$  ed RNA nei pazienti da sottoporre a chirurgia oncologica maggiore.* La depressione immunitaria post-operatoria può aumentare il rischio di complicanze infettive post-operatorie. Scopo dello studio, prospettico, controllato e randomizzato, è valutare il ruolo dell'apporto preoperatorio di una miscela di immunonutrienti orali nel modulare lo stato immunitario post-operatorio dei pazienti oncologici, e il suo impatto sulle complicanze chirurgiche e infettive post-operatorie.
- *Rigorous controllo della glicemia per migliorare il metabolismo aminoacidico muscolare e la funzione immunitaria dopo gli interventi di chirurgia oncologica maggiore.* L'iperglicemia acuta e la deplezione muscolare di glutammina sono di frequente osservazione nei primi giorni post-operatori. Queste risposte fisiologiche al trauma chirurgico possono ridurre le difese immunitarie del paziente e condizionare negativamente l'outcome. Scopo dello studio prospettico, randomizzato in cross-over, è stabilire se il rigoroso mantenimento della normoglicemia (80-110 mg/dL) mediante trattamento intensivo con insulina migliora il metabolismo muscolare, la produzione di glutammina e la risposta immunitaria dei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore.
- *Response of muscle protein and glutamine kinetics to branched chain-enriched amino acids in surgical intensive care patients with cancer.*

I pazienti con cancro sono caratterizzati da una depressione della sintesi proteica muscolare e da una ridotta disponibilità di glutammina che contribuiscono ad una alterazione delle risposte immunitarie. Queste anomalie peggiorano dopo lo stress chirurgico. Lo studio si propone di valutare se dosi farmacologiche di aminoacidi ramificati possono migliorare la risposta metabolica dopo chirurgia oncologica maggiore.

- *Studio sulla qualità della vita nel paziente oncologico con insufficienza intestinale cronica sottoposto a nutrizione parenterale domiciliare (NPD).* Le indicazioni alla NPD nel paziente oncologico sono oggetto di costante dibattito, soprattutto in merito al rapporto tra gli alti costi economici ed organizzativi ed i benefici per il paziente. Se i costi della NPD sono noti, così come alcune interessanti modificazioni dello stato nutrizionale, mancano ancora dati riguardanti gli effetti della NPD sulla qualità di vita, considerato l'end-point più importante nei soggetti non più suscettibili di guarigione. Al 31 dicembre 2004 sono stati studiati 107 pazienti per un periodo medio di 112 gg (range 30-605). È in via di espletamento l'analisi dei dati relativi alla valutazione della qualità di vita mediante le quattro aree del Rotterdam Symptom Check List.
- *Monitoraggio e controllo delle reazioni avverse in corso di terapia ambulatoriale con vaccini cellulari e/o proteici in pazienti affetti da neoplasia solida.* Il trattamento con vaccini cellulari e/o proteici può essere responsabile di reazioni avverse localizzate o sistemiche. Lo studio si propone di valutare la frequenza e l'entità delle reazioni avverse al trattamento e la pianificazione delle metodologie di controllo delle reazioni. Lo studio prevede il monitoraggio non invasivo e la registrazione, dopo la somministrazione del vaccino, dei parametri cardiocircolatori (ECG, FC, PA), della SaO<sub>2</sub> periferica, della temperatura corporea, dei sintomi gastrointestinali, delle alterazioni cutanee e neurologiche. Il monitoraggio è continuo con la registrazione dei dati rilevati ai tempi T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> (5 min), T<sub>2</sub> (30 min), T<sub>3</sub> (60 min), T<sub>4</sub> (120 min).

Si segnala infine la collaborazione che l'Unità Operativa ha con le cattedre di Anestesia e Rianimazione delle Università di Udine, Trieste, Padova, l'Aquila e Roma con progetti in via di espletamento.



**RIEPILOGO PRESTAZIONI ASSISTENZIALI**

	<b>2004</b>
<b>Anestesia</b>	
Anestesie generali e/o periferiche	n. 1.889
Visite anestesilogiche	n. 2.081
Sedazioni	n. 192
<b>Terapia Intensiva</b>	
Ricoveri	n. 305
pz trasferiti ai reparti d'origine	n. 281
pz dimessi	n. 12
pz deceduti	n. 12
<b>Terapia Antalgica e Cure Palliative</b>	
Prestazioni (totale)	n. 824
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	n. 442
Prestazioni degenti	n. 382
Prestazioni strumentali	n. 97
<b>Nutrizione Artificiale</b>	
Prestazioni (totale)	n. 208
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	n. 108
Prestazioni degenti	n. 100
Pazienti in NPD	n. 16
Pazienti in NED	n. 7
<b>Applicazione e gestione presidi</b>	
Prestazioni per gestione presidi	n. 1.117
<b>Cateterismi venosi centrali</b>	
CVC short-term	n. 164
CVC per raccolta cellule staminali	n. 36
CVC long-term	n. 460
Port	n. 122
Drenaggi pleurici a permanenza	n. 27
<b>Day Hospital</b>	n. 199
Assistenza pazienti per immunoterapia	
<b>Prestazioni totali</b>	n. 68
Prestazioni ambulatoriali e DH	n. 61
Prestazioni degenti	n. 7

## ONCOLOGIA MEDICA A

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. U. Tirelli
Dirigenti Medici:	dr.ssa A. Bearz, dr. D. Bernardi, dr. M. Berretta, dr. G. Di Gennaro, dr.ssa M. Michieli, dr. M. Rupolo, dr.ssa O. Schioppa, dr.ssa C. Simonelli, dr.S. Spazzapan, dr. M. Spina, dr.ssa E. Vaccher
Borsisti:	dr.ssa R. Cinelli, dr.ssa A. Giacalone, dr. F. Martellotta
Medico volontario:	dr. A. Lleshi

L'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica A nei suoi tre ambiti di attività, il reparto, l'ambulatorio ed il servizio di assistenza domiciliare, svolge attività clinica e di ricerca nelle aree che seguono:

#### ATTIVITÀ CLINICA

##### **Infezione da HIV e neoplasie HIV-correlate.**

Le tabelle 1-4 riportano i dati relativi alla patologia HIV, quali il numero dei nuovi soggetti sottoposti a visita ed indagine sierologica divisi per anno, percentuale di sieropositività, patologie maggiori (tumori, AIDS), la valutazione quantitativa dell'attività del reparto e dell'ambulatorio e l'attività svolta in regime di assistenza domiciliare per i pazienti con AIDS della provincia di Pordenone e Udine. I casi di tumori HIV-correlati sono stati globalmente 775, di cui 45 (6%) diagnosticati nell'anno in esame (Tab. 1). Negli ultimi anni la diffusione delle nuove terapie antiretrovirali di combinazione (nota come "Highly Active Antiretroviral Therapy", o HAART) ha modificato drasticamente la storia naturale dell'infezione da HIV, con una riduzione significativa della morbilità e della mortalità per infezioni opportunistiche. In accordo con questi dati, la tipologia dei pazienti HIV-positivi afferenti alla Divisione si è progressivamente modificata nel corso degli anni. A partire dal 1997, è stata, infatti, documentata una costante diminuzione delle infezioni opportunistiche diagnostiche per

AIDS e un progressivo aumento del numero di pazienti in terapia con HAART, mentre il numero delle patologie neoplastiche è sostanzialmente stabile o in lieve diminuzione, a seconda della tipologia. Globalmente, l'attività ambulatoriale e di reparto della patologia HIV è aumentata del 2% nel corso del 2004 (Tab. 1, 2).

##### **Assistenza domiciliare AIDS.**

Nel corso del 2004 il reparto ha garantito il proseguimento dell'attività di assistenza domiciliare ai pazienti con AIDS e sindromi correlate, residenti nelle provincie di Pordenone e Udine.

Complessivamente sono stati seguiti 21 pazienti della provincia di Pordenone e 2 pazienti della provincia di Udine. Nella provincia di Pordenone l'équipe di assistenza domiciliare ha effettuato globalmente 438 interventi a domicilio assicurando l'erogazione di 1333 prestazioni sanitarie tra counselling, prelievi, terapia parenterale, medicazioni e monitoraggio. Per quanto attiene la tipologia delle prestazioni, nella provincia di Pordenone si è verificato un incremento delle terapie infusorie ed un calo delle altre tipologie di prestazione. Il tutto è stato ampiamente compensato dal significativo incremento dell'attività registrato nella provincia di Udine.

##### **Patologia oncologica.**

Nel corso del 2004, l'attività di reparto ha registrato un incremento sia del numero di

pazienti ricoverati (+9%) che del numero di ricoveri complessivi (+29%). Le neoplasie ematologiche hanno registrato una stabilità, mentre quelle HIV-correlate un aumento del 16%. In netto aumento le neoplasie del tratto genito-urinario (+223%) e quelle del polmone (+15%), mentre si è registrato un lieve calo per le neoplasie del tratto ORL (-3%) e dei tumori miscelanei (-9%). È interessante sottolineare come la durata mediana della degenza sia passata da 5 a 4 giorni (range 1 – 92).

L'attività ambulatoriale per le patologie oncologiche non-HIV e per la CFS sono riportate nella tabella 5. Complessivamente, l'attività è aumentata rispetto l'anno precedente (+2%). Va sottolineato un incremento dell'11% nel numero di Day Hospital ed un aumento del 31% nelle visite mediche per CFS.

#### **Patologia CFS.**

Nel corso del 2004 la sindrome da fatica cronica ha continuato ad essere oggetto di interesse da parte della Divisione, che è uno dei sei centri di riferimento nazionale individuati dall'Istituto Superiore di Sanità. Anche la cancer-related fatigue è diventata oggetto di interesse clinico e di ricerca.

### **ATTIVITÀ SCIENTIFICA E COLLABORAZIONI**

Le principali patologie sulle quali verte l'attività di ricerca della divisione sono le seguenti: patologie neoplastiche associate all'infezione da HIV (sia diagnostici di AIDS che HIV-associati), linfomi maligni, tumori della sfera ORL, tumori genito-urinari, tumori nell'anziano, neoplasie del polmone, malattia da HIV/AIDS, sindrome da stanchezza cronica e cancer-related fatigue e terapie oncologiche non convenzionali. Tra le collaborazioni più importanti va sottolineata la partecipazione del Direttore della divisione alla Commissione Nazionale AIDS e alla Commissione Oncologica Nazionale (su nomina ministeriale).

In particolare, per quanto riguarda la patologia HIV-correlata nel corso del 2004 è continuata l'attività di ricerca, iniziata nel corso degli anni precedenti e focalizzata sui seguenti obiettivi:

1. Lo studio di nuove strategie terapeutiche che prevedono l'associazione della chemioterapia con la terapia antiretrovirale

e con i fattori di crescita per il midollo osseo (G-CSF), nella terapia di prima linea delle più comuni neoplasie associate all'infezione da HIV.

2. Lo studio di terapie di salvataggio con nuovi farmaci e/o nuovi regimi specificatamente ideati per le neoplasie non responsive alla terapia di prima linea, compreso le alte dosi di chemioterapia con supporto di cellule staminali da periferico.
3. Lo studio di terapie innovative per il sarcoma di Kaposi, il cui razionale risiede nelle nuove scoperte in termini di eziopatogenesi.
4. Lo studio del danno immunologico indotto dalla chemioterapia ed il ruolo dell'HAART nel recupero post-chemioterapia e post-trapianto di midollo.
5. Lo studio di terapie di supporto in corso di chemioterapia.
6. Lo studio delle caratteristiche clinico-patologiche-biologiche e terapeutiche di particolari sottogruppi istologici di NHL (Burkitt's, anaplastici a grandi cellule CD30+, linfomi primitivi delle cavità sierose e la nuova entità del linfoma plasmoblastico del cavo orale) e del linfoma di Hodgkin.
7. Lo studio delle caratteristiche clinico-patologiche ed immunologiche del gruppo di pazienti lungo-viventi con infezione da HIV e neoplasia, trattati con intento guaritivo.
8. Lo studio dei fattori prognostici nelle più comuni neoplasie HIV-correlate.

Le recenti acquisizioni in tema di patogenesi, di diagnostica dell'infezione da HIV e la disponibilità dell'HAART, hanno rivoluzionato il trattamento dell'infezione da HIV. Queste tematiche hanno continuato ad essere oggetto delle nuove linee di ricerca attivate a partire dal 1998. Gli obiettivi di questi nuovi studi sono stati in particolare:

1. la valutazione della fattibilità dell'associazione CT-HAART sia in termini di tossicità che di compliance nel corso del trattamento e nel follow-up.
2. Lo studio delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra inibitori delle proteasi e farmaci antitumorali.
3. Lo studio dell'impatto dell'HAART sul mantenimento della risposta antitumorale.
4. La valutazione delle modificazioni dello spettro e della storia naturale dei tumori

diagnostici e non diagnostici per AIDS, nell'era dell'HAART.

In particolare quest'area di ricerca propone delle linee guida di terapia che rientrano nella linea 6 della ricerca corrente dell'Istituto e che hanno come obiettivo lo studio di nuove strategie terapeutiche nei tumori HIV-associati. Le linee guida vengono fornite con specifici protocolli di terapia di prima e seconda linea nelle più comuni neoplasie associate ad HIV, quali i linfomi, il sarcoma di Kaposi ed il carcinoma del polmone. Le acquisizioni ottenute attraverso questi studi clinici controllati, elaborati all'interno della Divisione e diffusi su tutto il territorio nazionale attraverso il Gruppo Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT), presentano un'alta potenzialità di trasferibilità nella pratica clinica. I principali risultati ottenuti nel corso del 2004 sono riportati nell'attività del GICAT (sezione gruppi cooperativi).

Nel 2004 è proseguita la collaborazione europea nell'ambito dell'"European Intergroup Study on AIDS and Tumors", di cui il nostro Istituto è uno dei promotori. Sono altresì proseguiti gli studi cooperativi con l'Istituto Superiore di Sanità e con altri Istituti Scientifici (H. San Raffaele, IRCCS Spallanzani) per quanto riguarda alcuni protocolli di terapia antiretrovirale, lo studio di coorte dei pazienti con sieroconversione documentata, lo studio delle lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche del distretto anogenitale ed ORL associate ad HPV e i protocolli di studio per il trattamento del sarcoma di Kaposi HIV-sieronegativo.

Nel corso del 2004 è continuata inoltre la collaborazione con l'ICONA ("Italian Cohort Naive Antiretrovirals"), un gruppo multicentrico coordinato dalla Clinica di malattie infettive di Milano, il cui obiettivo è il monitoraggio della terapia antiretrovirale nei pazienti sieropositivi naive.

Nell'anno in esame la Divisione ha continuato a svolgere il ruolo di referente nazionale nei tumori HIV-correlati, mediante attività di consulenza (telefonica e/o diretta) con i principali centri afferenti al GICAT. Alcuni Specialisti in malattie infettive si sono inoltre alternati per un periodo di aggiornamento presso la stessa Divisione.

L'attività di referente Regionale per l'infezione da HIV ha continuato a svolgersi mediante la gestione dei pazienti HIV-sintomatici afferenti

da tutta la regione, periodiche visite presso le carceri (PN) e numerose conferenze rivolte alla popolazione, alle scuole e ai medici di base.

E' proseguita inoltre l'attività di coordinamento e organizzazione dell'Assistenza Domiciliare AIDS per le province di Udine e Pordenone.

Per quanto attiene l'oncologia geriatrica sono stati proseguiti i seguenti studi:

1. Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VGM) in campo oncologico.
2. Continuazione del protocollo di fase II nei pazienti anziani con età >70 anni per il trattamento dei linfomi in base allo score geriatrico.
3. Attivazione di un protocollo che valuta la fattibilità di una procedura di chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico nei pazienti con linfoma non-Hodgkin ricaduto o resistente ad una prima linea di chemioterapia.
4. Valutazione dell'incidenza e della storia naturale delle neoplasie della sfera ORL nell'anziano.

Per l'attività di ricerca nei linfomi e nei tumori del distretto ORL si rinvia alle sezioni delle rispettive Unità Semplici.

Nel corso dell'anno è continuata la collaborazione multidisciplinare con il Servizio di Epidemiologia, la Divisione di Anatomia Patologica, il Servizio di Immunologia e Microbiologia, la Radiologia e l'Oncologia Sperimentale I per la diagnostica e la ricerca di base sui tumori HIV-correlati.

Nel corso dell'anno 2004 la divisione ha attivamente partecipato ad uno studio multicentrico sull'efficacia e utilità degli strumenti di informazione per il paziente neoplastico italiano, coordinato dall'AIMAC (Associazione Italiana Malati di Cancro).

Nel corso del 2004 sono proseguiti inoltre alcune collaborazioni multicentriche e multidisciplinari, già attivate negli anni precedenti, sia in ambito nazionale che internazionale, sulla patologia oncoematologica, ORL, genitourinaria e polmonare. Sono così continuate le collaborazioni con l'EORTC, per quanto riguarda i trattamenti combinati di chemio e radioterapia nei pazienti con linfoma, tumori genitourinari ed ORL. È inoltre proseguita la collaborazione con l'Istituto Humanitas di Milano per la stesura di protocolli di terapia nei linfomi e recentemente anche nelle

neoplasie del polmone, rispettivamente nei gruppi GOL (Gruppo Oncologico Linfomi) e GOLP (Gruppo Oncologico del Polmone). Infine, è in corso di svolgimento uno studio finanziato dall'Istituto Superiore di Sanità sulle

terapie non convenzionali in campo oncologico.

Nel corso del 2004 la nostra Divisione ha partecipato attivamente a linee guida di gestione clinica e terapeutica dei pazienti con SARS.

Tabella 1: Nuovi soggetti sottoposti a visita ed indagine HIV per anno

CASISTICA	2003	2004	Differenza 2003-2004	
	n°	n°	n°	%
<b>Attività ambulatoriale</b>				
Visite mediche	1589	1597	+8	--
Prime visite	95	104	+9	+9
N. pazienti in terapia antiretrovirale	392	390	-2	--
<b>N. nuovi soggetti/anno</b>				
Sieropositivi	107	101	-6	-6
AIDS	24	25	+1	+4
Tumori HIV-associati	43	45	+2	+5

Tabella 2: Attività di reparto

	2003	2004	Differenza 2003 - 2004	
	n°	n°	n°	%
<b>Tipologia pazienti</b>				
Ematologici	140	140	--	--
HIV	86	100	+14	+16
ORL + ca esofago	60	58	-2	-3
Polmone	48	55	+7	+15
Genito-urinario	13	42	+29	+223
CFS	6	7	+1	+17
Miscellanei	88	80	-8	-9
Totale pazienti	441	482	+41	+9
<i>Ricoveri complessivi</i>	1037	1341	+304	+29
<b>Durata mediana degenza (gg)</b>	5	4	--	--
<b>(range)</b>	(1-99)	(1-92)		

Tabella 3: Infezione da HIV – Assistenza domiciliare provincia di Pordenone

	2003	2004	Differenza 2003-2004	
	n°	n°	n°	%
<b>N. pazienti/anno</b>	20	21	+1	+5
<b>Categoria interventi</b>				
Medico-infermieristici	130	141	+11	+8
Infermieristici	293	297	+4	+1
<b>Tipologia interventi</b>				
Prelievi ematici	183	180	-3	-2
Terapie infusorie	129	139	+10	+8
Medicazioni	384	330	-54	-14
Solo monitoraggio	386	342	-44	-11
Counselling	388	342	-46	-12

Tabella 4: Infezione da HIV – Assistenza domiciliare provincia di Udine

	2003	2004	Differenza 2003-2004	
	n°	n°	n°	%
<b>N. pazienti/anno</b>	2	2	-	-
<b>Categoria interventi</b>				
Medico-infermieristici	28	23	-5	-18
Infermieristici	11	37	+26	+236
<b>Tipologia interventi</b>				
Prelievi ematici	35	78	+43	+123
Terapie infusorie	28	75	+47	+168
Medicazioni	39	78	+39	+100
Solo monitoraggio	39	79	+40	+102
Counselling	28	78	+50	+179

Tabella 5: Patologia neoplastica e CFS

	2003	2004	Differenza 2003-2004	
	n°	n°	n°	%
<b>Patologia oncologica</b>				
Visite mediche	8360	8350	-10	--
Prime visite	996	994	-2	--
Day-hospital	560	619	+59	+11
N. cicli CT	2267	2517	+250	+11
<b>CFS</b>				
Visite mediche	734	961	+227	+31
Prime visite	305	419	+114	+37
<b>Totale</b>				
Visite mediche	9094	9311	+217	+2
Prime visite	1301	1413	+112	+9

### Unità Operativa Semplice Trattamento Chemioterapico nei Tumori ORL

(Responsabile: Dr.ssa Emanuela Vaccher)

L'Unità Semplice (B3) in oggetto è parte integrante del Comitato ORL, un comitato multidisciplinare di patologia, a cui aderiscono la Divisione ORL dell'A.O. di Pordenone e le Divisioni del CRO (Oncologia Medica A, Radioterapia ed Epidemiologia) coinvolte nella gestione dei tumori del distretto ORL.

La strategia operativa si identifica con quella del Comitato ORL e si articola in tre fasi:

- consolidamento ed attivazione dell'attività multidisciplinare sia in ambito intra- che extra-istituzionale, con particolare riferimento all'attivazione di una collaborazione fra ricerca clinica e ricerca di base;
- stesura di linee guida di diagnosi e terapia;

- attivazione e sviluppo di studi clinici controllati.

I progetti di studio specifici dell'unità in esame hanno come principale obiettivi:

- valutazione dell'efficacia e della tossicità della chemioterapia nei trattamenti combinati con radioterapia e/o chirurgia in a) pazienti con malattia localmente avanzata operabile, trattati con intento di preservazione d'organo; b) pazienti con neoplasie localmente avanzate inoperabili; c) pazienti con carcinoma indifferenziato del rinofaringe (UCNT); d) pazienti con carcinoma metastatico e/o con recidiva loco-regionale.
- Studio di marcatori prognostici clinico-molecolari e virologici (EBV, HPV).
- Studio clinico-immunologico-virologico dell'UCNT e dei tumori ORL HIV-associati.
- Studio della patologia oncologica ORL nell'anziano.

Studio della prevalenza di HPV e delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche HPV-associate del distretto ORL in soggetti con infezione da HIV.

Gli studi in corso sono riportati nella sezione del gruppo neoplasie ORL.

Per gli altri risultati preliminari si rimanda all'attività del Gruppo Neoplasie ORL.

Il personale adibito all'Unità semplice è lo stesso personale dell'Unità Complessa di Oncologia Medica A.

Il tabulato delle prestazioni assistenziali è riportato nella sezione Gruppo ORL per l'attività ambulatoriale e nella sezione dell'Oncologia Medica A per l'attività di ricovero.

Per l'elenco delle pubblicazioni selezionate si rimanda a quelle del Gruppo Neoplasie ORL.

## **Unità Operativa Semplice Linfomi**

*(Responsabile: Dr. Michele Spina)*

L'Unità Operativa Semplice linfomi, fa parte della Divisione di Oncologia Medica A e quindi del Dipartimento di Oncologia Medica e ha come obiettivo primario l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti con linfoma. Essa promuove studi clinici cooperativi nazionali ed internazionali atti ad incrementare le conoscenze scientifiche, soprattutto terapeutiche, con lo scopo di migliorare i risultati terapeutici.

Non dispone di personale medico e/o infermieristico proprio, ma tutte le figure professionali dell'Oncologia Medica partecipano alla realizzazione dei progetti assistenziali e di ricerca dell'Unità Operativa. Particolare interesse è rivolto alla ricerca nel campo dei linfomi correlati all'infezione da HIV e ad agenti infettivi in generale e nel campo dei linfomi dell'anziano che da sempre rappresentano specifici campi di interesse dell'Istituto.

L'Unità Operativa svolge l'attività assistenziale sia in regime di ricovero sfruttando la dotazione di posti letto dell'Oncologia Medica A che in regime di day-hospital. Partecipa inoltre al follow-up dei

pazienti con linfoma che hanno già completato l'iter terapeutico.

Nel corso del 2004, l'attività assistenziale si è esplicata tramite:

Ricoveri complessivi in regime ordinario: 540

Ricoveri complessivi in regime di day-hospital: 201

Numero pazienti ricoverati in regime ordinario: 140

Numero pazienti ricoverati in regime di day-hospital: 170

Tutti i dati relativi ai pazienti con linfoma vengono archiviati in un database comune clinico-patologico che permette di aggiornare periodicamente tutte le informazioni relative allo stato della malattia e alle terapie in atto. E' possibile inoltre l'analisi dei dati a scopo di ricerca.

Attualmente l'attività di ricerca clinica si svolge nell'ambito di studi cooperativi nazionali quali il Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT), il Gruppo Oncoematologico Linfomi (GOL), l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), l'Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) ed internazionali quali l'EORTC e l'European Intergroup Study (EIS) con l'esecuzione di 12 studi di fase II o III.

Particolarmente attiva è la partecipazione a congressi nazionali ed internazionali con presentazione di lavori sia oralmente che come poster e nel corso del 2004 sono state prodotte 7 pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali da parte del personale strutturato e non dell'Oncologia Medica A.

Si sottolinea l'elevata qualità del servizio offerto sia come diagnostica che come approccio terapeutico e probabilmente la continua interazione tra le varie figure professionali del CRO rappresenta il punto di forza di tale unità. Ottima è la collaborazione con tutte le altre Unità Operative impegnate nella cura di tali pazienti ed in particolare con quella deputata al trattamento ad alte dosi.

E' stato inoltre avviata nel 2004 un'importante collaborazione con l'Oncologia Sperimentale I che ha permesso di iniziare un progetto per realizzare un vaccino nei linfomi non-Hodgkin's a basso grado di malignità HCV correlati.

Si segnala infine la continuazione del progetto relativo al recupero immunologico dopo chemioterapia standard o ad alte dosi nei pazienti con linfoma (sia HIV-correlato che

non) che coinvolge diverse unità operative dell'istituto.

L'applicazione di protocolli clinici ha permesso di acquisire delle nuove conoscenze nell'ambito della terapia dei linfomi che vengono di seguito brevemente riportate:

- Continua all'interno del GICAT lo studio di fattibilità di una chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico nei pazienti con linfoma HIV correlato recidivati o resistenti ad una prima linea di chemioterapia. I risultati preliminari dello studio recentemente pubblicati su *Journal of Clinical Oncology* hanno una notevole ricaduta nella gestione quotidiana dei pazienti in quanto dimostra la fattibilità di tale procedura in un setting particolarmente complesso come quello con infezione da HIV e ha completamente cambiato l'approccio terapeutico e la loro prognosi. Nell'ambito dello stesso protocollo si valuta inoltre l'efficacia di un nuovo schema chemioterapico a scopo citoreducente e l'impatto della chemioterapia e del trapianto di midollo sul network immunitario.
- Nell'ambito della valutazione dell'impatto della chemioterapia sul sistema immunitario lo studio viene condotto, grazie al coordinamento della Dr.ssa Simonelli, sia in pazienti con infezione da HIV che non. I risultati di questo studio permetteranno di ottimizzare le strategie terapeutiche in pazienti con linfoma ed infezioni virali (HIV, HBV, HCV, HHV-8) cercando di minimizzare al massimo gli effetti della chemioterapia sulle coinfezioni. Tali conoscenze potranno facilitare l'individuazione di terapie profilattiche da instaurare durante la chemioterapia per ottenere una migliore risposta e sopravvivenza e una minore tossicità.
- Nell'ambito dei linfomi non associati ad HIV continua la collaborazione con altri centri clinici italiani all'interno del GOL che ha permesso di continuare ad arruolare pazienti nei protocolli in atto al fine di confermare l'efficacia di nuovi schemi terapeutici al fine di aumentare l'indice terapeutico soprattutto con un significativo calo della tossicità a breve e lungo termine.
- Nell'ambito dell'EORTC continua la collaborazione con i principali gruppi internazionali coinvolti nel management dei pazienti con linfoma.
- Particolare citazione merita l'impegno dell'Unità Operativa nell'ambito dei linfomi nei pazienti anziani. Grazie all'attività del Dr. Bernardi si è proseguito con l'applicazione della valutazione geriatrica multidimensionale come punto di partenza per modulare il trattamento di tali pazienti. I risultati preliminari dello studio, pubblicati di recente, dimostrano il notevole impatto che tale approccio ha, in termini di efficacia e di tossicità. Considerato l'invecchiamento della popolazione e il fatto che il cancro è una patologia dell'età avanzata si comprende l'impatto scientifico-culturale e sociale che tale approccio potrà avere, non solo nell'approccio al paziente con linfoma, ma, ci si augura, a tutti i pazienti con neoplasia. L'esperienza maturata in questi anni ha permesso inoltre di iniziare uno studio di chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico nei pazienti fino a 75 anni.
- E' continuata nel 2004 la collaborazione nell'ambito dell'IELSG con l'adesione allo studio retrospettivo per migliorare le conoscenze clinico-patogenetiche dei Primary Effusion Lymphoma e dei linfomi cerebrali primitivi.

#### **Publicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Ferreri AJM, Guerra E, Regazzi M, Pasini F, Ambrosetti A, Pivnik A, Gubkin A, Calderoni A, Spina M, Brandes A, Ferrarese F, Rognone A, Govi S, Dell'Oro S, Locatelli M, Villa E, Reni M. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas *British Journal of Cancer* 90: 353-358, 2004
2. Moser EC, Noordijk EM, van Glabbeke M, Teodorovic I, de Wolf-Peeters C, Carde P, Baars JW, Tirelli U, Raemaekers JMM and Kluin-Nelemans JC. Long-term efficacy of the CHVMP/BV regimen used for aggressive non-Hodgkin's lymphoma in three randomised EORTC trials. *Eur J Cancer* 40: 474-480, 2004.



3. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, D'Elia S, Chiodo F, Ghinelli F, Bertoli A, d'Arminio Monforte A, Perno CF, Moroni M, Balotta C. The IcoNA Study Group includes **Tirelli U.** Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 227-235, 2004.
4. Spina M, Tirelli U. HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART): some still unanswered questions for clinical management. *Ann Oncol* 15: 993-995, 2004.
5. Spazzapan S, Bearz A, Tirelli U. Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15: 1576, 2004.

**UNITA' OPERATIVA  
SEMPLICE  
DIPARTIMENTALE  
TERAPIA CELLULARE E  
CHEMIOTERAPIA AD ALTE  
DOSI**

**Personale clinico-scientifico:**

Responsabile: dr.ssa M. Michieli  
Dirigente Medico: dr. M. Rupolo

**a) Articolazione dell'Unità e sue funzioni clinico-scientifiche:**

L'U.O. semplice di TERAPIA CELLULARE E CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI ha come funzione clinico-scientifica peculiare l'organizzazione, il coordinamento delle diverse fasi inerenti ai programmi di chemioterapia ad Alte Dosi, l'integrazione delle tecniche di auto e allotrapianto di cellule staminali emopoietiche nei programmi assistenziali e di ricerca relativi ai pazienti affetti da linfomi, Mieloma e tumori solidi particolarmente chemiosensibili. Compito dell'U.O. è anche la gestione clinica delle fasi di raccolta e reinfusione di precursori emopoietici e lo sviluppo clinico di nuove tecniche di terapia cellulare in collaborazione a programmi di vaccino-terapia cellulare adottiva o a processi di riparazione tissutale mediante infusione di cellule staminali.

**b) Attività clinico-scientifica per il 2004**

- Nell'anno 2001, sono stati raggiunti gli standard richiesti per la registrazione del CRO quale centro italiano (Registro GITMO, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) ed europeo (registro

EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation) per il trapianto di cellule staminali autologhe con numero di riferimento CIC 162. Questi standard sono stati mantenuti nel 2004 e il CRO è stato riconfermato quale centro accreditato dai registri EBMT e GITMO.

- Nel 2004 è proseguito il progetto di ricerca sull'applicazione dell'autotrapianto in soggetti con coinfezioni da HIV, HCV e HBV sono stati arruolati 32 casi totali con coinfezione HIV e 5 casi con coinfezione HBV e HCV. Complessivamente 10 pazienti con coinfezione HIV e 3 con coinfezioni da HCV o HBV hanno completato le procedure con l'autotrapianto (questo progetto è inserito nel progetto AIRC 2004, responsabile Prof. Tirelli, linea di ricerca 6).
- Nel 2004 è proseguito il programma di autotrapianto modulato nell'anziano che ha finora reclutato 13 pazienti di cui 13 con LNH 1 con Leucemia mieloide acuta e 7 con Mieloma (Questo programma è parte integrante di un progetto più ampio dedicato alla terapia del paziente anziano con cancro promosso dal Prof. U. Tirelli).
- Prosegue l'arruolamento dei pazienti con LH ricaduto (9 casi) e LNH ad Alto Rischio all'esordio (4 casi) in progetti di studio nel gruppo di lavoro GOL (linea di ricerca 4).
- E' proseguito il programma di supporto ai pazienti con sarcoma di Ewing o osteosarcoma candidati a terapia ad Alte Dosi. Nel 2004 sono stati trattati 1 caso (linea di ricerca 5).
- Prosegue la collaborazione con l'Unità Operativa di gastroenterologia per la caratterizzazione e prevenzione delle mucositi iatrogene, con l'Unità Operativa di Medicina Nucleare per lo sviluppo di

indagini scintigrafiche nella sorveglianza della chemioterapia dei mielomi.

- Prosegue il programma di ricerca sul recupero immunologico post trapianto in pazienti HIV positivi e negativi in collaborazione con l'Unità di microbiologia, immunologia e virologia e con la consulenza per la valutazione delle epatiti HCV con manovre invasive del Dr Tommasi (progetto inserito nel piano di ricerca OMA, progetto AIRC, linea di ricerca 6).
- In collaborazione con l'OMA, prosegue lo studio sull'applicazione di una immunoterapia adottiva associata a chemioterapia contenete farmaci derivati dal platino (oxaliplatino, schema R-DHAOX) seguiti da autotrapianto in pazienti con LNH follicolare o mantellare in prima o successiva ricaduta. Hanno completato il programma 7 casi (linea di ricerca 4).
- Durant il 2004 sono stati supportati con terapia ad Alte Dosi 5 pazienti pediatriche in collaborazione con l'u.O.S di Radioterapia Pediatrica.

#### **c) Risultati rilevanti di tipo conoscitivo e/o applicativo.**

I risultati preliminari sull'applicabilità dell'autotrapianto in HIV sono già stati più volte presentati come comunicazione orale a congressi nazionali o internazionali. I dati preliminari conseguiti in collaborazione con il GICAT sono già stati oggetto di una pubblicazione di rilievo su J Clin Oncol del dicembre 2003 mentre i risultati, come unico centro, saranno oggetto di un lavoro scientifico che è in preparazione.

#### **d) Progettualità dell'U.O.**

Nel 2004 si intende proseguire i numerosi studi già avviati e analizzare i risultati ottenuti dalle 127 procedure di Autotrapianto già effettuate negli anni 2000-2004. Permane l'obiettivo di rafforzare il gruppo di lavoro interdisciplinare inerente la terapia cellulare e la chemioterapia ad alte dosi con la stesura di protocolli e percorsi scritti comuni in previsione delle norme europee di accreditamento dei Centri Trapianto.

#### **e) Progettualità all'interno delle linee di ricerca dell'Istituto**

Si rimanda al punto b.

#### **f) Tabulati delle prestazioni assistenziali.**

Si allega l'elenco dei tabulati relativi alle prestazioni assistenziali precisando che tali procedure sono già riportate nei resoconti relativi all'attività assistenziale dell'OMA in quanto il personale dell'UO in oggetto lavora in stretta collaborazione con l'OMA con la quale condivide le risorse, gli spazi e il personale paramedico. Si segnala che dal giugno 2004 è stato incrementato a tre il numero delle stanze a bassa carica microbica situate la 5° piano che sono gestite con la collaborazione per la parte infermieristica relativa alle ore notturne con il Dipartimento di Chirurgia. Questa modifica ha richiesto la dislocazione di personale infermieristico dedicato consentendo una miglior gestione dei pazienti e un incremento dell'attività assistenziale e ponendo le basi per l'apertura di campi di ricerca infermieristica e per la sperimentazione di gestione dati medici relativa a temi di ricerca sul trapianto gestiti da personale infermieristico. Il gruppo di lavoro infermieristico è stato iscritto al GITMO e ha partecipato ai lavori durante il congresso annuale GITMO. Va sottolineato che nonostante l'inserimento nel programma trapianto di pazienti complessi quali anziani e pazienti sieropositivi per HIV, la buona integrazione del personale infermieristico dei due dipartimenti ha contribuito in modo sostanziale a mantenere a percentuali inferiori all'1% le morti tossiche.

Da agosto 2003, è stato aperto un ambulatorio dedicato ai pazienti in follow-up post trapianto e ai pazienti che eseguono le procedure di mobilizzazione e raccolta dei precursori emopoietici in regime ambulatoriale. Questo ha consentito una migliore coordinazione dei servizi e reparti coinvolti nelle procedure, un servizio più rapido ed efficiente per i pazienti e una più precisa esecuzione di programmi di ricerca in tema di trapianto quale ad esempio la ricostituzione ematologica e immunologica post trapianto (protocolli Immunotrap, coordinato dalla Dr Simonelli) e di immunoterapia adottiva di consolidamento nei linfomi a basso grado (protocollo R-DHAOX associato a trapianto).

Lo specchio sottostante riassume l'attività assistenziale relativa agli anni 2000-2004 e riporta il numero di procedure di raccolta e reinfusione di cellule staminali, le patologie dei pazienti sottoposti alle procedure e i tempi di degenza. Non sono riportati i dati relativi ai

cicli di chemioterapia a scopo di mobilitazione e raccolta dei precursori emopoietici già presenti nei tabulati OMA. Non è riportata l'attività che il personale

medico di questa unità prosegue come supporto ai colleghi dell'OMA in campo oncologico ambulatoriale ed onco-ematologico di ambulatorio e reparto.

**Tabella riassuntiva 2000-2004**

**Procedure di autotrapianto**

<b>Patologie</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
LNH	1	6	9	13	20
LH	1	5	4	2	17
MM	2	2	6	13	6
S. Ewing	1	1	3	3	2
UCNT	0	1	1	0	2
Ca. Germinale	0	1	0	0	1
LH HIV	0	0	1	1	0
Leucemie Acute Mieloidi	0	0	0	1	0
LNH HIV	0	1	1	1	5
<b>TOTALE</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>34</b>	<b>53</b>
<b>Tempi di degenza per autotrapianto</b>					
Mediana	20	14	14	14	15
Range	16-24	11-22	11-22	11-22	11-36
<b>Mobilizzazioni per raccolte aferetiche</b>					
	13	18	31	38	47
Trapianti allogenici				1	0
<b>Espianti di midollo</b>	1	1	2	0	4

Come evidente dallo schema, l'attività di ricovero è aumentata progressivamente, i tempi di degenza si sono ottimizzati e il numero di complicanze mortali è stato 1. Va sottolineato che nel 2004 la maggior parte delle raccolte aferetiche di cellule staminali è stata eseguita in regime di DH con una riduzione dei tempi di degenza.

Sono state inoltre eseguite 406 visite ambulatoriali per i pazienti dimessi dal reparto entro i primi 100 di recupero emopoietico post-trapianto e per i pazienti che seguono protocolli di raccolta dei precursori emopoietici (attività in parte già inclusa nelle tabelle OMA).

## NUCLEO DI RICERCA IN BIOIMMUNOTERAPIA DEI TUMORI

### Personale Clinico-Scientifico

Direttore:	dr. M. Maio
Dirigente Medico:	dr.ssa M. Altomonte
Contrattisti:	dr.ssa S. Coral, dr.ssa E. Fonsatti, dr. L. Sigalotti,
Borsisti:	dr.ssa E. Fratta, dr.ssa E. Lamaj, dr.ssa L. Pezzani

In continuità con gli anni precedenti, l'attività clinico-scientifica dell'Unità di Bioimmunoterapia Oncologica, Unità Semplice a Valenza Dipartimentale ad Elevata Complessità (B1), è stata svolta nell'ambito della linea di ricerca istituzionale sulla eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi, e ha sviluppato ed ampliato le tematiche di ricerca clinica e pre-clinica proprie dell'Unità che sono articolate in: 1) sviluppo ed applicazione clinica di protocolli di bioimmunoterapia; 2) approfondimento diagnostico finalizzato alla valutazione della "eleggibilità biologica" di pazienti affetti da neoplasie solide a trattamenti di bioimmunoterapia ed all'analisi della risposta immunitaria indotta dal trattamento; 3) studio di selezionati meccanismi immunologici che regolano l'interazione tumore-ospite. Le attività dell'Unità hanno beneficiato della fattiva collaborazione delle Divisioni di Anatomia Patologica, Oncologia Chirurgica e Medica, nonché dei Servizi di Anestesia, Medicina Nucleare e Radiologia del C.R.O., mantenendo ed ampliando collaborazioni con gruppi di ricerca clinica e pre-clinica nazionali ed internazionali. Nell'ambito della stretta collaborazione tra gruppi nazionali che svolgono a livello clinico e pre-clinico attività di ricerca nell'ambito della bioimmunoterapia dei tumori, è stato creato il Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori – NIBIT, alla cui nascita ha fortemente contribuito il personale dell'Unità.

### ATTIVITA' ASSISTENZIALE DI RICERCA PRECLINICA

L'attività assistenziale è stata finalizzata al trattamento e al follow-up di pazienti affetti da neoplasie solide; il riepilogo quantitativo delle attività svolte nel 2004 è riassunto nella Tabella allegata.

a) *Vaccinoterapia con anticorpi anti-idiotipo nel melanoma avanzato.* E' proseguito il trattamento di pazienti affetti da melanoma cutaneo avanzato inseriti nell'ambito dello studio clinico di fase II di vaccinoterapia con mAb anti-idiotipo in associazione con dosi basse di IL-2 adoperata come adiuvante (in collaborazione con il Dept. of Immunology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA). E' proseguita l'analisi della risposta immunitaria umorale diretta contro lo High Molecular Weight-Melanoma Associated Antigen (HMW-MAA) indotta nei pazienti trattati. E' iniziata la messa a punto di nuove metodiche (ELISPOT e Tetrameri) per lo studio della risposta T cellulare. La persistenza nel tempo di risposte cliniche di lunga durata indotte dal trattamento, conferma l'identificazione di specifici sottogruppi di pazienti che traggono significativo vantaggio terapeutico da questa modalità di vaccinoterapia.

b) *Vaccinoterapia con anticorpi anti-idiotipo nel carcinoma del colon-retto avanzato.* E' proseguita l'osservazione dei pazienti inseriti nello studio clinico di fase I/II "Active specific immunization of patients with locally advanced and/or metastatic colorectal cancer

with a rat anti-idiotypic antibody" (in collaborazione con il Wistar Institute, Philadelphia, PA) e lo studio della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata indotta dal trattamento, nonché l'analisi della correlazione tra risposta immunitaria indotta dal trattamento ed andamento clinico dei pazienti vaccinati.

c) *Vaccinoterapia diretta contro differenti cancer testis antigens (CTA) nel melanoma avanzato.* E' proseguita la partecipazione a studi clinici multiistituzionali attraverso la selezione di pazienti potenzialmente candidati a differenti trattamenti di vaccinoterapia basata sui CTA. E' stato attivato l'iter per iniziare un nuovo studio EORTC di vaccinoterapia contro MAGE-3.

d) *Vaccinoterapia con la Heat Shock Protein 96 autologa nel melanoma metastatico.* E' proseguito il follow-up dei pazienti arruolati nello studio "Vaccination with tumor-derived, autologous heat shock protein peptide complex-96 (Oncophage®) with or without GM-CSF and IFN- $\alpha$  in patients with stage III or IV resectable malignant melanoma", svolto in collaborazione con l'Unità di Immunoterapia dei Tumori dell'Istituto Tumori di Milano. I risultati clinici ed immunologici dello studio sono in corso di pubblicazione. Risultati ottenuti in corso di precedenti sperimentazioni con Oncophage® sono stati oggetto di pubblicazione (Castelli C. et al., *Cancer Immunol Immunother*, 53: 227-233, 2004; Parmiani G. et al., *Clin Cancer Res*, 10: 8142-8146, 2004).

e) *Immunoterapia con IFN- $\alpha$  nel melanoma cutaneo.* E' stato completato l'arruolamento dei pazienti nello studio clinico multicentrico EORTC "Adjuvant PEG-Intron treatment in stage III melanoma. PEG-Intron versus Observation after Regional Lymph Node Dissection in AJCC Stage III (TxN1-2M0) Melanoma Patients: a Randomized Phase III Trial" (EORTC Melanoma Cooperative Group Trial 18991)". Prosegue il follow-up clinico-strumentale dei pazienti arruolati.

f) *Vaccinoterapia con il ganglioside GM2 nel melanoma cutaneo*

E' proseguito l'arruolamento dei pazienti nello studio clinico "Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination. Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination treatment vs observation after resection of primary cutaneous melanoma (AJCC Stage II, T3-T4N0M0). A 2-arm

multicenter randomized phase III trial" (EORTC Melanoma Cooperative Group Trial 18961).

#### ATTIVITA' ASSISTENZIALE DI APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

L'attività assistenziale di approfondimento diagnostico svolta dall'Unità è stata finalizzata alla valutazione della eleggibilità biologica a trattamenti di bioimmunoterapia di pazienti affetti da neoplasie solide ed al follow-up di laboratorio per l'analisi della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata tumore-specifica indotta dal trattamento. Nella Tabella allegata è riepilogata l'attività svolta nel 2004.

a) *Caratterizzazione del fenotipo antigenico di espunti di melanoma metastatico.* E' proseguita la caratterizzazione di colture primarie e/o linee cellulari stabilizzate *in vitro* per l'espressione di antigeni di membrana (HLA di classe I e II, HLA-A e -B, allospecificità HLA di classe I, differenti antigeni tumore-associati (TAA), proteine regolatorie della suscettibilità alla citotossicità complemento (C)-mediata, molecole di adesione cellulare e regolatorie dell'interazione tumore-ospite, componenti del processing antigenico) adoperando metodologie sierologiche, biochimiche e molecolari. Questi reagenti sono stati adoperati in differenti studi clinici e pre-clinici sviluppati dall'Unità.

b) *Analisi della risposta immunitaria umorale costitutiva ed indotta da vaccinoterapia con anticorpi anti-idiotipo.* E' proseguita la caratterizzazione (quantitativa e qualitativa) della specificità degli anticorpi circolanti, generati a seguito del trattamento con mAb anti-idiotipo in pazienti affetti da melanoma cutaneo o da adenocarcinoma del colon-retto, confermando dati precedenti che identificavano lo sviluppo di anticorpi funzionali in grado di mediare ADCC e/o CDC di cellule tumorali autologhe e/o allogeniche.

c) *Analisi dell'espressione di antigeni "target" per protocolli di bioimmunoterapia.*

Sono proseguiti gli studi di espressione di differenti TAA, comprendenti antigeni di differenziazione (i.e., tirosinasi, gp100, MelanA/MART-1) ed antigeni della famiglia dei Cancer Testis Antigens (CTA) (i.e., MAGE-1, -2, -3, -4, -10, GAGE 1-6, NY-ESO-1, SSX, BAGE, RAGE, PRAME) nel melanoma cutaneo ed in altre neoplasie solide ed emopoietiche. Adoperando differenti cloni

cellulari di melanoma cutaneo metastatico generati dall'Unità, è stato completato uno studio che ha identificato una notevole eterogeneità di espressione intratumorale di selezionati CTA, sostenuta dalla metilazione differenziale del loro promotore nei differenti cloni cellulari analizzati. Questa eterogeneità di espressione dei CTA determina un riconoscimento differenziale dei cloni cellulari da parte di linfociti T citotossici (CTL) CTA-ristretti, e viene revertita dal trattamento farmacologico con agenti ipometilanti il DNA che rende i differenti cloni omogeneamente sensibili alla citotossicità CTA-ristretta (Sigalotti L et al., *Cancer Res*, 64: 9167-9171, 2004). E' stato anche pubblicato uno studio che ha identificato l'espressione e la regolazione da parte della metilazione del DNA di differenti CTA nei linfomi ad effusione primaria, identificando l'ipometilazione farmacologica quale nuova potenziale strategia di immunoterapia in questa patologia (Calabrò L et al, *J Cell Physiol*, 202: 474-477, 2005). Questi studi sviluppati negli ultimi anni dall'Unità sul ruolo immunomodulante e sul potenziale terapeutico dei farmaci ad azione ipometilante il DNA (vedi anche punto c) di seguito), hanno portato alla programmazione di un issue monotematico intitolato "Cancer Epigenetics and Epigenetic Treatment of Cancer" della rivista *Seminars in Oncology* (M Maio – Guest Editor).

#### ATTIVITA' DI RICERCA PRE-CLINICA

a) *Ruolo funzionale degli antigeni HLA di classe II nella trasduzione del segnale in cellule di melanoma.* In base a risultati precedenti dell'Unità ottenuti in cellule B linfoidi normali e neoplastiche, è stato dimostrato che il triggering di selezionati epitopi degli antigeni HLA di classe II inibisce significativamente la proliferazione *in vitro* di cellule di melanoma cutaneo metastatico. Questa attività funzionale si associa all'induzione dell'aggregazione omotipica delle cellule neoplastiche, ed alla trasduzione di segnali intracellulari che aumentano la

fosforilazione di differenti proteine tra le quali p125<sup>FAK</sup> con la contestuale inibizione di AP-1. Questi dati suggeriscono fortemente che gli antigeni HLA di classe II, frequentemente espressi nel melanoma metastatico, possono rappresentare nuovi target terapeutici nelle neoplasie del lineage melanocitario per anticorpi anti-HLA-DR ad azione tumoricida in corso di sperimentazione clinica in neoplasie emopoietiche HLA-DR+ (Altomonte M. et al., *J Cell Physiol*, 200: 272-276, 2004).

b) *Espressione e ruolo funzionale dell'Endoglin (CD105) e della Protectina (CD59) in neoplasie solide ed emopoietiche.* E' stato attivato uno studio teso ad analizzare la presenza ed il ruolo diagnostico/prognostico della forma solubile di CD105 (sCD105) nel siero di pazienti affetti da melanoma cutaneo in differente stadio clinico di malattia. I risultati degli studi pubblicati dall'Unità su CD105/sCD105 sono stati riassunti in una invited review (Fonsatti E and Maio M, *J Transl Med*, 2: 18, 2004). Sulla base dei risultati generati dall'Unità nel corso degli studi su CD59 è stato pubblicato un Commentary (Fonsatti E et al., *J Transl Med*, 2: 21, 2004).

c) *Ruolo immunomodulante in vivo di agenti ipometilanti il DNA in neoplasie solide ed emopoietiche.* E' stato completato uno studio nel quale è stato dimostrato che la somministrazione intraperitoneale di farmaci ipometilanti il DNA modifica il fenotipo antigenico di differenti xenotrapianti di melanoma umano in topi BALB/c nu/nu, con particolare riguardo all'espressione degli antigeni HLA di classe I, molecole co-stimolatorie/accessorie, antigeni di differenziazione e differenti CTA. Il trattamento *in vivo* con farmaci ipometilanti il DNA potenzia il riconoscimento CTA-specifico degli xenotrapianti di melanoma da parte di CTL CTA-ristretti e induce immunità umorale CTA-specifica negli animali trattati, come dimostrato dall'induzione di anticorpi circolanti ad elevato titolo diretti contro il CTA NY-ESO-1.

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA' SVOLTA NEL 2004

ATTIVITA' CLINICA

<b>Totale pazienti studiati e/o trattati</b>	<b>216</b>
Pazienti di nuova osservazione	42
Prestazioni terapeutiche in regime di Day-Hospital	105
Visite ambulatoriali	69
Protocolli clinici operativi	4

ATTIVITA' DIAGNOSTICA

<b>Test per la valutazione dell'immunità umorale:</b>	
Titolazioni HAMA-HARA	25
Titolazioni Ab3 inibenti/specifici	51
<b>Test per la valutazione dell'immunità cellulo-mediata:</b>	
Blastizzazioni antigene-specifiche	14
Citotossicità cellulo-mediata	34
<b>Test per la valutazione dell'immunità complemento-mediata:</b>	
Citotossicità complemento-mediata	18
<b>Altre metodiche:</b>	
Analisi di espressione genica con trascrizione inversa e reazione polimerasica a catena	107
Tipizzazioni HLA di classe I e II	18
Infezioni da EBV	-
Pezzi operatori trattati	42
Nuove linee di melanoma umane stabilizzate	12
Analisi antigeni di membrana (linfociti e/o tumore)	131

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. Sigalotti L, Fratta E, Coral S, Tanzarella S, Danielli R, Colizzi F, Fonsatti E, Traversari C, Altomonte M, and Maio M.  
Intratumor heterogeneity of cancer/testis antigens expression in human cutaneous melanoma is methylation-regulated and functionally reverted by 5-aza-2'-deoxycytidine.  
*Cancer Res.*, 64:9167-71, 2004. (Linea di ricerca n° 5)
2. Parmiani G, Testori A, Maio M, Castelli C, Rivoltini L, Pilla L, Belli F, Mazzaferro V, Coppa J, Patuzzo R, Sertoli MR, Hoos A, Srivastava PK, and Santinami M.  
Heat shock proteins and their use as anticancer vaccines.  
*Clin. Cancer. Res.*, 10:8142-6, 2004. (Linea di ricerca n° 5)
3. Fonsatti E, and Maio M.  
Highlights on endoglin (CD105): from basic findings towards clinical applications in human cancer.  
*J. Transl. Med.*, 2:18, 2004. (Linea di ricerca n° 5)
4. Altomonte M, Visintin A, Tecce R, Leonardi A, Calabro L, Fonsatti E, Pucillo C, and Maio M.  
Targeting of HLA-DR molecules transduces agonistic functional signals in cutaneous melanoma.  
*J. Cell. Physiol.*, 200:272-6, 2004. (Linea di ricerca n° 5)

## ONCOLOGIA MEDICA C

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. A. Veronesi
Dirigenti Medici:	dr.ssa D. Crivellari, dr.ssa A. Buonadonna, dr.ssa C. De Giacomi, dr. V. Di Lauro, dr. A. Freschi, dr.ssa M.D. Magri, dr.ssa M.A. Pizzichetta, dr.ssa S. Scalone, dr. R. Sorio, dr. D. Lombardi
Contrattisti:	dr.ssa A. Spada
Borsisti:	dr.ssa P. Nigri, dr.ssa G. Tabaro
Specializzandi:	dr.ssa N. La Mura, dr.ssa M. Zanetti

#### a) Articolazione dell'Unità Operativa Complessa e sue funzioni clinico-scientifiche

L'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica C è dotata di N. 16 posti letto di degenza ordinaria e di N. 14 posti letto di Day Hospital.

Essa si articola in:

- una componente di oncologia clinica (carcinoma mammario, melanoma, neoplasie ginecologiche, neoplasie gastrointestinali, sarcomi e neoplasie rare)
- una componente di diagnostica precoce delle neoplasie, con particolare riferimento alle lesioni preneoplastiche e neoplastiche della cute.

L'attività clinico-scientifica viene in parte svolta nell'ambito di diverse Unità Operative Semplici, autonome dal punto di vista della programmazione scientifica e cooperanti con l'Unità Operativa Complessa per gli aspetti assistenziali.

L'Unità Operativa Complessa comprende un'Unità Operativa Semplice B3 (Responsabile Dr. R. Sorio) preposta alla Farmacologia clinica e gestione dei pazienti ambulatoriali ed interagisce con l'Unità Operativa Semplice ad Elevata Complessità B1 (Responsabile Dr. S. Frustaci) preposta alle Neoplasie gastrointestinali, sarcomi e neoplasie rare e con l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale B2 (Responsabile

Dr.ssa D. Crivellari) preposta alle Terapie precauzionali dei tumori della mammella fornendo a queste ultime il necessario supporto in termini di posti letto e di Personale medico e non medico.

Mentre si rimanda alle relazioni delle tre Unità Operative Semplici per gli aspetti clinico-scientifici di competenza, gli aspetti numerici e finanziari dell'attività attualmente non distinguibili vengono riportati congiuntamente di seguito.

#### b) Attività clinico-scientifica per il 2004.

L'entità numerica dell'attività clinica dell'Oncologia Medica C (e delle Unità Operative Semplici con essa cooperanti), comparata con quella svolta nel 2003 è dettagliata in Tabella 1. L'attività di degenza ordinaria ha visto 1.322 ricoveri. Nell'ambito ambulatoriale e di Day-Hospital, l'attività di oncologia clinica, rivolta alle patologie di competenza, è stata svolta 5 giorni alla settimana dalle ore 8.30 alle ore 14 (il martedì e giovedì anche il pomeriggio) su appuntamento, per un totale di 16.542 prestazioni ambulatoriali e 6.501 somministrazioni di chemioterapia iniettiva. Va tenuto presente, nel confronto 2003-2004, il più ampio uso delle chemioterapie orali.



**Tabella 1: Attività di oncologia clinica e diagnostica precoce oncologica**

	2003	2004
N° ricoveri ordinari	1.107	1.322
N° ricoveri Day Hospital	917	937
N° prestazioni ambulatoriali	16.259	16.542
N° chemioterapie iniettive DH	6.876	6.501
DRG ricoveri ord. + DH (€)	6.163.609	5.886.113
Valore prestazioni ambul. (€)	521.756	583.519

Nel corso del 2004 è stata svolta una **attività di divulgazione** (dettagliata a parte) su aspetti di prevenzione oncologica (con particolare riferimento agli stili di vita pericolosi) tramite interventi sui media, incontri con la popolazione e conferenze su richiesta di associazioni di volontariato, autorità amministrative e scolastiche e altri.

Per quanto attiene all'**attività scientifica**, rimandando per maggiore dettaglio alle relazioni delle diverse Unità Operative Semplici, nel corso del 2004:

- è proseguita la partecipazione attiva agli studi dell'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) con la produzione di dati di rilievo pubblicati o accettati per pubblicazione;
- è proseguito l'arruolamento dei pazienti in diversi studi (dei quali quelli ancora in corso sono elencati a parte) riguardanti la patologia mammaria, ginecologica e gastrointestinale, il melanoma, i sarcomi e i tumori rari con presentazione di dati preliminari in diverse sedi e pubblicazione di dati maturi.
- prosegue l'attività del gruppo multidisciplinare interessato allo studio, caratterizzazione e trattamento dei tumori neuroendocrini.

L'Unità Operativa partecipa alle attività del Dipartimento Senologico, tese all'interdisciplinarietà delle pratiche diagnostico-terapeutiche nel carcinoma mammario e alla loro validazione scientifica.

#### c) Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo e/o clinico-applicativo.

Rimandando anche, per quanto di competenza, alle relazioni delle Unità Operative Semplici

collegate, si citano i seguenti risultati:

- nell'ambito dell'IBCSG e in studi interni sono stati prodotti importanti dati riguardanti diversi aspetti del trattamento del carcinoma mammario sia in fase adiuvante che metastatica.
- nell'ambito di studi interni all'Istituto, l'Unità Operativa Complessa ha cooperato nell'individuazione dei casi con familiarità per carcinoma mammario da valutare con test genetici anche nell'ambito di programmi di diagnosi precoce, ha partecipato agli studi sulla relazione tra assetto genico e tossicità della chemioterapia e ha proseguito la valutazione di diversi regimi di chemioterapia nel carcinoma mammario metastatico.
- per quanto riguarda le funzioni di diagnostica precoce, il contributo più rilevante fornito dall'Unità Operativa Complessa nel 2004 ha riguardato il ruolo, l'indicazione e le potenzialità della microscopia ad epiluminescenza (dermatoscopia) nella diagnostica precoce delle lesioni cutanee premelanomatose e melanomatose.
- sono proseguiti studi diagnostico-terapeutici sui tumori neuroendocrini.
- per quanto attiene alle neoplasie gastrointestinali, sono in corso studi sul carcinoma gastrico ed intestinale con una componente di studio farmacocinetico.
- proseguono gli studi cooperativi su base internazionale nei sarcomi ossei e delle parti molli.

#### d) Progettualità interna all'Unità Operativa.

La progettualità per il 2005, dettagliata anche nelle relazioni delle Unità Operative Semplici, include:

- per quanto attiene al carcinoma mammario, una partecipazione ancora più attiva agli studi IBCSG, con particolare riferimento alla nuova generazione di studi sul trattamento ormonale delle pazienti premenopausali secondo procedure di good clinical practice. A livello intraistituzionale, prosecuzione e potenziamento dei rapporti collaborativi con diverse componenti cliniche (chirurgia, radioterapia, ginecologia, anatomia patologica, servizi diagnostici) e sperimentali, queste ultime particolarmente

focalizzate alla valutazione dei test genetici e agli studi farmacocinetici. Le attività intraistituzionali verranno condotte nell'ambito del Dipartimento Senologico di recente attivazione

- la prosecuzione di programmi intraistituzionali e cooperativi sul melanoma, neoplasie gastroenteriche e ginecologiche e sui tumori rari.
- il mantenimento dei rapporti con Gruppi e Agenzie europee impegnate nello sviluppo di nuove molecole antitumorali con conseguente accesso a farmaci innovativi.
- per la componente di diagnostica precoce, un'intensificazione della collaborazione con Istituzioni dermatologiche nazionali ed internazionali (particolarmente con la Clinica Dermatologica dell'Università di Graz) al fine di consolidare i dati ottenuti nel settore della diagnosi precoce del melanoma, con particolare riferimento alle forme amelanotiche e ai melanomi falsi negativi alla dermoscopia..
- la prosecuzione dell'attività di raccolta sieri per lo studio di oncoproteomica di Alleanza Contro il Cancro, condotta dall'Ufficio Studi Clinici Controllati in collaborazione con le Strutture di Oncologia Chirurgica, Gastroenterologia, Oncologia Ginecologica, Senologia, Radiologia ed Immunotrasfusionale.
- queste attività si potranno giovare del potenziamento dell'Ufficio Studi Clinici Controllati della direzione Scientifica, coordinato dal Dirigente dell'Unità Operativa Complessa. I compiti tipici dell'Ufficio Studi Clinici Controllati includono: a) prima dell'attivazione di un trial, la discussione con lo sperimentatore sugli aspetti gestionali ed organizzativi relativi alla fattibilità dello studio e l'organizzazione delle procedure per l'avvio dello studio (domande al Comitato Etico, riunioni start-up, contatti con lo sponsor, ecc); b) durante il trial, l'organizzazione delle procedure per il

controllo di qualità, della raccolta ed interpretazione dei dati, degli aggiornamenti periodici sui trials in corso, delle attività secondarie (gestione farmaci, raccolta/spedizione di preparati istologici, documentazione radiologica, campioni di sangue/siero/urine), la collaborazione alle visite di monitoraggio ed eventuali audit, i rapporti con lo sponsor ecc.; c) alla chiusura del trial, l'organizzazione delle procedure per la chiusura dello studio (collaborazione alla visita di chiusura, archiviazione appropriata della documentazione, comunicazione al Comitato Etico, ecc). Attualmente vengono seguiti dall'Ufficio N. 32 studi clinici (Fase I = 1, Fase II = 6, Fase III = 22, Farmacocinetica = 1, Osservazionale = 1, Raccolta sieri per proteomica = 1), per complessivi 1.786 pazienti in trattamento o follow-up.

#### **e) Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca.**

- L'Unità Operativa Complessa, assieme alle Unità Operative Semplici cooperanti, si propone di contribuire nel corso del 2005 con le sue attività cliniche nell'ambito del carcinoma mammario, del melanoma, delle neoplasie ginecologiche e gastrointestinali, dei sarcomi e delle neoplasie rare, alla linea di ricerca 4 (Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale).
- Inoltre, nella sua componente di diagnostica precoce, l'Unità Operativa prevede per il 2005 di continuare a contribuire alla linea di ricerca 2 (Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia) con la sua attività di diagnostica precoce del melanoma e lesioni precursori.

#### **Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. D. Lombardi, D. Crivellari, C. Scuderi, M.D. Magri, S. Spazzapan, R. Sorio, V. Di Lauro, S. Scalone, A. Veronesi: Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori* 90: 285-288, 2004.
2. Intergroup Exemestane Study (A. Veronesi, Investigator): A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal woman with primary breast cancer. *New England*

Journal of Medicine 350: 1081-1092, 2004.

3. International Breast Cancer Study Group (A. Veronesi, D. Crivellari, M.D. Magri, A. Buonadonna, coauthors): Toremifene and Tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Annals of Oncology* 15: 1749-1759, 2004.
4. S. Scalone: Vinorelbine-induced acute reversible peripheral neuropathy in a patient with ovarian carcinoma pretreated with carboplatin and paclitaxel. *Acta Oncol* 43: 209-211, 2004
5. M.A. Pizzichetta, R. Talamini, I. Stanganelli, P. Puddu, R. Bono, G. Argenziano, A. Veronesi, G. Trevisan, H. Rabinovitz, H.P. Soyer: Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *British Journal of Dermatology*, 150: 1117-1124, 2004.

<p><b>UNITA' OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE TERAPIE PRECAUZIONALI DEI TUMORI DELLA MAMMELLA</b></p>
--

**Responsabile:** dr.ssa D. Crivellari

**a) Articolazione dell'Unità Operativa Semplice e sue funzioni clinico-scientifiche**

L'Unità Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale (B2) per le terapie precauzionali del carcinoma mammario ha proseguito, avvalendosi dei Medici e delle strutture di degenza dell'Oncologia Medica C, la collaborazione nell'ambito del Dipartimento Senologico con altre Strutture Semplici o Complesse dell'Istituto nella gestione clinica e scientifica della patologia mammaria.

Dal punto di vista operativo l'Unità Operativa Semplice collabora inoltre nel Dipartimento Medico per l'istituzione di un Ambulatorio dedicato all'Oncologia Geriatrica, al quale contribuirà per quanto riguarda la patologia nella donna anziana.

L'Unità Operativa Semplice ha il compito inoltre di partecipare all'attivazione e sviluppo di protocolli clinici sia intra- che extraistituzionali.

**b) Attività clinico-scientifica per il 2004.**

L'entità numerica dell'attività clinica in ambito ambulatoriale e di Day-Hospital è dettagliata nella Tabella I della relazione dell'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica C. Va rilevato come, dei 2.259 ricoveri complessivi (ordinari e Day Hospital), 1.754 abbiano riguardato pazienti in fase adiuvante.

Nell'anno 2004 è proseguita l'attività di arruolamento di pazienti negli studi clinici in atto.

Per quanto riguarda la programmazione del nuovo protocollo di terapia adiuvante per le

donne operate di età > 70 anni, lo studio che sarà coordinato dall'International Breast Cancer Study Group è ormai in fase di apertura con il concorso anche del BIG (Breast International Group). Nella qualità di Study Chair dello Studio X dell'IBCSG la Responsabile della Struttura Operativa Semplice ha partecipato alla valutazione dei dati per la presentazione orale al Congresso ASCO 2004 tenuta dal Collega Chirurgo del Gruppo.

Sono attualmente ancora in corso di follow-up i protocolli dell'IBCSG VI, VII, VIII, IX, X, 11, 12, 13, 14 e BIG-II, chiusi all'accruoal ma con un consistente numero di pazienti ancora vive e libere da malattia.

Sono stati pubblicati nel *New England Journal of Medicine* i risultati preliminari dello studio riguardante il protocollo 16, che prevedeva l'utilizzo dell'Exemestane dopo 2-3 anni di terapia precauzionale con Tamoxifen.

Continua il trattamento in doppio cieco delle pazienti postmenopausali arruolate nel protocollo BIG-1 di terapia ormonale (Tamoxifen, Letrozole o la sequenza dei due farmaci).

Continua l'arruolamento nel protocollo HERA, che ha lo scopo di valutare l'anticorpo monoclonale Herceptin in fase adiuvante.

Sono stati approvati dal Comitato Etico e stanno per essere attivati i 3 trials di terapia ormonale (SOFT, TEXT, PERCHE) per le pazienti premenopausali con recettori ormonali positivi.

E' iniziato uno studio di terapia ormonale con Letrozole associato a Zoledronato in pazienti postmenopausali.

Continua l'arruolamento nello studio randomizzato su "Acido ursodesossicolico vs non trattamento nella terapia del danno epatico da chemioterapia antitumorale adiuvante nel carcinoma mammario".

### Publicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa

1. G. Berclaz, S. Li, K.N. Price, A. S. Coates, M. Castiglione-Gertsch, C.M. Rudenstam, S.B. Holmberg, J. Lindtner, D. Erzen, J. Collins, R. Snyder, B. Thurlimann, M.F. Fey, C. Mendiola, I. Dudley Werner, E. Simoncini, D. Crivellari, R.D. Gelber and A. Goldhirsch: Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology* 15: 875-884, 2004.
2. Crivellari D., Goldhirsch A., Coates A.: Hormonal treatment duration in elderly patients: an open question. *J Clin Oncol* 22: 1164-1165, 2004.
3. Crivellari D., Lombardi D., Spazzapan S., Veronesi A., Toffoli G.: New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 49: 153-163, 2004.
4. Biganzoli L., Aapro M., Balducci L., Crivellari D., Minisini A., Piccard M.: Adjuvant therapy in elderly breast cancer patients. *Clinical Breast Cancer* 5: 188-195, 2004.
5. Martoni A., Cucinotta D., Balducci L. on behalf of the Panelists of the Conference, Crivellari D. as Panelist of the Conference.: Meeting report: breast cancer in the older woman. *Tumori* 90: 437-445, 2004.

### Unità Operativa Semplice Farmacologia Clinica e Gestione Outpatients (Responsabile: Dr R. Sorio)

#### a) Articolazione dell'Unità Operativa Semplice e sue funzioni clinico-scientifiche

L'Unità Operativa Semplice B3 svolge la propria funzione in ambito sia scientifico (Farmacologia Clinica: conduzione di studi clinici) che assistenziale (Gestione outpatients: modelli organizzativi del Day-Hospital).

La prima parte implica una collaborazione con organismi internazionali (EORTC; NDDO), nazionali (Gruppi Cooperativi e Aziende Farmaceutiche) e strutture complementari intramurarie (UOS di Farmacologia Sperimentale, Ufficio Studi Clinici).

La seconda parte si rapporta, nell'ambito del Dipartimento di Oncologia Medica per quanto concerne l'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica C, con le strutture di riferimento a livello locale (Ufficio Informatico, Unità Farmaci Antiblastici) e regionale (Agenzia Regionale e INSIEL).

#### b) Attività clinico-scientifica per il 2004

La consistenza numerica dell'attività clinica è dettagliata nella tabella 1 della relazione

dell'Unità Operativa Complessa Oncologia Medica C, essendo l'Unità Operativa semplice parte integrante di essa.

Nel 2004 sono stati arruolati pazienti in vari studi di fase II (MEN 10755 nel carcinoma prostatico ormonoresistente, RFS 2000 nel carcinoma mammario in seconda linea, Epirubicina e Gemcitabina nel carcinoma ovarico in seconda linea) e di fase III (Studio MITO 2 nel carcinoma ovarico in prima linea). Sono stati inoltre impostati studi con nuove molecole (nuovi tassani e inibitori delle tirosino kinasi) in collaborazione con l'industria farmaceutica e con vaccini antitumorali in collaborazione con l'EORTC; è in corso uno studio di farmacocinetica-farmacogenetica in pazienti con carcinoma ovarico trattate con Carboplatino e Taxolo, in collaborazione con l'Unità Operativa Semplice di Farmacologia Sperimentale. Vi è inoltre un'attiva partecipazione al programma di chemioipertermia nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato portato avanti dalla UO di Ginecologia Oncologica.

Nel corso del 2004 è stata completata la parametrizzazione dei protocolli di chemioterapia in uso nel Day-Hospital di Oncologia Medica, che rappresenta la base della cartella clinica oncologica informatizzata che verrà impostata nel corso del 2005. È stato attivato il sistema G2 di gestione e prescrizione della chemioterapia in Day-Hospital. È stato inoltre formato il personale medico e infermieristico coinvolto nella gestione dei pazienti ambulatoriali con il nuovo sistema in collaborazione con INSIEL.

**Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. C. Arcuri, R. Sorio, G. Tognon, A. Gambino, S. Scalone, A. Lucenti, O. Caffo, F. Valduga, E. Arisi, E. Galligioni: A phase II study of liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Tumori* 90: 556-561, 2004.
2. Italian Group for Antiemetic Research (R. Sorio, Investigator): Cancer patients submitted to innovative chemotherapeutic agent of intermediate emetogenic potential: antiemetic prescriptions and incidence of emesis. *Tumori* 90: 103-106, 2004.
3. Italian Group for Antiemetic Research (R. Sorio, Investigator): Transferring scientific evidence to oncological practice: a trial on the impact different implementation strategies on antiemetic prescription. *Support Care Cancer* 12(6): 446-453, 2004.

**UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE A  
ELEVATA COMPLESSITA'  
TRATTAMENTO MEDICO DELLE NEOPLASIE  
DELL'APPARATO GASTROENTERICO, DEI SARCOMI E  
DELLE NEOPLASIE RARE**

**Personale clinico-scientifico:**

Responsabile: dr. S. Frustaci

Nell'arco di tutto il 2004, la Struttura Operativa ha operato in carenza di personale, di risorse e di chiarezza Istituzionale sulle sue finalità. Una sintesi dell'attività risulta quindi estremamente difficile e non può prescindere da questa realtà. Le caratterizzazioni peculiari della Unità Operativa, definite con mandato istituzionale, riguardano tre principali aree d'interesse:

- **Le neoplasie dell'apparato gastroenterico,**
- **I sarcomi dell'osso, delle parti molli e viscerali**
- **Le neoplasie rare**

**Neoplasie dell'apparato gastroenterico**

Particolare interesse è stato rivolto a questa patologia nell'ambito della Unità Operativa impegnandosi nella ricerca di collaborazioni nazionali per importanti progetti di ricerca clinica coinvolgenti i nuovi farmaci ad attività mirata per il trattamento di prima linea del cancro colo-rettale avanzato/metastatico. Inoltre, tutte le varie forme di patologia neoplastica maligna hanno trovato adeguate risposte di tipo clinico ed assistenziale sia in regime di ricovero ordinario che di day-hospital.

Dal punto di vista scientifico, rilevante è stata la collaborazione con i Gruppi cooperativi nazionali, GISCAD ed ITMO con la partecipazione a diversi studi sulle neoplasie del colon-retto e dello stomaco. E' proseguita inoltre la collaborazione con l'Oncologia Sperimentale I per gli studi di farmacogenomica e farmacocinetica nell'ambito del protocollo di prima linea del

ca. del colon con lo schema FOLFIRI ed è proseguito l'accruai allo studio di fase I-II con irinotecan e docetaxel nel carcinoma gastrico e pancreatico pre-trattati che rappresentano due studi originali dell'Istituto. In particolare entrambe gli studi hanno visto la loro conclusione nell'arco dell'anno e verranno pubblicati nel corso del 2005.

**I sarcomi dell'osso, delle parti molli e viscerali**

Sono proseguite le collaborazioni con l'Italian Sarcoma Group per quanto attiene alla collaborazione per gli studi cooperativi in atto. Di particolare interesse nell'ambito di questa patologia è la coordinazione dello studio di chemioterapia neo-adiuvante nei sarcomi degli arti e del tronco superficiale. Nel corso dell'anno, lo studio stesso è stato ampliato al Gruppo Oncologico Spagnolo Sarcomi che fatto richiesta formale di adesione allo studio stesso.

Nell'ambito degli altri sarcomi è proseguita regolare la adesione agli studi sull'osteosarcoma, sui sarcomi di Ewing e PNET.

Nell'ambito dei sarcomi viscerali i Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) hanno rappresentato una componente di particolare interesse nell'arco del 2003. E' proseguito l'accruai ed il follow-up di pazienti inseriti nei 2 studi prospettici attivati a livello cooperativo europeo ed italiano. Nell'ambito dell'EORTC, il C.R.O. di Aviano ha inserito 9 pazienti nello studio europeo confrontante la dose di 400 mg a quella di 800 mg/die; mentre a livello italiano, nello studio CSTI571BIT03, studio

osservazionale, prospettico, in aperto sono stati inseriti 7 pazienti. In totale, comunque, nell'arco del 2004 sono stati osservati 15 nuovi pazienti affetti da questa patologia ai vari stadi clinici di presentazione della malattia.

Di rilevante importanza sarà la partecipazione allo Studio GIOTTO, inserito nei progetti di Alleanza contro il cancro per lo studio retrospettivo/prospettico dei pazienti con GIST osservati e trattati in Italia dal 2000 al marzo 2006. Nell'ambito di questo studio il CRO, potrà risultare fra i Centri italiani con maggior numero di pazienti arruolati, grazie alla attività di consulenza e terapia in questa particolare neoplasia che ha assunto nell'arco degli anni una rilevanza sovra-regionale.

### **Le neoplasie rare**

Rappresentano interesse istituzionale dell'Unità Operativa che si dedica alla gestione dei Consulti, dell'impostazione clinica e terapeutica dei casi peculiari che si presentano alla nostra osservazione. Queste neoplasie rappresentano sempre un rilevante impegno clinico per la condivisione e la gestione del trattamento multidisciplinare che spesso comportano. L'utilizzo anche dello strumento della Rete Tumori Rari, a cui la Struttura partecipa attivamente, comporta la condivisione delle scelte effettuate.

### **Pubblicazioni che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

1. E. Bajetta, M. Di Bartolomeo, L. Mariani, A. Cassata, S. Artale, S. Frustaci, G. Pinotti, A. Bonetti, L. Carreca, G. Biasco L. Bonaglia, G. Marini, A. Iannelli, D. Cortinovis, E. Ferrario, E. Beretta, A. Lambiase, R. Buzzoni: Randomized multicenter Phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100: 279-287, 2004.
2. J. Verweij, P.G. Casali, J. Zalcberg, A. LeCesne, P. Reichardt, J.Y. Blay, R. Issels, A. van Oosterom, P.C. Hogendoorn, M. van Glabbeke, R. Bertulli, L. Judson, S. Frustaci among the Study Investigators.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-1134, 2004.
3. Bearz, A., Rupolo, M., Canzonieri, V., Balestreri, L., La Mura, N., Berretta, M., Colussi, A.M., Frustaci, S. Lymphangiomyomatosis: a case report and review of the literature., *Tumori* 90., 528- 531.
4. Dysphonia as an unusual toxic event of oxaliplatin-based chemotherapy. Berretta, M., Taibi, R., Bearz, A., La Mura, N., Berretta, S., Tirelli, U., Frustaci, S.. *J Chemother* 2004/12,

## CARDIOLOGIA

### Personale clinico scientifico

Responsabile: dr. N. Meneguzzo  
 Dirigenti Medici: dr.ssa C. Lestuzzi, dr.ssa E. Viel, dr.ssa L. Tartuferi

### ARTICOLAZIONE DELLA STRUTTURA OPERATIVA

Unità Operativa di Cardiologia: struttura complessa inserita nel Dipartimento di Oncologia Medica, afferente all'area della ricerca clinico-diagnostica.

Al suo interno si riconoscono tre articolazioni che nel 2004 hanno prodotto le seguenti prestazioni:

- ambulatorio clinico - ecg.grafico (11.745 prestazioni) (referente Dr.ssa L.Tartuferi dal 16.11.04)
- diagnostica ecocardiografica (2.550 esami) - (referente Dr.ssa C.Lestuzzi)
- cardiologia funzionale (1.255 esami Holter ed ergometrici) - (referente Dr.ssa E.Viel)

Gli esami che si eseguono presso l'Unità Operativa sono i seguenti:

- elettrocardiogramma
- visita cardiologica
- ecocardiogramma transtoracico e transesofageo
- ecg.dinamico secondo Holter
- ecg.da sforzo al Treadmill
- ecg.ad alta risoluzione
- monitoraggio Holter pressorio delle 24 ore

### ATTIVITÀ CLINICO-SCIENTIFICA DELL'ANNO 2004

Nell'anno 2004 l'attività del Servizio di Cardiologia è stata complessivamente di 15.572 prestazioni rivolte sia a pazienti

ambulatoriali esterni che in regime di ricovero o di day-hospital.

Le prestazioni eseguite hanno soprattutto indirizzo clinico, ma sono altresì propedeutiche all'attività di ricerca, finalizzata allo sviluppo della cardio-oncologia.

- la visita clinico-cardiologica ha complessivamente interessato 3.420 pazienti.
- la valutazione ecg.grafica 8.325

La diagnostica e la ricerca clinica ed ecg.grafica è stata particolarmente orientata ad individuare, prevenire e trattare i potenziali effetti tossici cardiovascolari delle chemioterapie o della radioterapia.

Particolare e specifica attenzione è stata rivolta alle seguenti tipologie di chemioterapia:

- pazienti trattati con antracicline;
- pazienti in trattamento con Taxolo: in particolare per le potenzialità aritmiche del chemioterapico.
- la valutazione ecg.grafica è costante nei chemiotrattati con 5-FU sia per osservare il comportamento ritmologico sia per controllare la reattività coronarica.
- specifico interesse inoltre viene dedicato ai pazienti con pregressa radioterapia mediastinica e/o toracica sinistra

- Diagnostica ecocardiografica (referente Dr.ssa C.Lestuzzi)

L'imaging ecocardiografico ha confermato la sua peculiare attualità in ambito clinico e di ricerca.

2.550 sono stati gli esami ecocardiografici eseguiti nel 2004.



La valutazione ecocardiografica è risultata fondamentale per l'attività inerente i reparti di degenza e l'attività ambulatoriale, coinvolgendo situazioni polimorfe ed esigenze pluridisciplinari.

La metodica ha riguardato lo screening e il follow-up di pazienti in trattamento con antracicline (con particolare riguardo nei soggetti anziani > 65 anni), le pericarditi neoplastiche, i linfomi. L'esame è altresì essenziale nell'ambito della ricerca cardio-oncologica (cardiopatía ipocinetica da antracicline, studio Herceptin, pericarditi neoplastiche, ipertensione polmonare in soggetti HIV, valutazione dell'incidenza delle metastasi cardiache da melanoma).

• Cardiologia funzionale (referente Dr.ssa E.Viel)

L'anno 2004 evidenzia un incremento di attività già collaudata, rivolta sia alle necessità cliniche (in particolare per valutazione del rischio in pazienti ischemici o aritmici), sia orientata alla ricerca.

807 pazienti sono stati sottoposti a valutazione Holter e 448 a stress test al Treadmill

La valutazione cardiologica funzionale ha interessato allo scopo di ricerca clinica, in particolare pazienti in trattamento con 5-FU allo scopo di slatentizzare o documentare eventi ischemici o aritmici indotti dalla CT. Inoltre vengono controllati con test ergometrico ed Holter i soggetti sottoposti a trattamento radioterapico sul mediastino da più di otto anni.

**RISULTATI PIU' RILEVANTI DI TIPO CONOSCITIVO E CLINICO-APPLICATIVO NEL 2004**

• Pericarditi neoplastiche:

La casistica comprende 104 pazienti trattati (per un totale di 140 episodi) con approcci terapeutici diversi; si conferma una maggiore efficacia e una migliore capacità di prevenire le recidive nei pazienti trattati con chemioterapia intrapericardica rispetto alla sola chemioterapia sistemica.

• Studio osservazionale dell'angina vasospastica in pazienti in trattamento continuativo con 5-FU:

In alcuni casi con dolore toracico insorto durante infusione di 5-FU, sottoposti a test ergometrico, l'ecg ha dimostrato una specifica peculiarità: sopraslivellamento del tratto ST associato a dolore toracico con caratteristica comparsa sia della sintomatologia come delle alterazioni del tratto ST-T nella fase di recupero post stress-test. Finora sono stati arruolati 117 pazienti che sono stati sottoposti a test da sforzo per valutare l'incidenza del fenomeno e anche a una valutazione Holter per l'aspetto ritmico.

• Cardiopatía da antracicline: continua un'analisi in parte retrospettiva e in parte prospettica sulle pazienti con cardiopatía da antracicline per valutare la prognosi della cardiopatía e confrontarla con altre forme di cardiomiopatía in rapporto alla sua evoluzione ed in relazione anche al trattamento farmacologico. La casistica comprende 97 pazienti. E' stato osservato che la cardiopatía può essere efficacemente trattata con farmaci convenzionali e ha una prognosi relativamente buona dal punto di vista cardiologico.

• continua la raccolta dati su pazienti con melanoma metastatico (86 pazienti) che vengono valutati ecocardiograficamente. I dati attuali evidenziano che l'interessamento cardiaco risulta significativamente inferiore rispetto a quello riscontrato nei reperti autoptici. Sembra che le metastasi cardiache siano prevalentemente microscopiche e che comunque non influiscano sulla funzione cardiaca.

• HIV ed ipertensione polmonare:

Abbiamo un data-base di oltre 210 pazienti HIV o AIDS per la valutazione della pressione arteriosa polmonare (PAP).

Allo stato attuale i nostri dati, in accordo con la letteratura, confermano la maggiore incidenza di ipertensione polmonare in questa categoria di malati. 13 dei nostri pazienti presentano infatti valori di PAP patologici; allo stato attuale l'incidenza di ipertensione polmonare non risulta statisticamente correlabile con la causa presunta di infezione.

• E' in atto uno studio prospettico per valutare la cardiotoxicità della epidriamicina nei pazienti anziani (> 65 anni) abbiamo arruolato

finora 97 pazienti e non è stata osservata finora cardiotoxicità.

• E' in corso uno studio a lungo termine (ecocardiografico, ergometrico, holter) nei pazienti trattati con RT sul mediastino da più di otto anni in particolare per la valutazione della funzione di pompa, interessamento coronarico e comportamento ritmologico. I primi dati, considerati al presente limitatamente al controllo holter, confermano come già segnalato da altri autori la tendenza alla tachicardia sinusale con frequenza cardiaca media elevata a riposo e da sforzo nei radiotrattati.

#### **PROGETTUALITA' 2004-2005**

##### **A) Aspetti clinico-diagnostici:**

L'unità Operativa di Cardiologia per la sua specificità rimane necessariamente imperniata sulla valutazione di tipo clinico dei pazienti afferenti all'Istituto ed in particolare sul monitoraggio dei potenziali rischi di cardiotoxicità da chemioterapia e nella valutazione dei pazienti oncologici chirurgici. Tuttavia per le sue caratteristiche si colloca in un settore peculiare di sviluppo della cardiologia tradizionale nei confronti della quale può offrire un apporto di grande

selettività senza tuttavia rinunciare agli aspetti classici. Il Servizio di Cardiologia cerca di incentivare la diffusione e la conoscenza delle problematiche cardiovascolari nei pazienti neoplastici.

Nel 2005 la progettualità clinica si propone di aumentare l'ecocardiografia transesofagea e di potenziare il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa (Holter pressorio).

##### **B) La ricerca proseguirà nel 2005 come sotto specificato:**

- osservazione del rischio coronarico ed aritmico nei pazienti in trattamento con 5-FU
- studio a lungo termine degli aspetti cardiolesivi della radioterapia mediastinica
- risposta agli antitumorali somministrati localmente e sistematicamente nelle pericarditi neoplastiche
- ricerca e valutazione della cardiopatia tossica da antracicline (sottogruppo > 65 anni)
- ricerca sull'incidenza dell'interessamento cardiaco nei melanomi metastatici
- ipertensione polmonare in HIV e AIDS
- cardiomiopatia ipocinetica da antracicline
- studio Herceptin

#### **Publicazioni scientifiche che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. E.Hrovatin, F.Zardo, M.Brieda, E.Dametto, R.Piazza, F.Antonini-Canterin, M.Cassin, N.Meneguzzo\*, E.Viel, C.Lestuzzi\*, G.Di Gennaro \*\*, G.L.Nicolosi  
Allungamento del QT e torsione di punta in un paziente con immunodeficienza virale acquisita in multiterapia con farmaci utilizzatori del citocromo P450. Ital.Heart.J.Suppl.Vol.5 Settembre 2004
2. In attesa di pubblicazione (capitolo di un libro) "Il paziente sottoposto a terapia antitumorale"  
Pensiero Scientifico Editore  
C.Lestuzzi C.R.O. Aviano, L.Massa Cardiologia di Trieste

**RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA'****Tabella N° 1: Pazienti esterni e donatori**

Elettrocardiogramma	3.728
Visita Cardiologica	1.901
Ecocardiogramma	1.703
Ecg.dinamico secondo Holter	768
Test da sforzo	419
Eco. TEE	3
Holter pressorio	16
TOTALE	8.538

**Tabella N° 2: Pazienti ricoverati e in day hospital**

Elettrocardiogramma	4.597
Visita Cardiologica	1.519
Ecocardiogramma	847
Ecg.dinamico secondo Holter	39
Test da sforzo	29
Eco. TEE	1
Holter pressorio	2
TOTALE	7.034

**TOTALE COMPLESSIVO: 15.572 prestazioni**

## FARMACIA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:  
Dirigente Farmacista:

dr. R. Lazzarini  
dr. P. Baldo

Il laboratorio dedicato alla produzione di soluzioni personalizzate di antiblastici (U.F.A.) ha prodotto

Soluzioni	Pazienti	Cicli	Valore
<b>30.420</b>	<b>1.977</b>	<b>12.210</b>	<b>€</b>
<b>Prot sperimentali</b>		<b>23</b>	
<b>Pazienti</b>		<b>71</b>	
<b>% paz inc in sper</b>		<b>3,6</b>	

L'Unità ha prestato collaborazione in quattro corsi destinati al personale infermieristico (protezione del personale esposto a chemioterapici, impiego dei farmaci stupefacenti) ha organizzato due corsi di formazione per tecnici di laboratorio ed ha supportato uno specializzando in Farmacia ospedaliera per il periodo di frequenza obbligatoria.

E' continuata la distribuzione in post ospedalizzazione (regionale, extra regionale, D.M. 648, L.405/2001), producendo risparmio a favore delle Aziende territoriali.

Significativi sono i risultati ottenuti in termini di diminuzione dei costi, di ottimizzazione delle scorte di magazzino e controllo degli sprechi.

I consumi di antibiotici (rispetto alle strategie a suo tempo concordate con le U. O. di Microbiologia e chirurgiche) ed emoderivati

(in collaborazione con la Commissione per il buon uso del Sangue) sono allineati con gli anni precedenti a conferma di una situazione ben consolidata di controllo della spesa farmaceutica per queste categorie.

Alla funzione di Farmacovigilanza è stata affiancata l'attività di vigilanza sui presidi medici, secondo indicazioni del Min. San. Implementata l'informazione sui Farmaci (interventi d'informazione interna ed esterna) è continuata inoltre l'attività di relativa alla Cochrane Collaboration (un protocollo pubblicato, gruppo di lavoro interno).

In collaborazione con L'ufficio di Provveditorato ha curato l'allestimento delle perizie tecniche su farmaci, materiali e presidi; ha partecipato ai lavori di Commissioni interne di rilievo clinico e gestionale (Comm. per il Prontuario farmaceutico ospedaliero, Comitato di revisione per i protocolli clinico-sperimentali, Lesioni da decubito, Controllo delle Infezioni, Buon uso del sangue, Ospedale senza dolore)

Attività strategica nell'ambito della sperimentazione scientifica è costituita dalla gestione dei farmaci sperimentali secondo GCP (23 protocolli sperimentali con arruolamento di 71 pazienti, 3,6% del totale dei pazienti sottoposti a chemioterapia)

<b>Prot sperimentali</b>	<b>23</b>		
<b>Pazienti</b>	<b>71</b>		
<b>% paz inc in sper</b>	<b>3,5</b>		

## ONCOLOGIA RADIOTERAPICA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:	prof. M.G. Trovò
Dirigenti Medici:	dr. I. Abu Rumeileh, dr. M. Arcicasa, prof. R. Bortolus, dr. G. Boz, dr. A. De Paoli, dr. G. Franchin, dr. C. Gobitti, dr. R. Innocente, dr. M. Mascarin, dr. E. Minatel, prof. M. Roncadin
Psicologo borsista:	dr.ssa T. Furlan, dr.ssa B. Piani
Fisico Borsista:	dr.ssa L. Barresi

L'unità Operativa Complessa di Oncologia Radioterapica (Responsabile Prof. M.G. Trovò) comprende 2 Unità Operative Semplici a valenza Dipartimentale preposte rispettivamente alla radioterapia intraoperatoria (Responsabile Dr. A. De Paoli) e alla radioterapia conformazionale (Responsabile Dr. G. Franchin) e 2 Unità Operative Semplici di Struttura Complessa preposte al trattamento dei tumori del sistema nervoso e della mammella (Responsabile Dr. M. Roncadin) e alla radioterapia pediatrica (Dr. M. Mascarin). L'Unità Operativa complessa è articolata in diversi settori (degenze, degenze protette, day-hospital, sezione alte energie, curieterapia HDR, curieterapia metabolica, laboratorio tecnico) ed opera in due strutture diverse: CRO di Aviano e Azienda Ospedaliera di Pordenone.

Al CRO di Aviano si svolge assistenza e soprattutto ricerca clinica finalizzata allo sviluppo di metodologie radioterapiche particolari quali radioterapia conformazionale, IMRT, stereotassi, radioterapia intraoperatoria nei tumori dell'addome e della pelvi, radioterapia metabolica e brachiterapia, radioterapia intraoperatoria con apparecchiatura dedicata nei tumori iniziali della mammella; vengono sviluppati studi clinici controllati, viene svolta la didattica (corsi di specializzazione in Oncologia dell'Università di Udine e riferimento per la formazione e l'aggiornamento di oncologi radioterapisti, tecnici e fisici di altri Centri italiani e studenti in Medicina).

La finalità dell'Unità Operativa presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone è di garantire un'ottimale assistenza clinica ai pazienti oncologici dell'Ospedale di Pordenone e della Provincia attraverso una collaborazione con tutti i reparti clinici ed i servizi dell'Azienda stessa seguendo gli stessi trials clinici in atto in Istituto. Questa collaborazione si esplica attraverso i vari comitati di patologia con le Divisioni di Pneumologia, ORL, Urologia, Stomatologia, Medicina, Chirurgie, Neurologia, Oncologia Medica e Pediatrica.

Presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone sono funzionanti 2 Acceleratori Lineari (1 da 6 MV e 1 da 15 MeV), 1 apparecchio di Plesioroentgenterapia, 1 simulatore universale, 1 planning system, 1 laboratorio tecnico ed ambulatori per visite e terapie mediche integrate. Nella sede istituzionale vi sono: reparto degenze, day-hospital, degenze protette, ambulatori, sezione alte energie (1 Acceleratore Lineare di 6 MV e 2 Acceleratori Lineari da 21 MeV [di cui uno dedicato parzialmente alla radioterapia intraoperatoria e 1 dedicato alla IMRT]), sezione per lo studio e la pianificazione dei trattamenti (1 Simulatore universale, 1 Simulatore-TAC, 2 Planning System, laboratorio tecnico), sezione di brachiterapia con 1 HDR-microselectron, sala operatoria dedicata alla brachiterapia e alla radioterapia intraoperatoria, sezione di curieterapia metabolica.

#### **Attività clinico-scientifica per il 2004**

L'attività clinica della Unità Operativa di Oncologia Radioterapica è ulteriormente incrementata nell'anno 2004 sia nel numero di nuovi pazienti che nella quantità e qualità delle prestazioni, come si rileva dalle figure 1-8.

Sono stati trattati complessivamente nelle due sedi con acceleratore lineare 2203 pazienti di cui 2069 nuovi pazienti. L'elevato numero dei campi di trattamento con acceleratore lineare (oltre 100.000) sta a dimostrare la buona qualità della cura erogata.

Nella tabella sono riportati i dati delle prestazioni effettuate presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone e l'Istituto. Nell'anno 2004 sono aumentati i trattamenti di radioterapia intraoperatoria per tumori solidi, brachiterapia ad alto dose-rate ed, in particolare, è incrementato il numero di pazienti sottoposti a radioterapia conformazionale. La metodica di radioterapia intraoperatoria della mammella con l'apparecchiatura denominata "Intrabeam" è stata notevolmente sviluppata e sono state già trattate 126 pazienti.

Il reparto, grazie all'attiva collaborazione delle varie figure professionali dell'Unità Operativa (medici, tecnici, infermieri, ecc.) e dell'U.O. di Fisica Medica (fisici, assistenti tecnici) ha mantenuto la certificazione di qualità ISO 9000:2000.

#### **Reparto Degenze Radioterapia**

Nel corso dell'anno 2004 sono stati effettuati complessivamente 532 ricoveri (346 ordinari e 186 in day-hospital). Il 56% dei ricoveri ha riguardato pazienti extra regionali, a sottolineare il forte potere attrattivo del nostro Reparto anche al di fuori della nostra Regione. Il fatturato DRG ha visto un incremento rispetto all'anno precedente del 15%.

La tipologia dei ricoveri ha riguardato prevalentemente pazienti sottoposti a trattamenti combinati radio-chemioterapici, o a trattamenti radioterapici non convenzionali (frazionamenti multipli giornalieri). Sono state inoltre gestite in ricovero le tossicità più gravi secondarie alla terapia ed i pazienti pediatrici afferenti al nostro Istituto per il trattamento radiante. Il 20% dei ricoveri ha riguardato pazienti in età pediatrica o adolescenti riferiti al nostro Reparto per trattamenti radianti o radiochemioterapici, contribuendo ad 1/5 del fatturato DRG del reparto. In collaborazione

con la Chimica Clinica, nei pazienti in trattamento con Methotrexate ad alte dosi è stato eseguito il monitoraggio del metotrexate plasmatico durante la infusione. L'obiettivo era di definire un test di previsione della velocità di eliminazione del farmaco per aumentare la sicurezza per i pazienti. Nel 2004 sono stati monitorati 10 cicli di pz delle SOG RT e OMC. I dati di correlazione hanno motivato la prosecuzione dello studio fino alla fine del 2005.

Nel corso del precedente anno è proseguita infine l'attività nelle degenze protette per la radioterapia metabolica, anche se la carenza di personale ha costretto ad un'apertura parcellare del servizio (1 settimana al mese, circa).

#### **Brachiterapia - HDR**

Nel corso del 2004 sono stati trattati 31 pazienti per un totale di 29 simulazioni e 107 trattamenti: 24 pazienti con neoplasie ginecologiche (corpo dell'utero, cervice e recidive da primitivo endometriale o vaginale); mediante tecnica di brachiterapia endocavitaria è stato erogato un sovradosaggio dopo un trattamento RT con fasci esterni; in 09 pazienti il trattamento brachiterapico era esclusivo post chirurgico.

Anche quest'anno ha proseguito la collaborazione con il Servizio di Gastroenterologia del nostro Istituto, che ha permesso di erogare trattamenti palliativi o come sovradosaggio in pazienti con neoplasie o recidive dell'esofago mediante tecnica di brachiterapia endoluminale.

Sono stati eseguiti vari trattamenti con tecnica superficiale mediante applicatori personalizzati in neoplasie cutanee e in un caso di sarcoma del cuoio capelluto.

#### **Radioterapia Metabolica**

Nel corso del 2004 sono stati trattati 34 pazienti affetti da tumore della tiroide in un ambito multidisciplinare che vede coinvolti assieme alla Radioterapia altri reparti del CRO (Medicina Nucleare e Oncologia Chirurgica) e dell'Ospedale di Pordenone (Medicina Nucleare, Servizio di Endocrinologia della 2a Medicina, Div. ORL, 2a Chirurgia).

Nell'ambito del follow-up è continuato l'utilizzo del dosaggio della tireoglobulina (con eventuale successiva scintigrafia con I-131) dopo stimolazione con TSH umano ricombinante, al fine di evitare i sintomi da

ipotiroidismo conseguenti alla sospensione della terapia con ormoni tiroidei.

E' in corso di attivazione uno studio innovativo per pazienti operati di recidiva di glioma cerebrale che prevede l'irradiazione localizzata dei tessuti adiacenti al cavo operatorio, mediante iodio radioattivo. Tale studio verrà condotto in collaborazione con la U.O. di Neurochirurgia dell'Ospedale Civile di Udine.

### **Unità Operativa Semplice Trattamento dei Tumori del Sistema Nervoso anche con Tecnica Stereotassica e della Mammella**

*(Responsabile Dr. M. Roncadin)*

#### **Sistema Nervoso**

Dall'Ottobre 2002 è iniziato un nuovo protocollo combinato chirurgico radio-chemioterapico che prevede l'utilizzo della combinazione polichemioterapica con Cisplatino + Temozolomide nei gliomi ad elevato grado di malignità dopo il trattamento radioterapico. Al momento sono entrati nello studio 30 pazienti valutabili. Dal luglio 2004, essendo stati presentati i dati favorevoli all'ASCO del maggio 2004, è iniziato un nuovo protocollo di Radioterapia + Chemioterapia (con Temozolomide) concomitante ad adiuvante nei glioblastomi multiformi. Al momento attuale, sono stati trattati 9 pazienti.

#### **Patologia Mammaria**

In collaborazione con altre Divisioni dell'Istituto prosegue l'inserimento dei pazienti nei vari protocolli dell'International Breast Cancer Study Group (I.B.C.S.G.).

Al fine di poter distinguere le vere recidive dopo trattamento radioterapico da eventuale persistenza di malattia, dopo chirurgia conservativa e prima della radioterapia, soprattutto per i casi con multifocalità neoplastica, continua uno studio che prevede l'esecuzione sistematica di una mammografia post-chirurgia e pre-radioterapia sulla mammella operata.

Dalla fine di settembre 2002, è stata inoltre attivata la Radioterapia Intraoperatoria (IORT) sui tumori della mammella allo stadio iniziale, mediante l'apparecchiatura INTRABEAM. La seduta di IORT eseguita sul cavo operatorio,

una volta sportata la neoplasia mammaria, denominata Partial Breast Irradiation (PBI) è stata utilizzata in sostituzione del sovradosaggio radiante (boost), a livello della cicatrice chirurgica, che in genere viene erogato dopo i 50 Gy/25 fraz./5 settimane sull'intera ghiandola mammaria, alla dose di 10-14 Gy / 5-7 frazioni. In collaborazione con l'U.O. di Oncologia Chirurgica, finora sono stati trattati 120 casi, senza complicazioni e con soddisfazione da parte dei pazienti. Con questa apparecchiatura innovativa, che eroga raggi X, il C.R.O. di Aviano, è il primo centro in Italia ad utilizzarla e partecipa a protocolli clinici internazionali, in collaborazione con l'University College di London (U.K.) (UCL). Dal luglio 2004, in collaborazione con l'Unità di Farmacologia Sperimentale Clinica dell'Istituto, è iniziato uno studio di Radiogenetica nel carcinoma mammario, volto ad evidenziare suscettibilità genetiche a tossicità/risposta, per trattamenti radioterapici. Finora sono stati eseguiti prelievi ematologici in 90 pazienti in corso di terapia radiante.

### **Unità Operativa Semplice Radioterapia pediatrica**

*(Responsabile Dr. M. Mascarin)*

L'U.O. Semplice di Radioterapia Pediatrica (B3) si pone l'obiettivo di trattare con tecniche moderne di radioterapia, i bambini e gli adolescenti affetti da tumore. L'U.O. è impegnata attivamente nell'ambito della Associazione Italiana di Oncologia Pediatrica (AIEOP), in particolare per i protocolli per il trattamento dei pazienti in età pediatrica e dell'adolescenza. L'U.O. semplice di Radioterapia Pediatrica, si pone come riferimento per la nostra Regione e per alcuni Centri extraregionali con i quali è in atto una consolidata collaborazione. Le principali linee di ricerca collaborative con altri Istituti italiani ed europei hanno riguardato i sarcomi delle parti molli localizzati e metastatici, i linfomi, i tumori cerebrali (medulloblastoma/PNET, ependimomi, gliomi). Abbiamo proseguito nel corso dell'anno l'applicazione di tecniche quali la radioterapia "3D-conformal", patrimonio clinico operativo per i pazienti pediatrici. L'acquisizione tecnologica dell'IMRT avvenuta nel corso dell'anno e la sua futura implementazione clinica, rappresentano uno degli obiettivi principali di attività per U.O.

Semplice di Radioterapia Pediatrica. La radioterapia nei bambini presuppone una particolare attenzione sia nella pianificazione del trattamento che nella sua esecuzione, questo al fine di limitare al massimo i possibili effetti collaterali a distanza. Per poter attuare ciò è necessario disporre sia di adeguate risorse umane (il trattamento di un bambino prevede un tempo macchina mediamente due-tre volte superiore a quanto richiesto per un adulto), sia di un adeguato supporto tecnologico. Attualmente il Servizio Sanitario Nazionale non riconosce, dal punto di vista delle risorse erogate, tale complessità ed assimila il trattamento di questi bambini a quello degli adulti. Questo fatto dovrà in futuro essere chiarito con i responsabili della sanità regionale. Con l'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone e nello specifico con la Sez. di Oncologia Pediatrica del Dip. di Pediatria è stato stipulato un protocollo d'intesa per unire sinergicamente le risorse e le conoscenze. Questo accordo a dato vita, dopo anni di continuativa collaborazione, al Centro Integrato di Emato-Oncologia Pediatrica e dell'Adolescenza Az. Ospedaliera (PN) – CRO Aviano. Nel mese di maggio il responsabile della S.O.S. si è recato negli USA presso la Stanford University (CA), frequentando il Dipartimento di Radioterapia e potendo verificare direttamente l'impiego delle moderne tecnologie radioterapiche nel trattamento dei tumori pediatrici.

E' proseguita la collaborazione quotidiana con il Reparto di Anestesia del nostro Istituto per il trattamento radiante in sedazione dei bambini più piccoli (<5anni). La Direzione Scientifica, grazie ad una borsa di studio con fondi dell'Istituto, ha permesso l'acquisizione di una psicologa che si occupava specificatamente dei piccoli pazienti. Ai bambini e alle famiglie è stato fornito un supporto psicologico durante le varie fasi della malattia e nel follow-up. I bambini affetti da tumori cerebrali sono stati monitorati con test psicologici e neuro-intellettivi, prima e dopo l'esecuzione della radioterapia. Inoltre per il primo anno, è stato avviato un intervento ludico-occupazionale per i bambini ed i ragazzi che soggiornavano per tempi lunghi in Istituto. Per quanto riguarda il contributo progettuale nel corso del 2005, è auspicabile che il nostro Istituto, in un'ottica strategicamente innovativa nella modalità di ospitalità e assistenza dei pazienti, rivolga la sua attenzione anche all'adolescente e al

giovane. Tale fascia di età non presenta infatti caratteristiche tipiche né dell'età pediatrica, né dell'età adulta. Ciò permetterebbe di sviluppare in questo gruppo di pazienti un migliore approccio clinico, psicologico e logistico con ricadute verosimilmente positive sia per quanto riguarda l'ospitalità, sia dal punto di vista scientifico.

Nel corso dell'anno sono stati attivati i seguenti nuovi protocolli clinici collaborativi nazionali:

- II° protocollo italiano di diagnosi e cura degli ependimomi in età pediatrica.
- Protocollo terapeutico AIEOP-LH-2004 per la terapia del linfoma di Hodgkin in età pediatrica.
- SIOP PNET4, protocollo di studio per la cura dei medulloblastomi a rischio standard dell'età pediatrica

#### **Studi di ricerca clinica**

##### Neoplasie Bronco-polmonari

- Partecipazione settimanale al Comitato di patologia per le neoplasie polmonari presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone.
- Partecipazione al Gruppo ATOM (Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group) in stretta collaborazione con l'Oncologia del Policlinico universitario di Udine.
- Protocolli in atto:
  - studio di fase II per il trattamento sequenziale con ciclofosfamide, adriamicina e vincristina (CAV) seguito da cisplatino, etoposide e taxolo (PET) concomitante a radioterapia toracica in pazienti affetti da tumore polmonare a piccole cellule, malattia limitata (LD-SCLC) (Gruppo ATOM).

##### Neoplasie del Distretto ORL

I protocolli in atto sono riportati nel capitolo "Gruppo Neoplasie ORL".

##### Linfomi-Mielomi

I linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin rientrano nei protocolli multidisciplinari. E' attiva la clinica con la U.O. di Medicina II dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone e si sono



ulteriormente rafforzati i rapporti collaborativi con l'Ematologia dell'Università di Udine.

#### Melanoma

Sono in corso trattamenti integrati di chemio- e radioterapia per le forme localizzate e metastatiche.

#### Neoplasie Genitourinarie

*Prostata:* Nei trattamenti radicali si è incrementata la dose al bersaglio con l'erogazione di 76 Gy in 38 sedute con l'utilizzo della Simul-TAC e del multi-leaf collimator; in alcuni casi selezionati, ad alto rischio di recidiva, la dose al target è stata di 80 Gy. E' attivo un protocollo di radioterapia nei pazienti operati con stadio C patologico con l'erogazione di 60 Gy in 30 sedute, proposto come linee guida al GUONE (Gruppo Uro-Oncologico del Nord-Est).

E' attiva la Clinica Uro-Oncologica in collaborazione con l'Urologia e l'Oncologia dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone con discussione multidisciplinare dei casi clinici (GISCCaP).

#### Metastasi ossee

Prosegue lo studio dell'half body irradiation nelle metastasi ossee diffuse.

#### Neoplasie Gastrointestinali

- *carcinoma dell'esofago:* sono in corso i seguenti protocolli di trattamento: 1) radioterapia definitiva, per via esterna +brachiterapia endocavitaria HDR, nei pazienti con tumori in stadio iniziale T1-T2 N0, con controindicazioni all'intervento chirurgico; 2) trattamento radiochemioterapico definitivo e chirurgia di salvataggio nel Ca dell'esofago cervicale; 3) trattamento chemio-radioterapico ± chirurgia o radioterapia definitiva nel Ca dell'esofago localmente avanzato (T3 N0-1, T4). Studio collaborativo inter-istituzionale.
- *carcinoma gastrico:* è in corso lo studio di radiochemioterapia post-operatoria dopo chemioterapia precauzionale nei pazienti operati con stadio di malattia "a rischio" (stadio III-IVA).

- *carcinoma del pancreas:* sono in corso i seguenti studi: 1) studio di fase II con radioterapia e 5FU in i.c. +Gemcitabina nelle neoplasie localmente avanzate non resecabili; 2) partecipazione a Gruppi di lavoro dell'Associazione Italiana Studio del Pancreas (AISP).
- *epatocarcinoma:* è in corso un protocollo di trattamento con radioterapia conformazionale nei pazienti non eleggibili a chirurgia.
- *carcinoma del retto:* 1) Capecitabina in combinazione con radioterapia pre-operatoria nel trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato, operabile (stadio T3-T4); studio di fase II; 2) Carcinoma del retto localmente avanzato (T3 N0-N+): Radioterapia + 5FU i.c. + Iressa pre-op e IORT.

#### Sarcomi

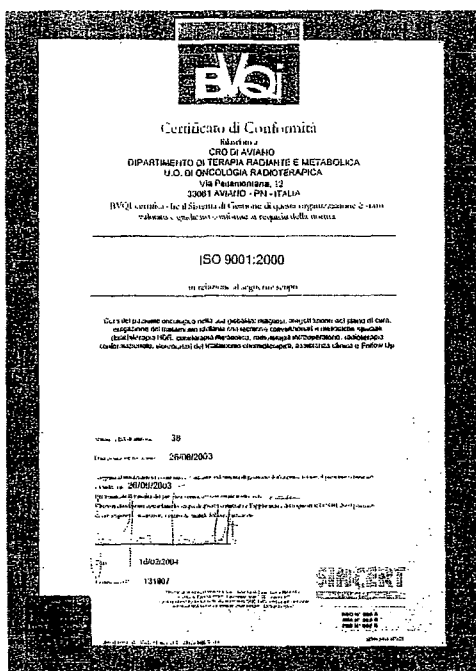
- *Sarcomi delle parti molli degli arti e tronco superficiale:* 1) Approccio integrato comprensivo di chemioterapia adiuvante per tre o cinque cicli. Studio prospettico controllato randomizzato.
- *Sarcomi delle parti molli in età pediatrica:* trattamento integrato con chemioradioterapia e chirurgia con intento conservativo nei pazienti in età pediatrica (studio RMS '96);
- *Sarcomi di Ewing:* trattamento integrato con chemioradioterapia +/- chirurgia in pazienti con "rischio standard" e ad "alto rischio" (studio AIEOP '97).

#### Neoplasie Ginecologiche

- *carcinoma della cervice uterina,* stadi IIb-IV. Studio di fase III che prevede l'impiego della chemio-radioterapia pre-op + IORT.

#### Sistema Qualità e Certificazione ISO 9000:2000

Il progetto di implementazione di un "Sistema Qualità", all'interno del nostro Dipartimento ha proseguito con i suoi obiettivi nel mantenimento della certificazione secondo le norme ISO 9000 : 2000 ottenuta nel luglio 2003.



Il sito web contenente la documentazione del “Sistema Qualità” è stato rinnovato e attualmente raggiungibile all’indirizzo <http://serverradioterapia/ManualeQualita/>, accessibile a tutto il personale del Dipartimento e dell’ Istituto.

Il SISTEMA DI GARANZIA DELLA QUALITÀ, implementato presso il Dipartimento di Terapia Metabolica e Radiante ed esteso, per ora, all’ U.O. di Oncologia Radioterapica e alle attività della S. O. di Fisica Medica, connesse alla radioterapia, si pone l’intento di perseguire i seguenti obiettivi:

- Mantenere la certificazione di conformità alla norma ISO 9001:2000 (la prima visita di sorveglianza è prevista per gennaio 2004)
- Realizzare un alto livello di soddisfazione del Paziente, migliorando le metodiche di comunicazione con l’utente e adottando un alto livello tecnologico nell’erogazione delle prestazioni;
- Perseguire il miglioramento continuo dei processi interni del Dipartimento;
- Ricercare la soddisfazione e il coinvolgimento del personale del Dipartimento.

**UNITÀ OPERATIVA  
SEMPLICE  
DIPARTIMENTALE  
RADIOTERAPIA  
INTRAOPERATORIA**

**Responsabile** Dr. A. De Paoli

Il progetto IORT è stato attivato nel nostro Istituto nell'Aprile 1999 all'interno di una collaborazione multidisciplinare per lo studio e trattamento delle neoplasie Gastrointestinali, Ginecologiche e Sarcomi tra le U.O. di Oncologia Radioterapica, Chirurgica, Ginecologica, di Anestesia-Terapia Intensiva e Fisica Medica.

La U.O. Semplice Dipartimentale di Radioterapia Intraoperatoria è stata definita all'interno della U.O. Complessa di Oncologia Radioterapica con l'obiettivo di:

- Sviluppare e coordinare il Progetto Radioterapia Intraoperatoria e consolidare l'attività interdisciplinare.
- Sviluppare la ricerca clinica nelle patologie di propria competenza (Gastrointestinali, Ginecologiche e Sarcomi) e coinvolgere nel Progetto IORT altri Gruppi di Patologia interessati al programma di studio (mammella, ecc.).
- Attivare collaborazioni interistituzionali.

L'attività della U.O. si avvale della collaborazione di uno Staff medico-tecnico-infermieristico definito all'interno della U.O. di Oncologia Radioterapica e, per il suo carattere multidisciplinare, si avvale inoltre della collaborazione di uno stesso Staff definito all'interno delle altre U.O. coinvolte (Oncologia Chirurgica, Ginecologica, Anestesia-Terapia Intensiva e Fisica Medica). In questi 5 anni di attività sono state avviate delle collaborazioni nazionali con altri Centri operativi sulla IORT e sono stati mantenuti i collegamenti internazionali con le Istituzioni di maggiore autorità ed esperienza in questo campo di ricerca clinica.

Il diretto coinvolgimento nel Consiglio Direttivo del gruppo di lavoro IORT-AIRO (Dr. A. De Paoli, Dr.ssa G. Sartor) e nel Board della ISIORT (Dr. A. De Paoli) rappresenta un importante riconoscimento dell'impegno scientifico e della attività clinica che abbiamo sviluppato in questi anni nel nostro Istituto.

In Istituto sono in corso diversi studi clinici con un arruolamento di circa 30-40 pazienti /anno con la procedura tradizionale (trasporto del paziente dalla sala operatoria) e di circa 50-60 pazienti/anno con apparecchiatura dedicata per la IORT nelle neoplasie della mammella. La casistica complessiva al Dicembre 2004 è di 312 pazienti trattati.

L'alta complessità ed il carattere chirurgico specialistico di alcune delle patologie trattate, ha portato ad un coinvolgimento operativo delle Unità Specialistiche convenzionate (U.O. di Urologia, U.O. ORL – O.C. Pordenone) con conduzione dell'intervento e della procedura IORT in equipe estendendo l'interesse e la collaborazione interdisciplinare. In questa collaborazione operativa sono state coinvolte anche la Clinica Chirurgica dell'Università di Udine e la U.O. di Ortopedia dell'Ospedale di Gorizia con la partecipazione all'intervento chirurgico delle rispettive equipe per i pazienti riferiti da questi Centri e inclusi nei programmi di studio attivati.

Attualmente sono in corso i seguenti studi clinici:

- Sarcomi del Retroperitoneo - Studio di Fase II con RT + CT (IFO) Pre-op CHIR+ IORT (Collaborativo)  
Resp. A.De Paoli
- Carcinoma del Retto T3 – Studio di Fase I-II con 5FU e IRESSA +RT pre-op CHIR+IORT (Collaborativo)  
Resp. A.De Paoli
- Recidive da Ca. Retto – Studio di Fase I con 5FU+RT pre-op CHIR+IORT Dose Finding (Collaborativo)  
Resp. A.De Paoli
- Ca.della Cervice Uterina IIIb/Rec.- Studio di Fase II con 5FU-DDP+RT pre-op CHIR-IORT  
Resp. G.Boz
- Carcinoma gastrico IIIa/b– Studio Pilota con CT pre-op (ECF) + CHIR-IORT e RT+5FU c.i. post-op  
Resp. A.De Paoli
- Carcinoma della mammella – Studio di fase III con RT post-op convenzionale vs IORT (Coll. Internazionale).  
Resp. Dr. M. Roncadin

L'attività scientifica del 2004 è stata caratterizzata, in modo particolare, dalla organizzazione del Corso di Aggiornamento "Radioterapia Intraoperatoria. Attuali

indicazioni cliniche, modalità di trattamento e tecnologie” che si è tenuto nel nostro Istituto il 6 febbraio 2004. Il Corso ha rappresentato un importante appuntamento scientifico e di formazione per tutte le figure professionali coinvolte in questa modalità innovativa di trattamento; la partecipazione è stata numerosa e sono stati coinvolti nel programma scientifico tutti i Centri operativi – IORT italiani.

L’attività scientifica con le numerose relazioni e comunicazioni a congressi, pubblicazioni e l’attività didattica sono riportate nella relazione della UO Complessa di Oncologia Radioterapica e delle altre UU.OO. Complesse coinvolte nel progetto: Onc. Chirurgica, Onc. Ginecologica, Anestesia e T.I., Fisica Medica. Il contributo della UO alle linee di ricerca istituzionali riguarda la linea numero 5 con programmi di studio su trattamenti integrati innovativi che includono la IORT nelle neoplasie gastrointestinali, sarcomi, neoplasie ginecologiche e nelle neoplasie della mammella.

**UNITÀ OPERATIVA  
SEMPLICE  
DIPARTIMENTALE  
RADIOTERAPIA  
CONFORMAZIONALE -  
IMRT**

**Responsabile** Dr. G. Franchin

Secondo i dati pubblicati nel 1997 dall’American Cancer Statistics, in alcune categorie di tumore la mancanza di controllo locale è la causa specifica di morte. Nelle neoplasie del sistema nervoso centrale, l’insuccesso locale è la causa di morte per il 95% dei pazienti, nei tumori della sfera ORL per il 62%, nei tumori della prostata per il 61% e nei tumori dell’esofago e della cervice uterina per il 60%.

L’incremento di dose erogata in radioterapia ha ottenuto un aumento del controllo locale in alcune neoplasie, ad esempio nel tumore della prostata, nel quale ad un incremento del 25% (da 64.5 Gy a 81 Gy), ha corrisposto un aumento del 68% del controllo locale di malattia (da 48% ad 81%).

Il maggior controllo loco-regionale non si accompagna automaticamente ad un aumento della sopravvivenza complessiva e il prevedibile incremento di tossicità tardiva legato alla “dose intensity” può comportare un importante peggioramento della qualità della vita del paziente.

Nell’ultimo decennio, l’impiego di sistemi in grado di assicurare la fissità e il riposizionamento del paziente, l’utilizzo di immagini TAC e RNM per la miglior definizione della morfologia e dei limiti del tumore e, soprattutto, l’acquisizione della TAC-simulatore, hanno consentito di programmare il piano di trattamento su ricostruzioni tri-dimensionali del target e degli organi circostanti, su immagini acquisite con il paziente nell’esatta posizione assunta durante l’esecuzione della radioterapia.

L’introduzione del computer in radioterapia ha permesso di sviluppare la tecnica 3-D-Conformazionale, che attraverso l’adozione di campi multipli, fissi, a intensità di dose uniforme, è in grado di conformare la distribuzione spaziale della dose prescritta al volume-target, e allo stesso tempo minimizzare la dose alle strutture sane circostanti. Con la tecnica Conformazionale è stata incrementata la dose-tumore di circa il 13-15%, ma con un risultato sul controllo locale non statisticamente significativo (vedi tumori del rinofaringe).

La possibilità di prevedere una intensità modulata della dose all’interno del volume da irradiare attraverso un alto differenziale di dose tra la prescrizione al volume target e la limitazione di dose imposta ai tessuti sani ha permesso di raggiungere un elevato indice terapeutico. Questa modalità di erogazione della radioterapia, particolarmente indicata per conformazioni tumorali a margini complessi e/o concavi, è stata definita IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e la differenza che più la contraddistingue dalla 3-D Conformal Therapy è l’adozione, per la definizione del piano di cura, di algoritmi di calcolo di Inverse Treatment Planning (ITP) e l’impiego di un sistema multilamellare (MLC) per l’erogazione del trattamento. La distribuzione di dose, ottimizzata mediante gli algoritmi ITP, consente di avvicinarci all’obiettivo del radioterapista di erogare il 100% di dose al tumore e una dose vicina allo 0% al tessuto sano.

L'IMRT ha trovato maggior applicazioni cliniche nel trattamento dei tumori prostatici, nelle neoplasie cerebrali, nei tumori del distretto capo-collo, nei tumori pediatrici e nelle neoplasie paraspinali.

L'introduzione nella nostra attività clinica di una metodica complessa quale la IMRT, ha reso necessario da parte dei Fisici Medici e dei Tecnici di radioterapia e di fisica, una quantità notevole di dosimetrie e verifiche di parametri tecnici legati al Treatment Planning System (TPS), al Multi-leaf Collimator (MLC), al Portal Vision (PV) e alla Dosimetria in Vivo, al fine di raggiungere una adeguata Quality Assurance. IL lavoro preparatorio che ha impegnato tutto il gruppo-IMRT negli ultimi mesi, e' giunto nella fase conclusiva, per cui nel secondo semestre 2005 sono previsti i primi casi di trattamento con tecnica IMRT. Nell'anno 2004 il 55% dei pazienti trattati con

radioterapia con finalità curativa, per tumori del distretto ORL e POLMONE, hanno eseguito trattamenti con tecnica complessa a campi multipli .

Consulenza Radioterapica presso l'Ospedale di Portogruaro

La collaborazione con il servizio di Oncologia presso l'Ospedale di Portogruaro, intesa come consulenza Radioterapica in sede, ha proseguito per l'8° anno consecutivo. Attualmente i medici coinvolti sono 3, e le ore di consulenza fornite sono 8 ore mensili.

Nel corso del 2004 sono stati effettuati 27 accessi durante i quali sono stati eseguite 85 visite di controllo e 114 prime visite, da queste ultime 91 pazienti sono stati avviati a trattamento radiante.

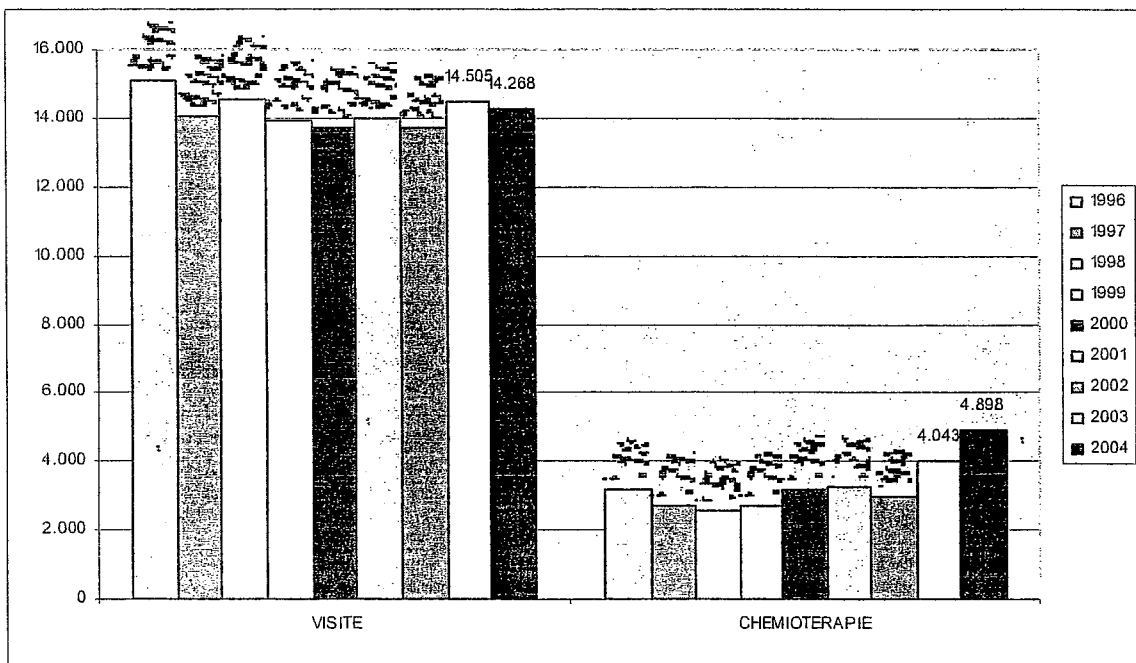
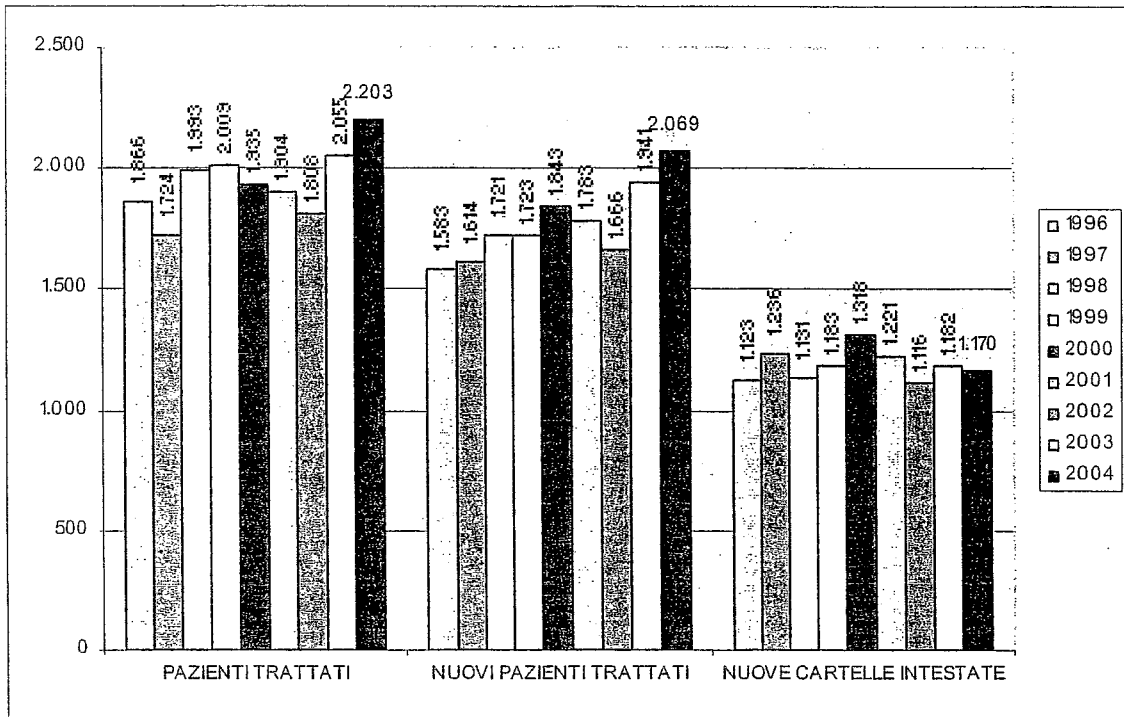
#### Tabulati prestazioni assistenziali

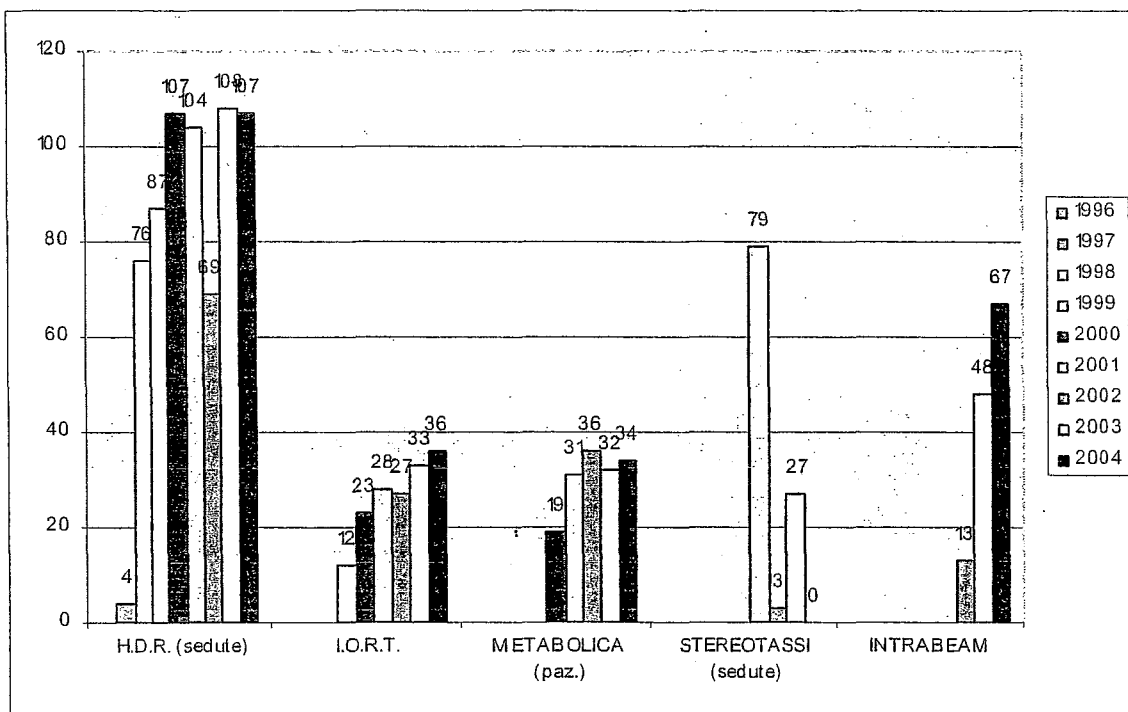
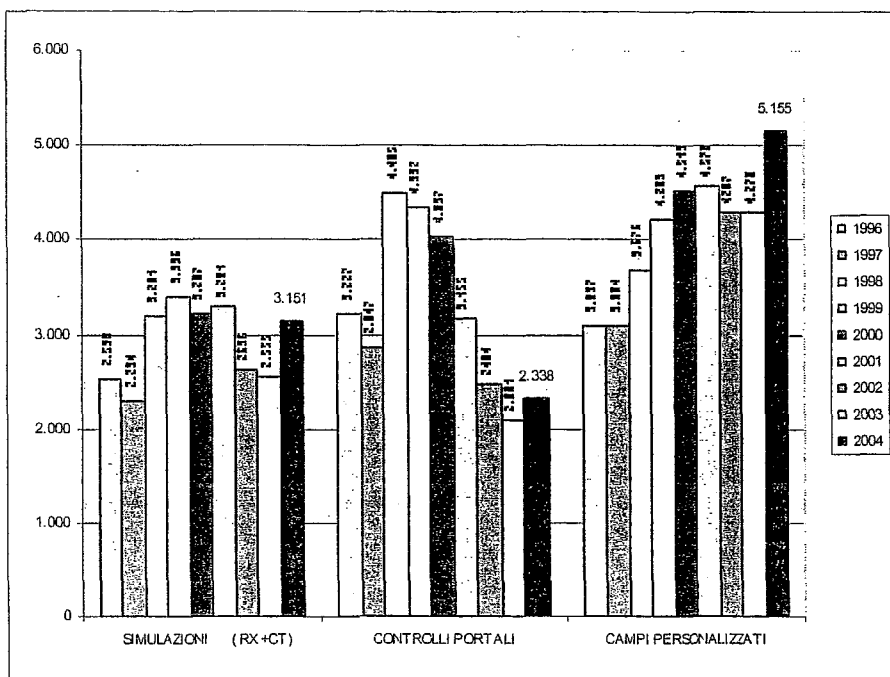
Anno 2004			
	PN	Aviano	TOT
N. paz. trattati/anno (con Acc. Lin.)	916	1287	2203
N° nuovi pazienti trattati / anno (con Acc. Lineare)	859	1210	2069
N° nuove cartelle intestate			1170
N° visite ambulatoriali	5073	9195	14268
N° campi di tratt. con Acceleratore Lineare (porte entrata)	31527	70627	102154
N° simulazioni	1271	1880	3151
N° controlli portali	752	1586	2338
N° campi personalizzati	1924	3231	5155
RTG porte entrata	1553		1553
N° pazienti trattati / anno con HDR		31	31
N° trattamenti - HDR		107	107
N° trattamenti RT intraoperatoria		36	36
N° trattamenti IORT mammella		67	67
N° pazienti trattati / anno con curieterapia metabolica		34	34
N° sedute chemioterapia, terapia supporto, medicazioni e irrigazioni	1114	3784	4898
N° prelievi ematici	982	2077	3059
N° totale ricoveri - sez. degenze		346	346
N° totale ricoveri in day-hospital		186	186

---

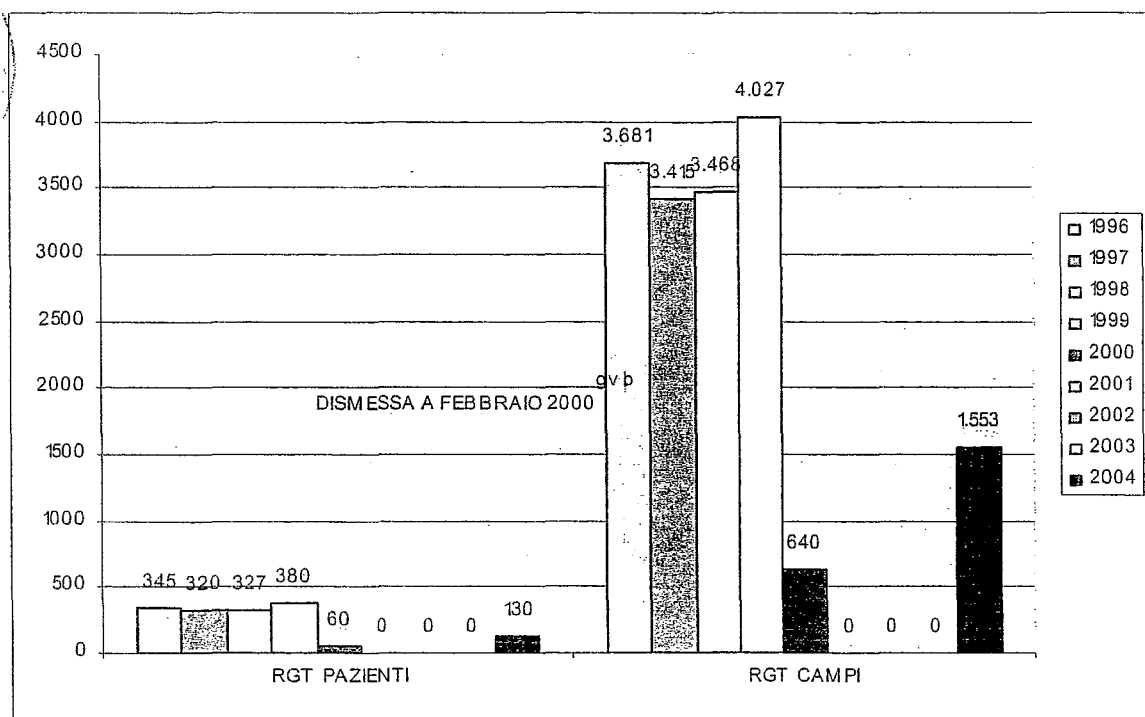
**Pubblicazioni scientifiche che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa**

1. Franchin G. Radioterapia conformazionale con tecnica IMRT. *Tumori*, 3 (suppl. 6): S28-S30, 2004.
2. De Paoli A., Boz G., Innocente R., Mascarin M., Bertola G., Massarut S., Gherlinzoni F., Buonadonna A., Frustaci S. Radiation therapy for soft tissue sarcomas in young patients. *Tumori*, 3 (suppl. 3): S76-S80, 2004.
- 
3. De Paoli A., Innocente R., Buonadonna A., Boz G., Sigon R., Canzonieri V., Frustaci S. Neoadjuvant therapy of rectal cancer. New perspectives of treatment. *Tumori*, 90 (4):373-378, 2004.
- 
4. Gambacorta M.T., Valentini V., Morganti A.G., Mantini G., Miccichè F., Ratto C., Di Miceli D., Rotondi F., Alfieri S., Doglietto G. B., Vargas J.G., De Paoli A., Rossi C., Cellini N. Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: a phase II study. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60 (1): 130-138, 2004.
- 
5. Massimino M., Gandola L., Giangaspero F., Sandri A., Valagussa P., Perilongo G., Garre M.L., Ricardi U., Forni M., Genitori L., Scarzello G., Spreafico F., Barra S., Mascarin M., Pollo B., Gardiman M., Cama A., Navarria P., Brisigotti M., Collini P., Balter R., Fidani P., Stefanelli M., Burnelli R., Potepan P., Podda M., Sotti G., Madon E.; AIEOP Pediatric Neuro-Oncology Group. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Apr 1;58(5):1336-45, 2004.

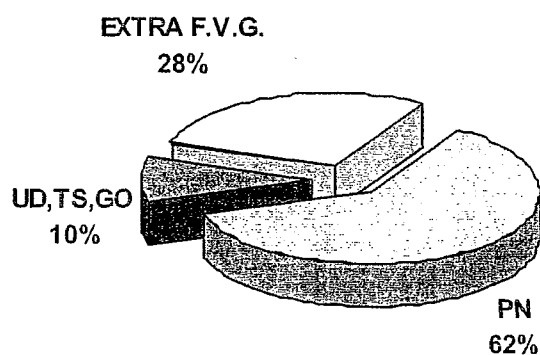




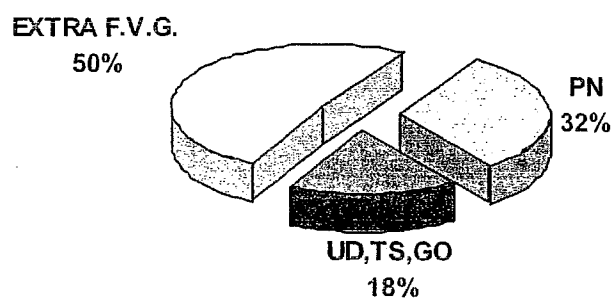




Provenienza pazienti trattati presso la  
Divisione di Oncologia Radioterapica  
Sede di Pordenone - Anno 2004



Provenienza pazienti trattati presso la Divisione  
di Oncologia Radioterapica  
Sede di Aviano - Anno 2004



## FISICA SANITARIA

### Personale clinico-scientifico

Responsabile: dr.ssa E. Capra  
 Dirigenti Fisici: dr. A. Dassie, dr.ssa A. Drigo, dr.ssa S. Reccanello, dr.ssa G. Sartor

L'attività dell'Unità Operativa Complessa di Fisica Medica si articola nelle funzioni di:

- radioprotezione del paziente, ivi compresi i controlli di qualità, ai sensi del D.Lgs n. 187/2000, in collaborazione con le UU.OO. di Oncologia Radioterapica, Medicina Nucleare, Radiologia e Direzione Sanitaria
- radioprotezione dei lavoratori e dell'ambiente in collaborazione con gli Esperti Qualificati responsabili della sorveglianza fisica della protezione nei vari settori interessati ai sensi del D.Lgs. 230/95
- valutazione dell'esposizione dei lavoratori del sito di Risonanza Magnetica e relativi controlli di sicurezza ai sensi del D.M. 02/08/91
- attività di studio e collaborazione con le S.O.C. di Oncologia Radioterapica, Medicina Nucleare e Radiologia per lo sviluppo di nuove tecnologie, l'impiego di apparecchiature complesse e l'applicazione di nuovi protocolli diagnostici e terapeutici.

Le principali attrezzature in dotazione sono:

- treatment planning systems, alcuni dei quali dedicati a elaborare piani di cura con metodiche particolari, quali IMRT, brachiterapia e stereotassi;
- fantocci ad acqua automatizzati per dosimetria di fasci di fotoni e di elettroni e microdosimetria di fasci RX per radioterapia intraoperatoria della mammella;
- densitometro digitale a scansione laser per lettura di pellicole radiografiche;

- dosimetro standard secondario per la misura della dose assoluta di fasci di fotoni e di elettroni;
- sistemi a diodo e mosfet per dosimetria "in vivo"

Nel corso del 2004 l'attività clinico scientifica si è sviluppata nei seguenti settori:

- attività di routine per quanto riguarda studio della distribuzione di dose e/o calcolo della dose assoluta per pazienti trattati con fasci esterni, con brachiterapia, con tecnica di radioterapia intraoperatoria sia con elettroni che con fasci di raggi X di bassa energia (Intrabeam). Da un punto di vista quantitativo, oltre ad un complessivo mantenimento del numero di prestazioni, nello specifico settore della radioterapia intraoperatoria della mammella va sottolineato che la casistica relativa a questa attività è tra le più importanti riscontrabili in letteratura (126 casi dal settembre 2002 al dicembre 2004) tanto da essere un riferimento anche per la ditta stessa (vedi Convegno Annuale Zeiss tenuto al CRO il 18 novembre 2004). I dati preliminari vengono annualmente presentati e discussi all'interno del Radiation Oncologists' and Medical Physicists' Meeting dell'IBCSG (Prof. Arne Wallgreen – Goteborg- Chairman IBCSG Radiation Oncologists). Da un punto di vista qualitativo è stato eseguito ed ha avuto esito positivo un

“audit” con l’Istituto Superiore di Sanità per quanto riguarda le terapie con fasci esterni di fotoni: ciò ha permesso di testare la qualità dei trattamenti radioterapici erogati, validando l’intero processo, dalla dosimetria assoluta di base fino al set-up del paziente, comprese le fasi intermedie della simulazione e della elaborazione del piano di cura al planning system.

- attività di routine per quanto riguarda gestione di sostanze e rifiuti radioattivi, gestione di dosimetri personali e ambientali, misura di radioprotezione del personale in particolare presso le degenze protette della sezione di curieterapia metabolica. Di particolare rilievo in questo settore di attività sono stati il riordino radicale del deposito centralizzato dei rifiuti radioattivi e la predisposizione di una gestione informatizzata delle apparecchiature ai fini INAIL per gli adempimenti di competenza della Direzione Amministrativa
- Attività di routine per quanto riguarda esecuzione, registrazione e valutazione delle misure periodiche sulle apparecchiature radiologiche di diagnostica e terapia sottoposte a controlli di qualità, compreso il Tomografo a Risonanza Magnetica. Per quest’ultimo in particolare è stata effettuata la valutazione dell’esposizione dei lavoratori al campo magnetico statico, è continuata l’attività dei controlli mensili e, con il supporto della ditta esterna, sono stati effettuati i controlli di qualità sull’imaging e i controlli tecnici sull’ambiente. A seguito dei controlli effettuati sono state inoltrate le richieste di interventi necessari a ottimizzare l’utilizzo in sicurezza dell’apparecchiatura.
- esecuzione delle misure e dei controlli necessari alla caratterizzazione delle apparecchiature di recente acquisizione da parte dell’Oncologia Radioterapica: un’apparecchiatura per Roentgenterapia, un acceleratore lineare Varian Clinac 2100CD e un acceleratore lineare Siemens Primus, quest’ultimo installato presso la sede di Pordenone. Queste misure hanno permesso l’attivazione clinica delle apparecchiature ( a febbraio, luglio e

novembre, rispettivamente) nonché l’implementazione dei planning systems Eclipse e Plato destinati all’elaborazione di piani di cura con fasci esterni di radiazioni. Va sottolineata la collaborazione prestata all’U.O. di Oncologia Radioterapica per l’introduzione nella pratica routinaria dei due sistemi di rete ( Varis ad Aviano e Lantis a Pordenone) destinati alla gestione informatizzata dei dati e dei parametri legati ai trattamenti radioterapici.

- collaborazione ai sensi del D.Lgs. 187/2000 con i Responsabili di impianti radiologici delle UU.OO. di Oncologia Radioterapica, Medicina Nucleare e Radiologia nell’ambito dei rispettivi programmi di garanzia della qualità, con particolare riguardo ai controlli di qualità.

Accanto all’effettuazione delle procedure di accettazione e delle prove di stato delle nuove apparecchiature ( sistema CT della GE PET-CT Discovery LS, Therapax DXT300 e Siemens Primus) va sottolineato che è stato implementato un sistema di controllo rapido giornaliero della dose erogata dagli acceleratori ( presso le sedi di Aviano e Pordenone) con funzionalità di analisi/controllo a distanza dei dati raccolti (solo ad Aviano): tale sistema permette di aumentare il numero di parametri controllati giornalmente riducendo nel contempo i tempi di fermo-macchina per l’esecuzione delle misure.

Con particolare riferimento al sistema web di gestione dei processi interessati al mantenimento ed estensione della certificazione ISO9000, sono stati apportati vari miglioramenti relativi alla gestione della documentazione on-line degli strumenti, all’introduzione di un sistema di “reporting” automatico e alla predisposizione per una futura integrazione con altri sistemi di gestione qualità.

- per quanto riguarda l’attività scientifica di studio e di ricerca per la programmazione e l’introduzione di nuovi protocolli clinici e per l’ottimizzazione dell’applicazione di quelli esistenti è stata effettuata la microdosimetria sulla sorgente di radiazioni dell’Intrabeam System per PBI (Partial Breast Irradiation) e sui relativi applicatori sferici utilizzati per i trattamenti: l’effettuazione di tali dosimetrie rappresentava una condizione necessaria per permettere l’ingresso nel

protocollo internazionale TARGIT che fa capo all'University College of London.

E' stato portato a termine lo studio ed è stato attivato clinicamente un sistema di dosimetria in vivo per trattamenti con fasci esterni di fotoni utilizzando rivelatori a semiconduttore (diodi), ciò che permette la verifica sperimentale della correttezza della dose erogata al paziente.

E' continuata la collaborazione con il Dipartimento di Medical Physics-Middlesex Hospital-University College London, per la messa a punto della metodica dosimetrica relativa alla quality assurance per PBI al fine di trovare una metodologia comune per sviluppare linee guida internazionali per questa metodica del tutto innovativa.

Per il 2005, oltre al mantenimento dell'attività di routine, si prevede di fornire il contributo di competenza ai seguenti progetti che afferiscono alla linea di ricerca n.5:

- attivazione clinica dei trattamenti con tecnica IMRT affrontando in particolare le problematiche di imaging, predisponendo il Planning System dedicato, verificando la corretta esecuzione delle terapie mediante pellicole, dosimetria in vivo con diversi tipi di rivelatori e con immagini portali;
- collaborazione con l'U.O. di Oncologia Radioterapica in termini di valutazioni dosimetriche e predisposizione di presidi protezionistici legati all'attivazione della nuova tecnica di brachiterapia endocavitaria con impiego di I125 per il trattamento dei gliomi di alto grado;
- contributo fisico dosimetrico a diversi progetti a valenza multidisciplinare

correlati prevalentemente al tumore della mammella, quali: studio della proliferazione cellulare indotta dalla cicatrice dopo irradiazione PBI, estensione dell'applicazione dell'Intrabeam System ad altre metodiche di radioterapia e nipple-sparing.

- sono in programma un "audit" con l'ISS per terapia IORT con elettroni e con l'ESTRO per le nuove attrezzature attivate clinicamente
- collaborazione con l'U.O. di Oncologia Radioterapica al progetto di ricerca "Studio multicentrico cooperativo finalizzato alla verifica della fattibilità della metodica di Radioterapia con intensità modulata del fascio, anche con tecnica stereotassica, con particolare enfasi alla sicurezza, adeguatezza della dose erogata ed alla ricaduta nel Servizio Sanitario Nazionale, anche attraverso interscambio e condivisione dei parametri di trattamento tra i vari centri", promosso nell'ambito dell'Associazione "Alleanza contro il cancro", approvato e finanziato dal Ministro della Salute, in collaborazione con tutti e sette gli IRCCS che operano nel campo oncologico.
- collaborazione con l'U.O. Oncologia Radioterapica al progetto di ricerca "TARGIT-A" che intende paragonare la radioterapia intraoperatoria adattata al bersaglio con la radioterapia convenzionale post-operatoria, dopo chirurgia conservativa della mammella.
- la prossima acquisizione di una apparecchiatura per Tomoterapia richiederà infine grande impegno di studio e specifica formazione

## RIEPILOGO ATTIVITÀ QUANTITATIVA 2004

### \Prestazioni

Studi dosimetrici con elaboratore su un punto: (codice STDO)	2225
Studi dosimetrici con elaboratore su scansioni TC: (codice STDX)	875
Ricostruzioni tridimensionali TC: (codice RTC)	420
Dosimetria in vivo: (codice DV)	981
	461

### Altre attività

Dosimetrie assolute su Acceleratori Lineari	
Numero totale di scansioni TC elaborate:	6064
Numero totale di campi progettati:	6885
Dosimetria assoluta 2100 per IORT:	235
Controlli dei parametri geometrici e meccanici delle apparecchiature di radioterapia	573
Controlli dei parametri dosimetrici delle apparecchiature di radioterapia	417
Accettazione sorgente radioattiva Ir192 su H.D.R.:	2
Controlli settimanali del sistema H.D.R.:	135
Controlli di qualità mensili RM	78
Gestione materiale radioattivo acquisito: comunicazioni di detenzione: bolle dal 1526 al 1861:	467
Gestione rifiuti radioattivi: fusti di rifiuti radioattivi controllati:	1200
Gestione dei dosimetri del personale ed ambientali: dosimetri gestiti	976
Controlli di qualità Intrabeam	72

### Pubblicazioni scientifiche che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

1. Roncadin M, °Arcicasa M, ^Candiani E, ^Massarut S, \*Reccanello S, \*Capra E, °Bortolus R, °Trovò MG: Intraoperative Radiation Therapy with Targit System in Early-Stage Breast Cancer: Preliminary Results. Tumori, Vol 4, N1: S90, 2004
2. Oncologia Radioterapica, \* Fisica Medica, ^Oncologia Chirurgica; Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN).

## MEDICINA NUCLEARE

### Personale clinico-scientifico

Responsabile:  
Dirigenti Medici:

dr. M. Cimitan  
dr. E. Borsatti, dr. R. Ruffo

### *ARTICOLAZIONE DELLA STRUTTURA OPERATIVA*

La struttura operativa di Medicina Nucleare è una struttura complessa afferente al Dipartimento di Terapia Radiante e Metabolica. Le attività cliniche e di ricerca della Medicina Nucleare sono finalizzate a potenziare e promuovere le tecniche di medicina nucleare nella diagnostica e terapia dei tumori, e sono strettamente integrate con le altre attività dell'area di ricerca clinico-diagnostica dell'Istituto.

La struttura è dotata di un tomografo PET/CT (GE Discovery LS), di una gamma-camera tomografica SPECT e WB a testata singola (Sophicamera DSX), di un ecografo color-power doppler (Acuson Sequoia 512)

#### *Progettualità interna dell'Unità Operativa*

1. imaging nucleare metabolico e/o recettoriale nel management dei linfomi e dei tumori AIDS correlati.
2. stadiazione pre terapia e ristadiazione delle recidive dei tumori solidi (carcinoma mammario, colon-retto, tumori testa e collo, tumori tiroidei, tumori ginecologici), del melanoma e tumori neuroendocrini.
3. valutazione della risposta al trattamento farmacologico e/o radiante delle neoplasie

#### **radioterapia con radionuclidi dei tumori**

#### *Risultati di tipo conoscitivo e/o clinico-applicativo*

### **Diagnostica medico nucleare (tabella 1)**

Nel 2004 sono state eseguite 1806 scintigrafie con radiotraccianti metabolici o recettoriali: 1176 a pazienti con diagnosi di malattia neoplastica, 88 pazienti con sospetto clinico di patologia tumorale tiroidea o mammaria; 56 pazienti con patologia funzionale-metabolica d'organo (cuore, reni, polmoni, articolazioni ecc). Inoltre sono state eseguite 189 PET-FDG, 1572 PET/CT con FDG e 73 PET/CT con 18Fluorocolina

- ***Scintigrafia con Gallio-67 nel management dei linfomi/ Uso combinato del Gallio e Tallio per la diagnosi definitiva di malignità AIDS correlata***

Nel 2004 l'uso clinico della scintigrafia Gallio-67 (<sup>67</sup>Ga) nel management dei linfomi è stato limitato dalla introduzione della PET-FDG che ha una maggior accuratezza diagnostica rispetto al Ga-67 per tutti i tipi istologici dei linfomi compresi i NHL a basso grado. Tuttavia anche nel 2004 sono stati eseguiti alcuni studi combinati Gallio-67 e Tallio 201 a pazienti con HIV per diagnosi differenziale tra malattia infettiva e linfomatosa. La positività scintigrafica con entrambi gli indicatori gallio e tallio è indicativa di malattia linfomatosa; diversamente la sola positività gallio con test tallio negativo è indicativa di infezione mentre il test tallio positivo con test gallio negativo è patognomonico di sarcoma di Kaposi.

- **Studio con Indium-111 octreotide (OCTREOSCAN) dei tumori neuroendocrini**

Anche nel 2004 sono proseguiti gli studi di imaging nucleare con analogo della somatostatina (Octreoscan) per diagnosi, stadiazione e follow-up dei tumori neuroendocrini. L'intera casistica comprende 160 studi di imaging dei recettori della somatostatina

La correlazione tra espressione dei recettori per la somatostatina e la secrezione di cromogranina A, differenziando i tumori neuroendocrini per tipo istologico e stadio di malattia, ha dimostrato che la scintigrafia con analogo della somatostatina ha una maggior sensibilità ed uguale specificità del marcatore sierico cromogranina A nel riconoscere la malattia. (*Annals of Oncology* 14: 1135-1141, 2003)

- **Mammoscintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI**

Nell'ambito della diagnostica del carcinoma mammario, viene eseguita la scintigrafia mammaria con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, radioindicatore del metabolismo cellulare (mitocondriale) al fine di escludere malignità ed evitare interventi chirurgici biotici non necessari in pazienti con displasia nodulare indeterminata alla mammografia ed ecografia.

Nella nostra casistica (289 pazienti) una scintigrafia mammaria negativa ha un Valore Predittivo Negativo per carcinoma del 93%.

- **Scintigrafia del linfonodo sentinella.**

Nel nostro centro viene eseguita la linfoscintigrafia del linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma cutaneo ad alto rischio, di spessore  $> 0.7$  mm e nelle pazienti con carcinoma mammario  $< 3.0$  cm Nel 2004 sono state eseguite 291 linfoscintigrafie per linfonodo sentinella

Complessivamente sono stati finora esaminati 901 pazienti.

- **Curieterapia metabolica**

La terapia con radioiodio I-131 rimane a tutt'oggi il trattamento di elezione del carcinoma differenziato della tiroide. Nel 2004 sono stati valutati 69 pazienti per stadiazione del carcinoma differenziato delle tiroide e 30 pazienti dopo radioiodioterapia dei residui tiroidei e/o metastasi idocaptanti

- **Tomografia PET, PET/CT dei tumori**

A partire da 23 Marzo 2004 è entrato in funzione il tomografo PET/CT. Complessivamente nel 2004 sono stati eseguiti 189 studi PET e 1645 studi PET/CT, il 68 % per per stadiazione preterapia e stadiazione di recidiva.

In particolare sono stati valutati 148 pazienti con carcinoma mammario, 145 NHL e 75 HD non HIV, 140 con carcinoma colon-retto, 89 con ca ovaio, 67 con tumori polmonari NSLCL, 54 con carcinoma della prostata, 46 pazienti HIV+, 40 con tumori gastrointestinali.

## DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

Nel 2004 sono state effettuate 6215 ecografie per valutazione di malattia neoplastica addominale e diagnosi differenziale benigno maligno delle patologie nodulari mammarie, tiroidee e collo, tessuti molli, linfonodi cavo ascellare e inguinali. Sono stati inoltre eseguiti 162 agoaspirati ecoguidati, e 54 ecografie endorettali nell'ambito della diagnostica del carcinoma prostatico e dello studio sul ruolo dell'ecografia endoscopica del carcinoma anorettale prima e dopo trattamento chirurgico e radioterapico.



Tab. 1: TOTALE PRESTAZIONI 2004 vs 2003

PRINCIPALI SCINTIGRAFIE	2003	2004
<b>Scheletro</b>		
Scintigrafia ossea/midollare (total body + SPECT+segmentaria + trifasica)	797	948 (719 WB + 60 SPECT + 141 segmentaria + 28 trifasica)
<b>Indicatori di neoplasia</b>		
Gallio-67(total body + SPET)	180	62
Octreoscan-In-111 (total body + SPET)	20	26
Tallio-201/ Tc-99m-MIBI / Tc99m-tetrafosmina/ 97 DMSA(V)		48
<b>PET</b>		
PET-FDG	315	189
PET/CT - FDG		1572
PET/CT - FColina		73
<b>Tiroide</b>		
Scintigrafia tiroidea	103	69
Ricerca focolai neoplastici tiroidei	87	103
<b>Polmone</b>		
Scintigrafia perfusoria con MAA	14	16
<b>Linfonodi</b>		
Linfoscintigrafia linfonodo sentinella	229	291
<b>Altre indagini Medico Nucleari</b>	134	54
<b>TOTALE ESAMI MEDICO NUCLEARI</b>	1986	3451
<b>TOTALI ECOGRAFIE</b>	6310	6215
<b>TOTALI PRESTAZIONI</b>	8296	9666

---

**Progettualità 2004 – 2005**

- PET, PET/CT nel management dei linfomi HIV+ e linfomi della popolazione generale: definire il ruolo della PET e PET/CT con FDG nella clinica dei linfomi HIV+ e linfomi della popolazione generale, validare l'uso della diagnostica PET/CT senza mezzo di contrasto in alternativa alla TAC con contrasto ed ad altre metodiche di diagnostica per immagine.
- PET, PET/CT e tumori solidi: PET/CT con FDG nella valutazione precoce della risposta del tumore primitivo e metastatico al trattamento chemio e/ o radioterapico, nei pazienti affetti da carcinoma mammario, carcinoma polmonare, carcinoma colon-retto, tumori gastroenterici.
- PET, PET/CT e 18F-Fluorocolina: valore diagnostico e ruolo clinico della PET/CT - 18FColina nel management del carcinoma della prostata, carcinoma bronchiolo-alveolare, tumori cerebrali.

**Progetti che caratterizzano l'attività dell'Unità Operativa**

- Miglioramento della qualità e dell'efficacia delle cure oncologiche mediante l'uso clinico della PET, PET/CT e la ridefinizione dei protocolli di diagnosi e terapia (Piano aziendale anno 2004)



## Attività del Dipartimento Senologico



**Direttore: Prof. Andrea Veronesi**

### **1) RELAZIONE SULL'ATTIVITÀ SVOLTA**

Il carcinoma mammario costituisce la prima causa di morte per tumore tra le donne in Italia ed è caratterizzato da una componente partecipativa ed emozionale forse superiori a quelle presenti in patologie anche più letali. La numerosità della patologia, la possibilità di una prevenzione efficace, le modalità terapeutiche in continua evoluzione, gli avanzamenti tecnologici e la possibilità di una chirurgia più rispettosa dell'aspetto fisico della paziente conferiscono a questa neoplasia caratteri particolari nel panorama oncologico.

La patologia neoplastica mammaria è storicamente uno dei settori in cui il CRO di Aviano ha dato i maggiori contributi professionali e scientifici, sia dal punto di vista quantitativo che da quello qualitativo. La problematica del carcinoma mammario investe virtualmente tutte le componenti dell'Istituto, sia precliniche che cliniche, e costituisce un modello potenziale di integrazione multidisciplinare.

Sulla base di queste ed altre considerazioni è stato costituito nel 2004 un Dipartimento Senologico con le caratteristiche e finalità del Dipartimento orizzontale, cioè dell'aggregazione di operatori di strutture appartenenti a diversi Dipartimenti verticali con funzioni di coordinamento ed integrazione sotto il profilo tecnico-funzionale ed operativo.

Alle attività del Dipartimento partecipa personale appartenente alle Strutture Operative implicate nelle diverse fasi diagnostico-terapeutiche del carcinoma mammario, e cioè: Struttura Complessa Oncologia Medica C; Struttura Semplice Terapie precauzionali; Struttura Complessa Oncologia Chirurgica; Struttura Semplice Terapie chirurgiche innovative e ricostruttive del carcinoma mammario;

Struttura Semplice Radioterapia dei tumori del sistema nervoso e della mammella; Struttura Complessa di Anatomia Patologica; Struttura Complessa di Medicina Nucleare; Struttura Semplice Diagnostica istocitopatologica e citologia di screening; Struttura Semplice Diagnostica strumentale senologica e procedure interventive correlate; Struttura Complessa Oncologia Sperimentale 1. Alle attività partecipa altresì Personale assegnato alla Direzione Sanitaria.

I primi atti formali concernenti il Dipartimento senologico sono stati la costituzione del Consiglio di Dipartimento, comprendente i Responsabili delle Strutture Operative sopra elencate e la Presidente dell'Associazione Nazionale Donne Operate al Seno, Sezione di Pordenone, la nomina del Direttore del Dipartimento e l'approvazione del Regolamento.

Operativamente, l'attività del Dipartimento si è svolta secondo tre linee principali affidate ad altrettanti Gruppi di Lavoro:

1) Gruppo Percorsi (Responsabile IP Maria Teresa Candido). Finalità del gruppo è quella di semplificare ed omogeneizzare le procedure di accesso delle pazienti ed i successivi percorsi, evitando complicazioni e disagi sempre possibili in un'organizzazione complessa sia per numerosità che per tipologia delle pazienti. Il Gruppo si è incontrato informalmente diverse volte, concordando un programma di interventi successivamente messi in opera. Le pazienti di nuova diagnosi vengono accolte in una postazione infermieristica dedicata da due Infermiere che le seguono nel loro iter diagnostico-terapeutico cercando di semplificare al massimo le procedure e di ridurre i tempi di attesa. In questo contesto, un Medico Borsista cura la

problematica dei rapporti con i Medici di Medicina Generale.

- 2) Gruppo Interazioni (Responsabile Dr. Ezio Candiani). Finalità del Gruppo è quella di rendere sempre più scorrevoli i rapporti tra gli Specialisti di diverse aree impegnati nelle problematiche del carcinoma mammario. Lo strumento individuato è quello di incontri collegiali settimanali che si tengono il Lunedì dalle 8 alle 9 e in cui vengono discussi nelle loro problematiche diagnostico-terapeutiche i casi recentemente operati di cui è pervenuto il referto istologico. Tali incontri, che si sono svolti con regolarità dal 23 Agosto 2004, vedono una buona affluenza e danno origine a discussioni utili e costruttive.
- 3) Gruppo Attività Scientifica (Responsabili Dr.ssa Diana Crivellari). L'attività del Gruppo è finalizzata a coinvolgere i ricercatori delle diverse aree diagnostico-terapeutiche negli studi in corso sia in termini di risultati che di progettualità, tramite incontri bimensili a tema che si svolgono con regolarità..

Nel corso del 2005 si intende rafforzare questa attività tramite i seguenti interventi:

- a) prosecuzione delle riunioni settimanali di discussione dei casi clinici di carcinoma mammario operati in Oncologia Chirurgica;
- b) prosecuzione delle riunioni bimestrali di aggiornamento sugli studi in atto nei diversi settori diagnostici terapeutici;
- c) prosecuzione delle attività volte al miglioramento dell'accoglienza della paziente con carcinoma mammario con identificazione di spazi e personale dedicati;
- d) interazione con associazioni di volontariato (con particolare riferimento all'ANDOS) attive nel campo del carcinoma mammario e organizzazione di eventi rivolti agli aderenti a tali organizzazioni;
- e) attivazione delle procedure per la produzione di materiale audiovisivo volto alla spiegazione delle problematiche e alla presentazione dell'attività del C.R.O.

## GRUPPO SARCOMI

### Personale clinico-scientifico partecipante

U.O. Oncologia Chirurgica:	prof. C. Rossi, dr. G. Bertola
U.O. Oncologia Radioterapica:	dr. I. Abu Rumeileh, dr. G. Boz, dr. A. De Paoli, dr. R. Innocente, dr. M. Mascarin,
U.O. Oncologia Medica:	dr.ssa A. Buonadonna, dr. S. Frustaci, dr.ssa S. Scalone, dr.ssa N. La Mura
U.O. Anatomia Patologica:	prof. A. Carbone, dr. V. Canzonieri
U.O. Oncologia Sperimentale 2:	prof. A. Colombatti, prof. R. Perris
U.O. Radiologia:	prof. S. Morassut, dr. L. Balestreri, dr. A. Morra
Gruppo di Farmacologia Sperimentale e Clinica:	dr. G. Toffoli

### Attività clinica

Il gruppo è caratterizzato da un'attività clinica integrata, ormai consolidata mediante l'ambulatorio interdisciplinare a cui partecipano i diversi specialisti interessati che collaborano all'attività routinaria (prime visite, follow-up, consulenze esterne ed interne). Costante inoltre si è mantenuta la presenza di pazienti ricoverati nelle tre Divisioni Cliniche (Chirurgica, Medica, Radioterapica) per stadiazione, trattamento primario e approcci terapeutici innovativi, soprattutto per quanto riguarda il trattamento conservativo dei sarcomi delle parti molli, il trattamento combinato chemio-radioterapico con intensificazione di dose nei pazienti con sarcomi di Ewing ad alto rischio ed il trattamento dei pazienti con malattie in fase metastatica.

I dati relativi alla casistica di nuovi casi per il 2004 sono in linea con quelli degli anni precedenti. I sarcomi delle parti molli, suddivisi nelle loro tipiche sedi rappresentano la vasta maggioranza e di questi i sarcomi delle estremità, del retroperitoneo ed i GIST rappresentano i gruppi più consistenti e di maggior interesse clinico-scientifico.

I sarcomi delle estremità rappresentano sempre il gruppo di sarcomi di maggior interesse dato il consistente numero di casi che si osserva per anno e data la prosecuzione dello studio nazionale randomizzato di chemioterapia neoadiuvante di cui la coordinazione della chemioterapia ha sede in Istituto.

I sarcomi del retroperitoneo costituiscono una interessante area di ricerca clinica dove il nostro gruppo ha sviluppato un approccio terapeutico innovativo con radioterapia preoperatoria e intra-operatoria. E' attualmente in corso un nuovo studio collaborativo nazionale all'interno dell'Italian Sarcoma Group che prevede una intensificazione del trattamento preoperatorio con la combinazione radiochemioterapica.

I GIST, con le nuove possibilità di diagnosi e terapia introdotte in clinica negli ultimi anni, hanno trovato una collocazione del tutto nuova con possibilità terapeutiche entusiasmanti date dalla nuova molecola imatinib mesilato che con la sua selettività specifica per questa neoplasia ha permesso di indurre benefici clinici in oltre l'ottanta per cento dei pazienti in stadio avanzato. Ulteriori farmaci sono entrati in sperimentazione anche al CRO nell'ambito di studi multicentrici internazionali. Fra questi il farmaco SU011248, in fase di registrazione a livello nord-americano, sembra poter essere una interessante alternativa di seconda linea nei pazienti protrattati con imatinib.

Per quanto attiene alle altre neoplasie mesenchimali fra cui gli osteosarcomi, i sarcomi a piccole cellule tipo Ewing, dell'utero e gli altri viscerali, sono proseguiti i trattamenti multidisciplinari coordinati all'interno di studi prospettici nazionali ed internazionali.



Nel corso del 2004 si sono potenziate le collaborazioni con gli Ospedali regionali ed extra-regionali che collaborano al trattamento multidisciplinare di questa patologia o che inviano per il trattamento complessivo il paziente alla nostra Struttura. In particolare, si è stretto un rapporto privilegiato con la Unità Operativa di Ortopedia dell'Ospedale Civile di Gorizia, nella persona del dott. Franco Gherlinzoni, già consulente per anni presso il nostro Centro.

L'integrazione clinica fra le diverse competenze si è quindi ampliata a livello regionale e interregionale, ma l'unicità della visione strategica finalizzata a questo tipo di patologia non ne ha sofferto ed anzi si è mantenuto un ottimo livello di prestazioni fornite al paziente.

#### **Attività scientifica**

Il gruppo ormai da anni svolge una importante attività scientifica che si può riassumere in quattro principali linee: ricerca di base, riunioni periodiche interdisciplinari, partecipazioni a congressi come relatori, pubblicazioni.

Ricerca di base: La Divisione di Oncologia Sperimentale 2, con progetti specifici nell'ambito delle linee di ricerca 2 e 5 dell'Istituto, partecipa all'attività del Gruppo studiando le molecole ed i sistemi regolatori dei fenomeni proliferativi, di invasione e metastasi, e neoangiogenetici, con particolare riferimento ai sistemi della matrice extracellulare e dei fattori di crescita, ed alle loro interazioni a livello delle vie di trasduzione del segnale. In particolare, gli studi vengono condotti, per quanto attiene al modello sperimentale ex vivo, su una serie progressiva di campioni chirurgici che raccoglie la casistica osservata dall'Istituto a partire dal giugno 1996, e su linee cellulari in coltura derivate dagli stessi campioni. L'obiettivo di ricaduta clinica è l'individuazione di marcatori tumore-specifici e di marcatori molecolari del comportamento biologico tumorale. Ad oggi sono disponibili più di 20 linee stabilizzate dai nostri campioni di diverso istotipo. Alcune linee rispondono a stimoli di fattori di crescita (ad esempio insulina) con spiccata attivazione delle funzioni migratorie. Ci si sta focalizzando sulla caratterizzazione di linee ottenute da

istiocitomi maligni e sulle basi molecolari e funzionali del loro comportamento in vitro.

Partecipazione a congressi: L'importanza dell'attività clinica e scientifica del CRO di Aviano nell'ambito della patologia dei sarcomi delle parti molli è ben conosciuta a livello nazionale ed internazionale. I partecipanti a questo gruppo hanno da anni intrattenuto importanti rapporti con centri italiani, nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group, e nordamericani di riferimento per il trattamento di questa patologia (MD Anderson Cancer Center, Houston; Massachusetts General Hospital, Boston; Memorial Sloan Kettering, New York) partecipando attivamente alle iniziative scientifiche degli stessi e venendo frequentemente chiamati a convegni nazionali ed internazionali per presentare le esperienze e le casistiche del CRO di Aviano.

Sempre più attiva è la presenza dei ricercatori del C.R.O. a livello della Connective Tissue Oncology Society, società internazionale di recente costituzione che coinvolge clinici e ricercatori interessati alla patologia dei sarcomi. Alla riunione annuale tenutasi quest'anno ad Amsterdam sono stati presentati anche dati preclinici ottenuti su linee cellulari umane stabilizzate presso il nostro Istituto. In ambito nazionale, la partecipazione all'Italian Sarcoma Group è sempre molto attiva ed anche quest'anno alla riunione di Capri sono stati presentati oralmente dati originali nati nell'ambito dell'attività clinico-scientifica del gruppo stesso. Fra questi, ricordiamo il progetto di studio sull'integrazione, radio-chirurgica per i sarcomi retroperitoneali, la possibile integrazione radio-chemioterapica pre-operatoria nelle forme localizzate degli arti e tronco, il confronto fra le implicazioni prognostiche dell'istotipo schwannoma maligno nell'età adulta ed in quella pediatrica, e l'aggiornamento del follow-up dello studio di chemioterapia adiuvante nelle forme localizzate degli arti.

Produzione scientifica: L'attività scientifica del gruppo sarcomi nell'arco del 2004 è proseguita con costante impegno sulle tematiche ormai caratteristiche del gruppo stesso e che hanno anche prodotto dati di notevole importanza dal punto di vista scientifico a livello internazionale.

**Pubblicazioni che hanno caratterizzato l'attività del Gruppo**

De Paoli A, Boz G, Innocente R, Mascarin M, Bertola G, Massarut S, Gherlinzoni F, Buonadonna A, Frustaci S: Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcomas in Young Patients. Tumori, Vol.3,N.3:S76-S80,2004.

De Paoli A, Boz G, Innocente R, Sartor G, Trovò MG: The role of Radiation Therapy for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. Tumori, Vol 4, N1: S43-S44, 2004

De Paoli A, Boz G, Innocente R, Sartor G, Trovò MG: Il ruolo della Radioterapia nel trattamento dei Sarcomi delle Parti Molli del Retroperitoneo. Volume Educazionale di Radioterapia. AIRO Torino 2004 pp 206-212, 2004.

J. Verweij, P.G. Casali, J. Zalcberg, A. LeCesne, P. Reichardt, J.Y. Blay, R. Issels, A. van Oosterom, P.C. Hogendoorn, M. van Glabbeke, R. Bertulli, L. Judson, S. Frustaci among the Study Investigators.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 364: 1127-1134, 2004.

Bearz,A., Rupolo,M, Canzonieri,V., Balestreri,L, La Mura,N., Berretta,M, Colussi,A.M., Frustaci,S. Lymphangiomiomatosis: a case reportt and review of the literature., Tumori 90., 528- 531, 2004.

## GRUPPO NEOPLASIE GASTROINTESTINALI

### Personale clinico-scientifico partecipante

U.O. Oncologia Chirurgica:	prof. C. Rossi, dr. R. Sigon
U.O. Oncologia Radioterapica:	dr. G. Boz, dr. A. De Paoli, dr. R. Innocente
U.O. Oncologia Medica:	dr.ssa A. Buonadonna, dr. S. Frustaci
U.O. Gastroenterologia:	dr. R. Cannizzaro, dr.ssa M. Fornasarig, dr. T. Lacchin
U.O. Anatomia Patologica:	prof. A. Carbone, dr. V. Canzonieri
U.O. Oncologia Sperimentale 1:	prof. M. Boiocchi, dr. R. Dolcetti, dr. G. Toffoli, dr.ssa A. Viel
U.O. Medicina Nucleare:	dr. E. Borsatti, dr. M. Cimitan
U.O. Radiologia:	dr. L. Balestreri, prof. S. Morassut, dr. A. Morra

Il Gruppo Neoplasie Gastrointestinali nel corso del 2004 ha continuato ad occuparsi in senso multidisciplinare delle problematiche clinico-scientifiche inerenti le patologie neoplastiche dell'apparato digerente. E' continuata settimanalmente, il martedì, presso la sala riunioni del IV piano, la discussione collegiale dei casi clinici e la valutazione dei pazienti, che sono stati poi arruolati nei protocolli clinici e di ricerca innovativi sia di terapia che di follow-up, che ha coinvolto tutti i membri del gruppo ed è proseguita settimanalmente l'attività dell'ambulatorio multidisciplinare per le neoplasie dell'apparato digerente. In queste occasioni sono stati discussi i protocolli che coinvolgono i membri del Comitato. Sia le patologie oncologiche gastroenteriche più frequenti (tumore gastrico e colon-retto) che le più rare del tratto gastroenterico (tumore del pancreas e vie biliari, epatocarcinoma, tumore dell'ano, tumori neuroendocrini) sono state oggetto di progetti di ricerca multidisciplinare. Nell'ambito dei tumori dell'apparato digerente l'Istituto ha un ruolo di primo piano in particolare nelle patologie rare come si può rilevare

sia dall'afferenza specie extraregionale che dal coinvolgimento in protocolli di ricerca nell'ambito di gruppi multicentrici. E' proseguito il programma di studio sull'impiego della radioterapia intraoperatoria (IORT) nel trattamento dei tumori del retto, dello stomaco e nei tumori del pancreas (progetto di ricerca in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma), come pure l'approccio multidisciplinare con chemioradioterapia preoperatoria nei tumori del retto. E' tutt'ora in corso lo studio su alcuni fattori biologici potenzialmente predittivi nei pazienti con cancro del retto candidati a trattamento chemioradioterapico preoperatorio. E' continuato il reclutamento dei pazienti con cancro del retto distale trattati con radio/chemioterapia pre-operatoria e candidati ad intervento chirurgico conservativo (exeresi trans-ale) Prosegue l'accrual di pazienti in studi internazionali di fase III sulla chemioterapia sia adiuvante che metastatica nella patologia gastrica e colica. Proseguono gli studi sia sulla

familiarità dei tumori digestivi che su diagnosi e terapia dei danni gastrointestinali ed epatici da chemio e radioterapia. Si concluso il progetto finalizzato del Ministero della Sanità: Tumori Neuroendocrini dell'apparato digerente: Caratterizzazione clinico-patologica, molecolare ed ottimizzazione terapeutica. Il programma ha identificato le alterazioni genetiche responsabili dell'induzione e progressione dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente (TNE) e ha chiarito il significato biologico dei meccanismi di regolazione sia inibitoria che stimolatoria della proliferazione delle cellule tumorali. Inoltre sono stati definiti l'applicazione

clinica dei fattori prognostici sia patologici che genetici e la valutazione dei parametri clinici e strumentali nella valutazione dei pazienti con TNE. Infine è stato definito l'atteggiamento terapeutico sia nei pazienti con neoplasie a prognosi migliore che nei pazienti con neoplasie più aggressive. I componenti del gruppo hanno partecipato come relatori a convegni che hanno riguardato i vari aspetti della diagnostica e del trattamento delle neoplasie digestive con l'evidenza di un approccio multidisciplinare integrato. Infine, sono state riportate 10 comunicazioni a convegni sia internazionali che nazionali e 6 lavori sono in stampa.

## GRUPPO DI DIAGNOSTICA PREVENTIVA E COUNSELLING GENETICO

### Personale clinico-scientifico partecipante

- |   |   |
|---|---|
| 1) Coordinatore del programma               | prof. M. Boiocchi   |
| 2) Responsabile analisi genetico-molecolari | dr.ssa A. Viel  |
| 3) Responsabili Consulenza Genetica         | dr R. Dolcetti, dr.ssa M. Fornasarig  |
| 4) Referenti Clinici Principali             | dr. Cimitan, dr. F Coran, dr.ssa C. De Giacomi, prof. S. Morassut, prof. A. Veronesi, dr.ssa MC. Visentin |

Il Gruppo di Diagnostica preventiva e Counselling genetico è un gruppo multidisciplinare coinvolgente varie U.O. che si occupa della predisposizione genetica allo sviluppo dei tumori.

I fattori genetici sono responsabili dello sviluppo di neoplasie in famiglie caratterizzate da aggregazione di numerosi casi, con insorgenza precoce ed elevata incidenza di tumori multipli. Si parla comunemente di "tumori ereditari" (1-10 % dei casi) riferendosi a sindromi/condizioni in cui la trasmissione della predisposizione genetica per cancro in una o più sedi è di tipo mendeliano semplice, autosomica, per lo più dominante, e causata da mutazioni in specifici geni, molti dei quali noti. La valutazione del rischio oncologico di un individuo sulla base della sua storia clinica personale e familiare rappresenta uno strumento molto importante in termini di prevenzione oncologica, poiché l'identificazione dei soggetti *carrier* mediante i test genetici consente una corretta valutazione del rischio individuale di ammalarsi di tumore e, conseguentemente, l'applicazione di appropriate ed efficaci misure preventive, di diagnosi precoce e di follow up a gruppi selezionati di individui.

Il Gruppo, costituitosi al CRO nel 1996, è impegnato in ricerche a valenza traslazionale e mira allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e prognostici e alla messa a punto di strategie di intervento, soprattutto a livello

di prevenzione, in grado di ridurre incidenza, morbilità e mortalità di alcune neoplasie. La sua attività si è consolidata e potenziata nel corso degli anni e avviene attraverso 3 fasi principali: *a) Il reclutamento dei pazienti e il counselling genetico*: l'approfondimento della storia clinica individuale e familiare e la ricostruzione dell'albero genealogico, seguita dalla verifica dei dati riferiti dai pazienti, consente di differenziare le forme sporadiche da quelle familiari e ereditarie. In questa fase inizia anche l'offerta di informazioni e supporto a pazienti e familiari. *b) La identificazione degli individui portatori di mutazioni predisponenti, mediante i test genetici*: Il test genetico viene proposto, previa informazione accurata sul significato, vantaggi e svantaggi. Il paziente dà il suo assenso al prelievo di sangue e all'esecuzione del test mediante la firma di un consenso informato. Se il test genetico è positivo, sempre previo consenso, viene esteso ad altri membri della famiglia, sia affetti che sani. *c) L'attuazione di misure di prevenzione, di diagnosi precoce e di follow-up*: I portatori della mutazione seguono una stretta sorveglianza mirante principalmente alla diagnosi precoce. Nel caso in cui il test genetico dia un risultato negativo (mutazione non identificata nella famiglia) o il paziente/familiare a rischio decidano di non sottoporsi al test, vengono comunque caldamente consigliate tutte le possibili misure preventive e di diagnosi precoce esistenti per le neoplasie che ricorrono in famiglia.

Sebbene la valenza diagnostica di alcuni test genetici sia oggi pienamente riconosciuta in oncologia, queste procedure vengono realizzate nell'ambito della ricerca e vengono condotte in accordo con le raccomandazioni diffuse da vari organi nazionali e internazionali. Tali attività sono state approvate dalle Direzioni Scientifica e Sanitaria del CRO e sono conformi ai requisiti richiesti dal Comitato Etico dell'Istituto. Esse si inseriscono inoltre in progetti più ampi coordinati a livello nazionale tra i quali "Progetto Nazionale per la Standardizzazione ed Assicurazione di qualità dei test genetici", "Modelli gestionali per le malattie neoplastiche eredo-famigliari" "Studio del genoma e del proteoma nei tumori eredofamiliari della mammella ed ovaio".

Nell'ambito di questi progetti il personale del Laboratorio di Genetica dei tumori ereditari dell'OS1 provvede alla attuazione dei test genetici, mentre il Counselling genetico multidisciplinare è gestito congiuntamente dal personale dei Dipartimenti di Ricerca pre-clinica ed epidemiologica e di Oncologia Medica. Sono coinvolti inoltre numerosi clinici che, attraverso la costituzione di un network all'interno del CRO, contribuiscono alla continua individuazione e segnalazione dei casi, nonché alla gestione clinica dei pazienti e dei familiari a rischio. Negli ultimi anni si è osservato inoltre un notevole incremento di pazienti che, pur non essendo in trattamento al CRO, contattano spontaneamente il Gruppo, in quanto consapevoli della ereditarietà in famiglia e informati altrove circa la possibilità di effettuare counselling, test genetico e follow-up/sorveglianza presso il nostro Istituto. Al Laboratorio dell'OS1 giungono anche campioni di sangue o DNA di pazienti e familiari reclutati in altri centri italiani (circa un terzo del totale), in particolare Università di Padova, Trieste e Udine e gli Ospedali/ASL di Castelfranco, Mestre, Trento e Treviso, dimostrando come il nostro laboratorio sia riconosciuto come centro di riferimento per i test genetici oncologici nell'area del Triveneto.

Nel corso del 2004 il Gruppo di Diagnostica Predittiva e Counselling genetico ha lavorato soprattutto sulle neoplasie ereditarie del colon-retto, endometrio, mammella e ovaio, ma l'attività è rivolta anche ad altri tumori. Particolare sforzo è stato compiuto

nell'organizzazione e potenziamento dell'attività di Consulenza Genetica, che da quest'anno si avvale anche della collaborazione di un Genetista Medico, in modo da aumentare il reclutamento, migliorare le interazioni con i pazienti e familiari e ottimizzare la raccolta e gestione informatizzata dei dati con un software dedicato. E' proseguito infatti l'inserimento di dati relativi a pazienti e famiglie nel database Progeny, che consente di visualizzare rapidamente albero genealogico, dati clinici e genetici dei singoli soggetti o di gruppi di individui selezionati per varie caratteristiche. Nel 2004 è stato possibile reclutare 156 nuovi individui e alla fine dell'anno la casistica globale di famiglie non relate sottoposte a test genetici ammontava a più di 600 casi, consentendo di creare parallelamente una banca biologica (sangue, tessuti e acidi nucleici) di notevoli proporzioni. La diagnosi molecolare di suscettibilità genetica è stata attuata principalmente mediante Sequenziamento diretto e DHPLC per la ricerca di mutazioni puntiformi, di MLPA e Long-Range PCR per la ricerca e caratterizzazione di grossi riarrangiamenti. Per alcune di queste metodiche si sta procedendo alla messa a punto di protocolli automatizzati.

*Neoplasie del colonretto e endometrio:* Le neoplasie ereditarie del colon retto sono costituite principalmente dalla FAP (Familial Adenomatous Polyposis) e dalla HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) che rappresentano circa l'1% e il 3-5% dei casi, rispettivamente. Nella FAP la storia familiare e l'esame endoscopico consentono già in partenza una diagnosi accurata e la valutazione dell'alterazione molecolare serve per meglio definire la malattia, ma soprattutto è importante come strumento per fare diagnosi di portatore nei familiari prima della comparsa della sintomatologia. Nella HNPCC invece, un'accurata definizione molecolare, ottenibile con lo studio delle caratteristiche genetiche del tumore e dell'individuo, è attualmente indispensabile per il corretto inquadramento clinico del paziente.

Rientrano nel programma i pazienti con diagnosi di FAP e FAP attenuata (AFAP), i pazienti con cancro coloretale o un tumore dello spettro HNPCC (endometrio, piccolo intestino, urotelio) e appartenenti a famiglie HNPCC o sospette HNPCC ed i pazienti affetti

da neoplasie HNPCC sporadiche in età precoce e/o multiple. Le caratteristiche clinicopatologiche maggiormente suggestive di una eziologia HNPCC-relata da considerare per la selezione dei pazienti eleggibili sono la localizzazione prossimale e l'istotipo mucinoso del tumore del colon-retto. Il test genetico consiste principalmente nell'analisi dei gene *APC* e *MYH* (nella FAP e AFAP) e dei geni "mismatch repair (*MMR*)" *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* (nella HNPCC e HNPCC-relate). Dove possibile il test viene effettuato in parallelo alla analisi della instabilità dei microsatelliti (MSI) del tumore, che fornisce ulteriori indicazioni circa il possibile coinvolgimento di un gene *MMR*.

Nel Laboratorio della OS1 sono state finora indagate 91 famiglie con FAP o AFAP e le mutazioni *APC* e *MYH* predisponenti sono state caratterizzate in 39 e 5 di esse, rispettivamente. La casistica dei pazienti HNPCC comprende 223 pazienti/famiglie, di cui 57 con mutazione in un gene *MMR* (33 *MSH2*, 20 *MLH1*, 3 *MSH6*, 1 *PMS2*). La maggior parte delle mutazioni patogenetiche sono puntiformi e causano la produzione di proteine tronche o accorciate, ma ben 13 mutazioni (23%) sono invece riconducibili ad ampie delezioni intrageniche o di tutto il gene. Sono state valutate alcune varianti molecolari *MLH1* e *MSH2* missenso o silenti di incerto significato identificate nella casistica, e alcuni "criteri di patogenicità" sembrerebbero confermare un ruolo nella predisposizione genetica al cancro coloretale per almeno una di esse. Dove possibile, la ricerca della mutazione germinale *APC*, *MYH* e *MMR* identificata è stata estesa anche ad altri familiari. Su 218 soggetti testati, la presenza della mutazione predisponente è stata esclusa in circa il 60% di essi ed accertata nei rimanenti, alcuni dei quali già affetti da tumore e/o poliposi e altri sani ma a forte rischio genetico di sviluppare neoplasie.

Più della metà dei pazienti e familiari indagati dal punto di vista genetico sono stati reclutati dalla Gastroenterologia del CRO, e pertanto regolarmente inseriti in un percorso diagnostico comprendente la Consulenza genetica e seguito da sorveglianza/follow-up. Nelle poliposi *APC*-relate si prevede l'esecuzione della colonscopia o rettosigmoidoscopia con cadenza annuale a partire dagli 11 anni. Qualora vengano diagnosticati polipi è necessario un intervento

chirurgico di colectomia totale a cui deve seguire rettoscopia semestrale in caso di conservazione del retto. Sono raccomandate inoltre: visita del fondo oculare, ortopantomografia mandibolare, esame clinico tiroide, gastroduodenoscopia, ecografia o RMN addominale. Meno note sono invece le procedure ottimali da adottare nella sorveglianza e follow-up delle poliposi *MYH*-relate, trattandosi di una condizione genetica identificata solo recentemente. Si procede quindi con estrema cautela e con protocolli personalizzati. In caso di mutazione *MMR* il follow up prevede colonscopia con cadenza biennale (più frequente in caso di riscontro di polipi adenomatosi) ed esami ginecologici (visita ginecologica, ecografia, biopsia endometriale) ad intervalli di 1-2 anni.

#### *Neoplasie della mammella e dell'ovaio*

Nel programma multidisciplinare inerente i tumori della mammella e dell'ovaio a base ereditaria, sono state finora individuate al CRO più di 200 pazienti con dati anamnestici indicativi di predisposizione ereditaria e quindi eleggibili al test genetico *BRCA1* e *BRCA2*, i principali geni di predisposizione oggi noti per questi tumori. Nell'ambito del nuovo Dipartimento Senologico istituito recentemente al CRO, nell'ultimo periodo si è migliorato e regolamentato l'accesso delle pazienti alle varie fasi diagnostico-terapeutiche, in modo da includere sistematicamente, nell'ambito della valutazione postchirurgica, anche l'indicazione al counselling genetico e/o al supporto psicologico. Questo iter sta portando progressivamente ad un notevole incremento dell'attività diagnostica genetica e di ricerca in questo settore dell'oncologia.

Sono stati indagati in totale 295 probandi (di cui 232 reclutati al CRO e 63 in altri Centri) affetti da tumore mammario mono- o bilaterale, da tumore dell'ovaio o entrambi, di età compresa nel range 21-82 anni, di sesso femminile (281) o maschile (14). L'analisi mutazionale è stata completata in 273 famiglie, portando alla individuazione del difetto genetico predisponente in 76 di esse (28%) di cui 36 *BRCA1* e 40 *BRCA2*. Sei mutazioni *BRCA1* sono costituite da ampie delezioni o duplicazioni intrageniche ed è in corso la caratterizzazione di questi casi a livello di sequenza genomica per identificare esattamente il breakpoint e il processo molecolare che ha originato questi

riarrangiamenti. Tredici mutazioni *BRCA1/2* sono ricorrenti in più famiglie (da 2 a 6 volte) apparentemente non relate. Due di queste mutazioni (*BRCA1 C39Y* e *BRCA2 IVS16(-2)A>G*) sono attualmente oggetto di approfondimenti, in quanto riscontrabili solo in famiglie originarie del Nord-Est Italia e attribuibili a effetto fondatore.

Dopo la consulenza post-test, il test genetico è stato esteso ad altri 113 membri familiari, riscontrando la anomalia genetica in 63. La maggior parte dei *carrier* affetti o sani sono attualmente inseriti in protocolli di sorveglianza clinico-strumentale, opportunamente modulati in funzione della storia familiare e del risultato del test genetico, portando alla diagnosi presintomatica di tumore mammario o ovarico in un piccolo numero di casi. Particolarmente efficace si è dimostrata a questo riguardo la RMN, con un protocollo di screening di donne a rischio eredofamiliare promosso e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Poiché è necessario chiarire ulteriormente le caratteristiche clinicopatologiche dei tumori associati a mutazioni *BRCA1* e *BRCA2*, le correlazioni genotipo/fenotipo e i migliori protocolli di screening e di intervento, tutte le attività in atto presso il CRO rientrano nel programma di ricerca corrente di Istituto e si connettono a progetti più ampi con lo scopo di creare una rete a livello nazionale per la condivisione di dati genetici, patologici e clinici.

Al CRO nell'ambito della consulenza genetica, si è cercato di focalizzare l'attenzione sulle possibili correlazioni tra insorgenza di carcinoma mammario e assunzione di composti estroprogestinici in famiglie con mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, sulle diversità genetiche riscontrate nei tumori mammari bilaterali ad insorgenza sincrona rispetto a quelli ad insorgenza metacrona e sui potenziali fattori di predisposizione alla insorgenza del tumore mammario maschile. Inoltre il Gruppo ha partecipato a studi collaborativi nazionali per comparare una serie di modelli di stima del rischio di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2*, dimostrando la maggior accuratezza dei modelli mendeliani rispetto a quelli empirici, e per definire la penetranza delle mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* nella casistica italiana.

#### *Altri tumori:*

Il programma del Gruppo include anche consulenza e test genetici per altri tumori meno frequenti, inserendoli sempre in percorsi gestionali integrati a livello clinico e quindi in collaborazione con vari medici dell'Istituto. Nel corso degli ultimi anni si è lavorato sui seguenti tumori, individuando in alcuni casi la mutazione genetica predisponente: 1) *Carcinoma midollare della tiroide* (MTC) sporadico giovanile o in individui affetti da FMTC, MEN2A e MEN2B, sindromi associate a mutazioni germinali dell'oncogene *RET*, che conferiscono una probabilità vicina al 100% di sviluppare MTC nel corso della vita. 2) *Melanoma familiare* che si presenta con aggregazione familiare di pazienti affetti da melanoma e può essere imputabile a mutazioni costituzionali del gene *CDKN2A/p16* (20%). 3) *Tumori neuroendocrini gastrointestinali* rari (carcinoidi, insulinomi, gastrinomi e VIPomi) che possono essere associati alla MEN1 (5-25% a seconda del tipo), sindrome caratterizzata principalmente da tumori benigni e maligni di paratiroidi e ipofisi, e attribuibile a mutazioni costituzionali del gene *MEN1*. 4) *Lifraumeni*, sindrome di predisposizione a vari tumori in giovane età (sarcomi, mammella, cervello, leucemie/linfomi e altri tumori) e causata principalmente da mutazioni del gene *p53*.

Il potenziamento di questo settore applicativo mira alla creazione di percorsi diagnostico-terapeutici innovativi. Nel 2004 il Ministero della Salute in accordo con le Regioni (Conferenza Stato-Regioni) ha emanato un nuovo documento di "Linee Guida per le attività di Genetica medica" in cui sono indicate le procedure ottimali per l'esecuzione della Consulenza e dei test genetici. A livello regionale, stiamo partecipando a un gruppo di Coordinamento per i Servizi di Genetica del FVG, con lo scopo di promuovere l'applicazione di queste linee guida e l'istituzione di una rete regionale dei servizi di Genetica, quindi garantire l'offerta di una genetica di qualità.

Il Gruppo di Diagnostica Preventiva e Counselling genetico per il 2005 e anni seguenti ha l'obiettivo di migliorare e potenziare l'attività, con lo sviluppo di un "modello gestionale" completo ed efficiente basato sulla cooperazione di molte figure professionali, in grado di affrontare le diverse



problematiche biologiche e cliniche in tema di tumori ereditari. In questo senso un Istituto come il CRO, dove è possibile la stretta interazione tra diversi specialisti nel settore genetico e oncologico, rappresenta la sede ideale per sviluppare una “Family Cancer

Clinic”. Per raggiungere più efficacemente questo obiettivo sarà necessario implementare notevolmente la ricerca traslazionale associata e integrarla con ricerche di base *in vitro*.

## GRUPPO NEOPLASIE ORL

### Personale clinico-scientifico partecipante

S.O. Oncologia Medica A:	dr. G. Di Gennaro, dr.ssa E. Vaccher, prof. U. Tirelli,
S.O. Oncologia Radioterapica:	dr. G. Franchin, dr. C. Gobitti, dr. E. Minatel
S.O. Otorinolaringoiatria, A.O. Pordenone:	dr. L. Barzan, dr. G. Grando, dr. D. Politi, dr.ssa G. Savignano, dr. O. Zarcone
S.O. Epidemiologia:	dr. R. Talamini

La collaborazione multidisciplinare esistente da molti anni tra la divisione ORL dell'Ospedale Civile di Pordenone e le divisioni del CRO coinvolte nella patologia oncologica ORL, si è concretizzata nel 1993-94 nell'attivazione di un nuovo Comitato ORL. L'attività del gruppo il cui board è costituito dalla divisione ORL, dalla divisione di Oncologia Radioterapica, dalla divisione di Oncologia Medica A e dal Servizio di Epidemiologia, è aperta a tutti i contributi delle varie specialità dell'istituto, dall'epidemiologia, alla ricerca clinica, alla ricerca di base. Gli obiettivi principali del board ORL sono il consolidamento e l'attivazione dell'attività multidisciplinare sia in ambito intra che extra istituzionale, la stesura di linee guida standardizzate di diagnosi e terapia, l'attivazione e lo sviluppo di studi clinici controllati ed infine l'attivazione ed il coordinamento della ricerca clinica.

L'attività clinica si svolge sia in ambulatori multidisciplinari comuni, sia nelle singole unità afferenti, secondo linee guida di diagnosi e terapia standardizzate. Queste ultime, raccolte in un manuale tascabile, vengono pianificate e sottoposte a revisione semestrale all'interno dello stesso Comitato.

La riorganizzazione del Comitato ORL e l'identificazione dell'istituto quale sede centrale non solo progettuale ma anche operativa del comitato stesso, si è tradotta in un progressivo aumento dell'attività clinica, che nel corso del 2004 si è stabilizzata su un

totale di 1277 visite, di cui 250 sono prime visite/consulti.

L'attività scientifica del Comitato ORL si articola nei seguenti settori quali la preservazione d'organo, lo studio del carcinoma indifferenziato del rinofaringe, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e le terapie innovative sia esse in forma singola che integrata e lo studio delle neoplasie ORL nel paziente anziano.

Nell'ambito dell'area di ricerca "preservazione d'organo", sono continuati nei pazienti con neoplasie localmente avanzate operabili con chirurgia demolitiva, i 2 protocolli di terapia combinata CT-RT, attivati negli anni precedenti. Essi comprendono un protocollo di CT (CBDCA/C-DDP) concomitante ad RT nei tumori dell'orofaringe ed un protocollo di CT (C-DDP-5-FU) sequenziale ad RT con CH programmata su N e/o di recupero nei tumori della laringe/ipofaringe.

La comparsa di una tossicità acuta potenzialmente letale, quale la tossicità cardiovascolare da 5-FU, rappresenta una delle problematiche di maggiore interesse nei programmi di preservazione d'organo. Nel corso dell'anno 2004 sono continuati i 2 studi sulla cardiotossicità, uno clinico ed uno biologico, i cui obiettivi sono quelli di definire la prevalenza di tale tossicità, di identificare i fattori di rischio e di caratterizzare il ruolo delle mutazioni geniche degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli antitumorali.

L'analisi della qualità di vita dei pazienti trattati con intento di preservazione d'organo è

stata l'obiettivo di uno studio attivato nell'ambito di una collaborazione con il servizio di psicologia (Dr.ssa Zotti), in cui il gruppo di controllo è costituito dai pazienti trattati con CH demolitiva.

Per quanto riguarda il carcinoma indifferenziato di tipo nasofaringeo, nel corso del 2004 è continuato il protocollo di studio con CT neoadiuvante (BEC) ad RT iperfrazionata (un trattamento con frazionamento non convenzionale della dose) ed è stata continuata la collaborazione con la Divisione di Oncologia Sperimentale 1, con la Divisione di Anatomia Patologia e con il Servizio di Microbiologia, per lo studio virologico, patologico ed immunologico della neoplasia.

Nella linea di ricerca della terapia adiuvante è continuato il protocollo di terapia CT (C-DDP) concomitante ad RT nei pazienti ad alto rischio di recidiva loco-regionale e/o metastasi a distanza.

Il progetto terapie innovative è stato articolato nei seguenti sottoprogetti:

a) CH di ricostruzione e CH selettiva su N; b) Radioterapia conformazionale; c) Studio di nuovi regimi chemioterapici nei pazienti con neoplasie inoperabili e nei pazienti con recidiva loco-regionale e/o metastasi a distanza.

## GRUPPO ITALIANO COOPERATIVO AIDS E TUMORI (G.I.C.A.T.)

Il gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT) é un gruppo multicentrico e multidisciplinare che ha come obiettivi: 1. Lo studio dell'incidenza e della storia naturale di tutti i tumori che insorgono in associazione con l'infezione da HIV in Italia; 2. La gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti affetti da questa patologia; 3. L'attivazione di una cooperazione tra ricerca clinica e ricerca sperimentale.

Responsabili del gruppo sono il Prof. Umberto Tirelli (CRO - Aviano) e il Prof. Adriano Lazzarin (H. San Raffaele - Milano), coordinatori del Comitato Scientifico il Prof. Gianluca Gaidano (Università - Novara) per la ricerca di base e la Dr.ssa Emanuela Vaccher (CRO - Aviano) per la ricerca clinica.

Nel corso del 2004, il GICAT ha consolidato il suo assetto organizzativo con l'adesione di 511 medici provenienti dalle diverse specialità (in particolare infettivologia, oncologia, ematologia) e dislocati in tutto il territorio nazionale. Le riunioni plenarie si sono svolte con ritmo semestrale, mentre quelle del Comitato Scientifico, il cui obiettivo é quello di programmare e verificare gli studi in atto, con cadenza quadrimestrale.

L'esperienza maturata in questi primi 20 anni di attività ha permesso al GICAT di conoscere la storia naturale dei tumori nei pazienti con infezione da HIV e di contribuire in modo significativo sulla letteratura internazionale, anche in cooperazione con altri gruppi europei (in particolare il GELA francese) a diffondere informazioni sulle caratteristiche biologiche e cliniche di questa nuova patologia oncologica. Nell'ambito dell'European Intergroup Study on AIDS and Tumors, il GICAT opera come referente nazionale per la conduzione di protocolli di terapia, attraverso la randomizzazione di pazienti, la revisione anatomo-patologica, la raccolta dati e la funzione di consulente di qualsiasi problematica inerente il protocollo stesso.

I principali obiettivi di studio del GICAT nel corso dell'anno in esame sono stati:

- lo studio di nuove strategie terapeutiche che prevedono l'associazione della chemioterapia con l'HAART e con i fattori di crescita per il midollo osseo, nella terapia di I linea dei più comuni tumori associati ad HIV quali i linfomi, il sarcoma di Kaposi ed il carcinoma del polmone;
- lo studio di terapie di salvataggio con nuovi farmaci e/o nuovi regimi a dosaggio convenzionale e con regimi ad alte dosi di chemioterapia e reinfusione di cellule staminali nei linfomi, ideati per tumori non responsivi alla terapia di I linea;
- lo studio di terapie innovative per il sarcoma di Kaposi, il cui razionale risiede nelle nuove scoperte eziopatologiche;
- lo studio delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra antitumorali ed antiretrovirali;
- lo studio del danno immunologico indotto dalla chemioterapia a dosi convenzionali ed ad alte dosi;
- lo studio della terapia di supporto in corso di chemioterapia;
- la valutazione dell'impatto della nuova terapia antiretrovirale di combinazione sulle caratteristiche epidemiologiche, biologiche e cliniche dei tumori-HIV;
- la raccolta sistematica e continuativa dei dati clinici relative a queste neoplasie in modo tale da correlarli con i dati patologici, virologici di biologia molecolare;
- lo studio dell'incidenza e della storia naturale di patologie neoplastiche e preneoplastiche emergenti.

### PRINCIPALI RISULTATI:

#### SARCOMA DI KAPOSÌ

- Nel protocollo di terapia di I linea con HAART, somministrata con intento antineoplastico, sono stati arruolati 95 pazienti con sarcoma di Kaposi (SK), in stadio I-III secondo NYU e malattia lento-proliferante. La valutazione a 48 settimane

di terapia ha evidenziato un tasso di remissioni globali (RG) pari al 66% con un tasso di progressione significativamente maggiore nei pazienti trattati con SQV-HG rispetto a quelli trattati con altri inibitori delle proteasi (48% vs 13%,  $p=0.09$ ). I pazienti responders all'HAART hanno presentato un recupero immunologico maggiore rispetto a quello dei non-responders (+1484% vs +49%,  $p=0.004$ ), mentre la viremia di HIV è risultata comparabile nei due gruppi di pazienti.

- Eleggibili per il protocollo HAART di mantenimento (m-HAART) sono i pazienti con SK in risposta dopo chemioterapia, naive per HAART o con markers biologici di risposta anti-HIV alla terapia antiretrovirale. I risultati preliminari di questo studio evidenziano, dopo un follow-up mediano di 58 mesi (range 15-92), un tasso di RG comprendente "le nuove" risposte all'HAART e la stabilizzazione delle risposte dopo chemioterapia (RC o remissioni parziali, RP) pari al 95%. Il tasso di RC è pari al 57% di cui 46% sono nuove RC e 11% stabilizzazioni di RC ottenute con la chemioterapia. Rispetto ai pazienti con RP stabili dopo chemioterapia, i pazienti con nuova RC presentano un recupero immunologico significativamente maggiore dopo m-HAART, con recupero medio di CD4 di 314.9 ( $\pm 179.9$ ) vs 174.4 ( $\pm 133.8$ ),  $p=0.05$ . Globalmente la durata delle risposte è stata molto lunga, con una sopravvivenza mediana libera da malattia a 3 e 5 anni rispettivamente del 100 e 98% ed un tempo di progressione a 5 anni del 98%. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta e la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è risultata del 98% ed è risultata simile per tutti gli stadi di malattia.

#### LINFOMI NON HODGKIN

- Nel protocollo di I linea con chemioterapia infusione (CDE), Rituximab ed HAART sono stati arruolati 78 pazienti, ed il tasso di remissioni globali (RG) è risultato molto alto pari all'81% con 77% di remissioni complete (RC). La prevalenza della tossicità grave (G3-G4) è pressoché comparabile o forse inferiore a quella ottenuta con la sola somministrazione di CDE: tasso di infezioni da patogeni comuni 26% vs 27%, neutropenia 75% vs

85%, piastrinopenia 26% vs 75% e mucosite 11% vs 12%. Dopo un follow-up mediano di 14 mesi (range 1-48), solo il 9% dei soggetti ha sviluppato un'infezione opportunistica grave. La mortalità è del 25% e la probabilità di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni rispettivamente del 71% ed 87%. I risultati preliminari di questo studio evidenziano che la combinazione di immunoterapia-chemioterapia ed HAART è efficace ed è fattibile, in particolare l'aggiunta di Rituximab non aumenta, almeno a breve termine, il rischio di infezioni opportunistiche.

- Eleggibili per il protocollo di fase II con chemioterapia ad alte dosi e reinfusione di cellule staminali periferiche sono i pazienti con linfoma refrattari o in RP dopo una terapia di I linea e i pazienti in prima recidiva di malattia. Al dicembre 2004 sono stati arruolati 20 pazienti, i risultati preliminari dei primi 16 pazienti sono stati pubblicati di recente su *Journal of Clinical Oncology*. Questi dati dimostrano che è possibile mobilitare e raccogliere un numero adeguato di cellule CD34+ nell'80% di pazienti con linfoma-HIV, anche se con malattia e già pretrattati con chemioterapia intensiva. La chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche è fattibile in associazione all'HAART, con un recupero ematologico e tossicità sovrapponibili a quelli dei soggetti HIV-negativi. Il possibile impatto negativo della terapia sull'infezione da HIV sembra modesto, ma andrà valutato in modo più approfondito e dopo un follow-up più lungo. Il protocollo terapeutico riesce ad essere completato in poco più della metà dei pazienti eleggibili. La sua efficacia a breve termine è elevata nei pazienti che ricevono la terapia ad alte dosi e sembra comunque promettente anche un'analisi "intention to treat".

#### LINFOMA DI HODGKIN

- Nel protocollo di fase II con il regime Stanford V in associazione alla terapia antiretrovirale (HAART) sono stati arruolati 59 pazienti con linfoma di Hodgkin (HD) in III-IV stadio o in I-II con malattia bulky e a prognosi favorevole per HIV ( $CD4 > 100/\mu L$ ,  $PS \leq 2$ , assenza di pregresso AIDS). Lo studio, conclusosi nel

2001, è stato pubblicato sulla rivista *Blood*. Globalmente la terapia è stata ben tollerata ed il 69% dei pazienti è riuscito a completare il trattamento senza nessuna riduzione di dose o ritardo nella somministrazione dei farmaci. La principale tossicità dose-limitante è stata la tossicità midollare. Nonostante l'uso del G-CSF il 78% dei pazienti ha sviluppato una neutropenia grave (G3-G4), 47%

un'anemia e 22% una piastrinopenia grave. Il 54% dei pazienti ha sviluppato una neuropatia periferica (G3 nel 16%). Il tasso di RG è risultato dell'89% con un 81% di RC. La sopravvivenza mediana e la sopravvivenza libera da malattia attuariale a 2 anni sono risultate rispettivamente del 68% e 70%.

#### PUBBLICAZIONI GICAT

1. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, Vincenti A, D'Elia S, Chiodo F, Ghinelli F, Bertoli A, d'Arminio Monforte A, Perno CF, Moroni M, Balotta C. The IcoNA Study Group includes Tirelli U. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 227-235, 2004.
2. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, Precone D, Gelatti U, Asensi V, Vaccher E; HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18: 2285-93, 2004.
3. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Levy V, Levy Y, Tubiana R, Charlotte F, Norol F, Calvez V, Spina M, Vernant JP, Autran B, Leblond V High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 89: 1100-1108, 2004.
4. Simonelli C, Tedeschi R, Talamini R, Spina M, Vaccher E, di Gennaro G, Schioppa O, Lleshi A, Tirelli U, Carbone A, per il GICAT. Infezione da HHV-8 e malattie linfoproliferative: caratterizzazione clinica, virologica ed immunologica in pazienti con infezione da HIV. In: *Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV*. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 3-24.
5. Spina M, Vaccher E, Simonelli C, di Gennaro G, Allione B, Benci A, Chichino G, Liberati AM, Lipani F, Perboni G, Uziel L, Tirelli U, per il GICAT. Terapia di 1° linea dei linfomi non-Hodgkin's HIV correlati con Rituximab-CDE. In: *Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV*. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 25-38.
6. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzucato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G, per il GICAT. Chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali periferiche autologhe come terapia di salvataggio per il linfomi HIV-associati in pazienti con HAART. In: *Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV*. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 39-50.
7. Martellotta F, Nasti G, di Gennaro G, Berretta M, Lleshi A, Mena M, Fasan M, Di Perri G, Talamini R, Pagano G, Montroni M, Cinelli R, Vaccher E, d'Arminio Manforte A, Tirelli U, per il GICAT e per il gruppo di studio ICONA ("Italian Cohort of Naive Antiretroviral Patients"). Impatto dell'HAART sulle caratteristiche cliniche d'esordio e sulla storia naturale del sarcoma di Kaposi epidemico. In: *Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV*. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 53-62.
8. Puoti M, Vaccher E, Bruno R, Gaeta GB, Donato F, Biasi L, Zaltron S, Prestini K, Paraninfo G, Lapadula G, Giovanelli G, Costarelli S, Moretti F, Carosi G, Tirelli U, per il GICAT. Epatocarcinoma ed infezione da HIV. In: *Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV*. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 65-72.
9. Bearz A, Vaccher E, Spina M, Talamini R, di Gennaro G, Schioppa O, Martellotta F, Spazzapan S, Torresin A, Fasan M, Sabbatani S, Pagani L, Sinicco A, Landonio G, Ridolfo A, Garavelli PL, Dal Conte I, Lleshi A, Tirelli U, per il GICAT. Neoplasie maligne del polmone in soggetti con infezione da HIV. In: *Tumori ed*

infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 73-82.

10. Vaccher E, di Gennaro G, Franchin G, Fasan M, Torresin A, Spazzapan S, Bearz A, Talamini R, Chichino G, Toscano L, Rizzi M, Zeroli C, Mena M, Tirelli U, Barzan L, per il GICAT. I carcinomi del distretto ORL in pazienti con infezione da HIV: differenze e similarità con i tumori della popolazione generale. In: Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 83-94.
11. Berretta M, Lleshi A, Talamini R, Morra A, Schioppa O, Martellotta F, Tirelli U, per il GICAT. Caratteristiche cliniche del cancro del colon-retto nei pazienti con infezione da HIV. In: Tumori ed infezione da HIV. Nuovi scenari nella patologia oncologica-HIV. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2004, pp 95-100.





