

# CONTENUTO

- RELAZIONE SULLA GESTIONE
- BILANCIO AL 31 DICEMBRE 2019
- NOTA INTEGRATIVA
- RENDICONTO FINANZIARIO
- RELAZIONE COLLEGIO REVISORI
- RELAZIONE CERTIFICATORI KPMG SPA



# RELAZIONE SULLA GESTIONE

## INDICE

<b>RIASSUNTO DEL CONTENUTO .....</b>	<b>5</b>
<b>1 LA FONDAZIONE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Struttura, personale e accordi di collaborazione.....	7
1.2 Autorizzazioni e Tariffe.....	10
1.3 Obiettivi 2020 .....	12
<b>2 DIREZIONE SCIENTIFICA.....</b>	<b>14</b>
2.1 Pubblicazioni .....	17
<b>3 UFFICIO COMUNICAZIONE .....</b>	<b>25</b>
<b>4 DIREZIONE SANITARIA.....</b>	<b>29</b>
<b>5 SERVIZIO DI RADIOPROTEZIONE.....</b>	<b>31</b>
<b>6 SERVIZIO SICUREZZA, PREVENZIONE E AMBIENTE .....</b>	<b>35</b>
6.1 Servizio SPA.....	35
6.2 Anticorruzione e trasparenza .....	35
<b>7 UFFICIO LEGALE E RISORSE UMANE.....</b>	<b>36</b>
7.1 Risorse Umane.....	36
7.2 Affari Legali .....	38
<b>8 UFFICIO QUALITÀ &amp; REGULATORY AFFAIRS .....</b>	<b>39</b>
8.1 Regolamento UE 2016/679.....	43
<b>9 DIPARTIMENTO CLINICO .....</b>	<b>46</b>
9.1 Unità Radioterapia Clinica .....	46
9.2 Unità di Fisica Medica.....	53
9.3 Unità di Imaging Diagnostico.....	57
9.4 Unità di Bioingegneria.....	58
9.5 Unità TSRM/Infermieristica.....	74
9.6 Progetto INSIDE.....	78
<b>10 DIPARTIMENTO FINANZIARIO AMMINISTRATIVO .....</b>	<b>86</b>
10.1 Ufficio Contabilità Generale e Aspetti Fiscali.....	87
10.2 Ufficio Amministrazione Clinica .....	88
10.3 Ufficio Pianificazione Acquisti e Servizi Generali.....	89
<b>11 DIPARTIMENTO TECNICO .....</b>	<b>92</b>
11.1 Unità Infrastruttura IT.....	98
<b>12 RICERCA E SVILUPPO .....</b>	<b>100</b>
12.1 Unità di Radiobiologia Clinica .....	106
12.2 Progetti di Ricerca (Grants) .....	109
<b>13 IMPEGNI FINANZIARI</b>	
<b>14 EVENTI RILEVANTI ACCADUTI DOPO LA FINE DELL'ESERCIZIO</b>	
<b>15 SEDI SECONDARIE</b>	
<b>16 ALTRE INFORMAZIONI</b>	



## ***RIASSUNTO DEL CONTENUTO***

Nel 2019 è entrato nelle sue funzioni il nuovo Presidente della Fondazione CNAO, il Professor Gianluca Vago, già Rettore dell'Università Statale di Milano. Al termine del 2018 si è chiusa la Presidenza di Erminio Borloni, che ha guidato la Fondazione fin dalla sua costituzione per ben 17 anni e che a Dicembre 2018 era stato nominato Presidente Emerito. Il 9 Febbraio 2019 Erminio Borloni è mancato a causa di una malattia incurabile. A Giugno 2019 è stato rinnovato il Consiglio di Indirizzo della Fondazione e i nuovi membri sono stati eletti per il prossimo quinquennio. Nei primi mesi del 2019 si è anche provveduto alla nomina del nuovo Direttore Scientifico, la Professoressa Lisa Licitra, oncologa dell'Università di Milano e direttore struttura complessa di oncologia medica presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. L'organigramma è stato oggetto di revisione nel corso del 2019. All'interno dei diversi dipartimenti sono state individuate delle figure di Referenti che hanno il compito di coordinare le attività delle Unità/Uffici e di interfacciarsi tra colleghi in modo da semplificare e rendere più continuo ed efficiente lo scambio delle informazioni e il monitoraggio delle attività. Nel 2019 ha continuato le sue attività il Comitato di Gestione ed è stato istituito un Comitato Operativo Esteso (COE) formato dai referenti delle Unità/Uffici e dei Servizi.

L'anno 2018 si è chiuso con l'approvazione della legge 145 del 30 Dicembre, che all'art. 1 comma 559 prevede un contributo di 25 milioni di euro al fine di consentire la prosecuzione delle attività di ricerca, di assistenza e di cura dei malati oncologici. Il CNAO ha presentato a Febbraio 2019 il "Piano degli Investimenti del nuovo Progetto di Ricerca Assistenza e Cura" al Ministero della Salute. Il giorno 11 Giugno 2019 la Fondazione è stata ascoltata dal Comitato Tecnico-sanitario, sezione Ricerca, della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, che ha espresso parere favorevole in data 1 Luglio 2019. Il Piano è stato formalmente lanciato a Luglio con la pubblicazione di due gare per il progetto di espansione del CNAO: l'appalto fornitura alta tecnologia vinto dalla ditta Hitachi e contrattualizzato il 5 Dicembre, e l'appalto per servizi di progettazione e direzione lavori vinto dallo Studio Calvi di Pavia e contrattualizzato il 19 Dicembre.

Il primo obiettivo del piano degli investimenti riguarda l'aggiunta di una sala di protonterapia con acceleratore dedicato e testata rotante. In secondo luogo il piano prevede l'aggiunta di una terza sorgente di ioni, infine, il piano si completa con l'allestimento degli spazi e degli strumenti a servizio della ricerca. Il progetto di sviluppo della terza sorgente, denominato Inspirit (facility INnovativa di irraggiamento con Sorgente per Ioni per Ricerca e studi di radiation hardness con applicazioni IndusTriali e cliniche) è stato presentato a Marzo nell'ambito della Call "HUB Ricerca e Innovazione" all'interno del Programma Operativo Regionale di Regione Lombardia 2014-2020, ed è stato ammesso al finanziamento con decreto del 6 Ottobre 2019.

I pazienti che hanno terminato il trattamento a Dicembre 2019 sono circa 2600, di cui 501 nel 2019. L'unità di radioterapia nell'anno 2019 ha risposto a 16.354 richieste di trattamento con adroterapia. Sono state effettuate 841 prime visite di cui 550 pazienti selezionati con indicazione ad adroterapia e preparati al trattamento (per 49 pazienti il trattamento non è stato effettuato per riscontro durante la fase diagnostica di progressione locale o a distanza che ne modificavano la strategia terapeutica). Nonostante il negativo bias di selezione (reirradiazioni e trattamenti compassionevoli) i risultati permangono soddisfacenti confermando la sicurezza del dispositivo per tutte le sedi trattate grazie anche all'elevata qualità del processo di pianificazione e trattamento. Dai dati di tossicità si evince che l'obiettivo di dimostrare la sicurezza del sistema e delle procedure su tutti i pazienti sinora trattati è stato raggiunto. Il CNAO soffre ancora oggi della mancanza di una rete nazionale che faciliti l'invio dei pazienti e questo continua a rendere difficoltoso il reclutamento, nonostante sia in programma la costruzione di nuovi centri di protoni in varie regioni italiane. Si resta ancora in attesa della definitiva approvazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e del riconoscimento delle tariffe.

Nel corso del 2019 sono state portate avanti, oltre alle operazioni di manutenzione programmate e alla gestione corrente del Dipartimento Tecnico, diverse attività rispondenti agli obiettivi di migliorare le performance e l'affidabilità della macchina e degli impianti. Le performance del dispositivo medico CNAO nell'anno 2019 si sono confermate ottime in termini di disponibilità e affidabilità: il 100% dei giorni programmati sono stati operativi e l'affidabilità del sistema in termini di sedute è stata pari al 98,6%, per un totale di oltre 10500 sedute di adroterapia.

Nel corso del 2019 oltre 2000 persone hanno visitato il CNAO in occasione delle visite organizzate nelle giornate corrispondenti ai fermi di manutenzione dell'impianto. Queste occasioni rappresentano momenti importanti per far conoscere e apprezzare le attività svolte dal CNAO ad una platea sempre più vasta. Numerose sono soprattutto le scolaresche delle scuole superiori e universitarie che visitano il centro e approfittano delle spiegazioni per apprendere le nozioni di base dell'adroterapia.

Nel 2019 oltre 4500 ore di formazione di vario livello e tema sono state somministrate al personale della Fondazione. Questo aspetto dimostra l'attenzione che si pone all'asset più importante e strategico: il personale. Nel 2019 è continuato il progetto di formazione manageriale e valoriale per consolidare la struttura della Fondazione e prepararla alle nuove sfide legate all'attività clinica, alla ricerca e all'espansione internazionale. L'attività di pubblicazione scientifica e anche di formazione del personale sono state oggetto di particolare attenzione e in generale l'operato dei dipartimenti e dei servizi ha contribuito a mantenere un alto profilo nella qualità delle prestazioni: 51 sono state le pubblicazioni del 2019.

Il CNAO è anche un centro di ricerca. Le caratteristiche dei fasci di particelle e le potenzialità delle macchine acceleratrici fanno del CNAO uno strumento adatto alle attività di ricerca in svariati settori, dalla clinica alla radiobiologia, dallo sviluppo dei rivelatori, alla dosimetria e allo studio dei materiali. In collaborazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare è terminata la costruzione della linea sperimentale che porta il fascio di ricerca in una sala dedicata e nei primi mesi del 2019 i fasci sono stati testati e qualificati.

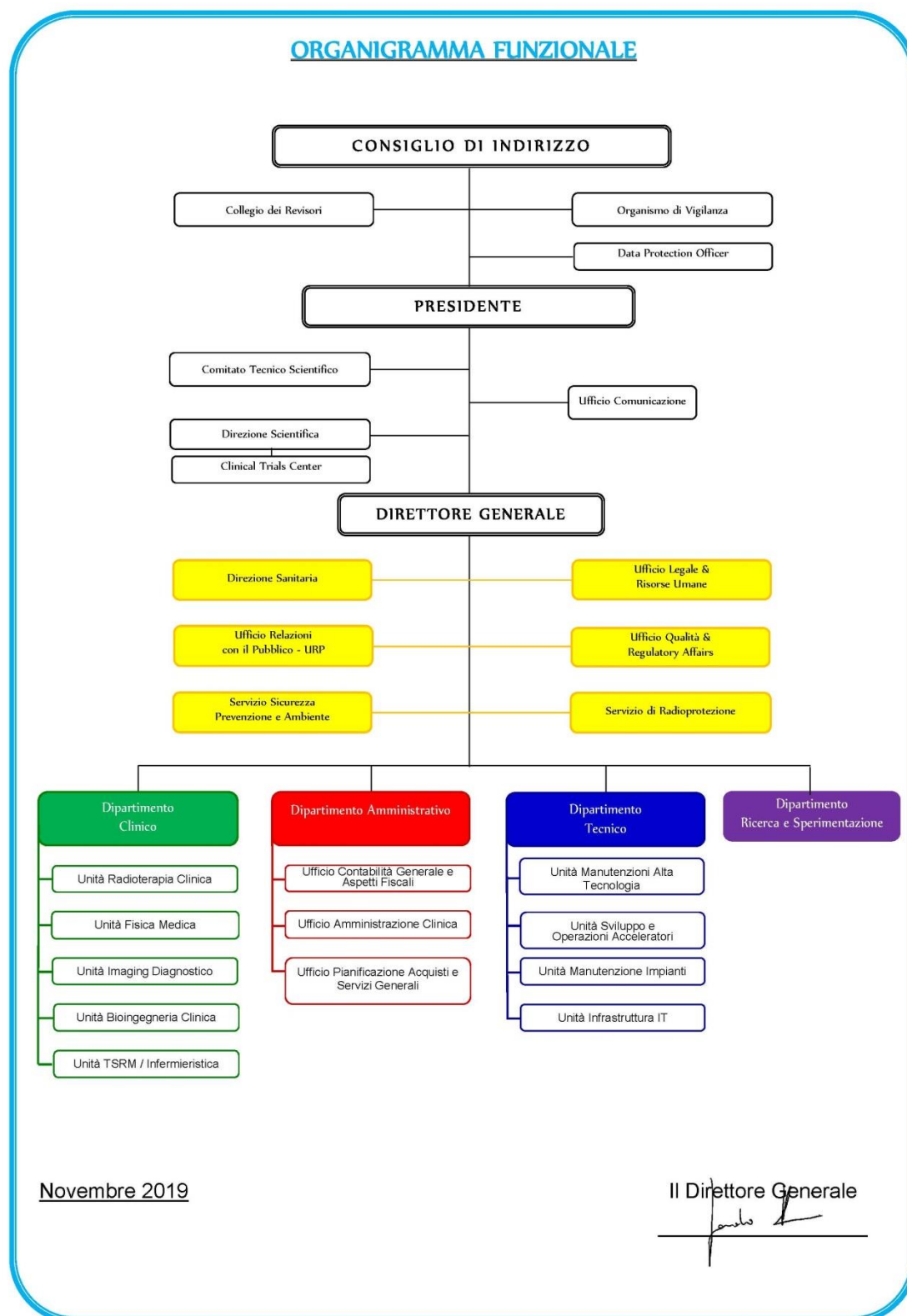
\* \* \*

I capitoli di questo documento descrivono le attività dei vari servizi e dipartimenti e sono organizzati seguendo lo schema dell'organigramma funzionale della Fondazione CNAO.

# 1 LA FONDAZIONE

## 1.1 Struttura, personale e accordi di collaborazione

La Figura 1 riporta l'organigramma funzionale della Fondazione emanato a Novembre 2019.



**Figura 1 - Organigramma della Fondazione CNAO.**

A inizio 2019 è stato nominato il nuovo Presidente di Fondazione CNAO, il prof. Gianluca Vago, già rettore dell'Università di Milano. A giugno 2019 è stato nominato il nuovo Consiglio di Indirizzo del CNAO che resterà in carica per i prossimi 5 anni.

L'organigramma è stato oggetto di revisione nel corso del 2019 a seguito di un'attività che ha visto coinvolta la Presidenza, la Direzione Generale e i Responsabili dei Dipartimenti con il supporto di Risorse Umane, Qualità e consulenti esterni.

All'interno dei diversi dipartimenti sono state individuate delle figure di Referenti che hanno il compito di assistere il capo dipartimento nelle attività e nel coordinamento. Le Unità e gli Uffici che sono inclusi nei Dipartimenti sono chiaramente indicati nella Figura 1. Lo scopo dei Referenti è quello di coordinare le attività delle Unità/Uffici e di interfacciarsi tra colleghi in modo da semplificare e rendere più continuo ed efficiente lo scambio delle informazioni e il monitoraggio delle attività. Per integrare e uniformare l'attività dei Referenti, tenendo conto della differenza dei compiti e delle figure professionali, un programma di formazione dedicato è stato svolto nel corso del 2019.

Nel 2019 ha continuato le sue attività il Comitato di Gestione, formato dal Direttore Generale, dai responsabili di Dipartimento e dai referenti dei servizi Qualità, HR, Comunicazione. Lo scopo del Comitato di Gestione è quello di affiancare la Direzione Generale nella gestione delle attività della Fondazione; il Comitato di Gestione si riunisce con una periodicità all'incirca mensile. Alla fine del 2019 è stato istituito un Comitato Operativo Esteso (COE) formato dai referenti delle Unità/Uffici e dei Servizi. Il COE si riunisce con periodicità almeno trimestrale e ha il compito primario di garantire, come ente integrato, un attento e costante processo di collegamento tra Reparti di Dipartimento e Uffici di Staff con il Comitato di Gestione e la Direzione Generale del CNAO.

Il personale CNAO (inclusi i contratti di collaborazione e di consulenza) operante nel 2019, diviso per dipartimenti, è riportato nella Tabella 1.

**Tabella 1** – *Personale del CNAO afferente ai vari dipartimenti.*

	<b>N. Persone</b>
Direzione e Servizi	15
Dipartimento Clinico	63
Dipartimento Finanziario Amministrativo	12
Dipartimento Tecnico	39
Dipartimento Ricerca	4
Totale	133

Nel corso del 2019 si sono svolte:

- N. 11 riunioni del Consiglio di Indirizzo che hanno definito le linee guida della Fondazione e costantemente monitorato le attività in corso.
- N. 8 Riunioni del Comitato di Gestione per coordinare le attività tra Direzione Generale e Responsabili dei Dipartimenti.

I principali accordi stipulati nel corso del 2019 sono di seguito brevemente illustrati.

Il 28 Febbraio 2019 è stato stipulato un Accordo attuativo con il Politecnico di Milano per le attività finalizzate alla realizzazione di un sistema robotico di image-guidance da installare nella sala 1 del centro CNAO. Il progetto si configura come una specifica attività basata su tecniche di Image Guided Hadrontherapy e su tecnologie e metodiche di posizionamento e in-room imaging del paziente. Il progetto si basa sulle competenze che derivano dalla collaborazione tra l'Unità di Bioingegneria Clinica della Fondazione CNAO e il Dipartimento di Elettronica Informazione e



Bioingegneria del Politecnico di Milano. L'obiettivo progettuale è quello di dotare la sala 1 di trattamento di un sistema di imaging in-room aggiuntivo rispetto a quello già esistente (PVS) e finalizzato principalmente all'acquisizione di immagini volumetriche tramite la tecnica di Cone Beam Computer Tomography (CBCT) e registrazione di immagini 3D-3D per la stima delle correzioni di patient set-up, progettato per incrementare l'accuratezza geometrica nella somministrazione della terapia. Benché pensato per l'acquisizione volumetrica CBCT, è comunque previsto che il sistema consenta anche l'acquisizione di proiezioni X-ray multiple (tipicamente in direzione latero-laterale e antero-posteriore) da confrontare con radiografie ricostruite digitalmente dalla CT di pianificazione del trattamento per la stima delle correzioni di set-up in modalità 2D-3D in modo simile, ma con geometria ortogonale, a quanto già avviene con il sistema presente nella sala di trattamento.

In data 28 Febbraio 2019 la Fondazione CNAO e l'Università del Piemonte Orientale hanno stipulato un accordo attuativo in cui l'Università s'impegna a svolgere le attività relative alla realizzazione di un progetto di ricerca che riguarda l'analisi e l'ottimizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche finalizzate al trattamento con protoni e ioni dei tumori della base cranica.

Il 6 Maggio è stata firmata la Convenzione con l'Ospedale Gaslini di Genova. L'oggetto della convenzione è la realizzazione di un rapporto di collaborazione per lo svolgimento delle attività clinico-assistenziali e di ricerca radiobiologica, di seguito dettagliate:

- valutazione multidisciplinare di casi clinici per l'identificazione della migliore strategia terapeutica; a tale proposito, l'Ospedale Gaslini e il CNAO si impegnano reciprocamente a sottoporre a valutazione congiunta tutti i casi afferenti alle patologie pediatriche di comune interesse. Gli Enti concorderanno un calendario condiviso di incontri;
- esecuzione di prime visite radioterapiche presso le sedi di CNAO e/o dell'Ospedale Gaslini. A tal fine i due Enti concorderanno un'agenda per gli appuntamenti, i criteri di partecipazione da parte del proprio personale e la tipologia dei pazienti candidati alle prestazioni;
- ideazione, sviluppo e implementazione di studi clinici, traslazionali e preclinici innovativi;
- sviluppo di una strategia condivisa di programmi di follow-up per i pazienti comuni;
- l'Ospedale Gaslini renderà disponibili servizi clinici (Ambulatorio/Day Hospital) per controlli neuro cognitivi, endocrinologici e funzionali per il follow-up multidisciplinare del bambino trattato con adroterapia.

Il 17 Maggio è stata firmata la Convenzione con l'Ospedale San Martino di Genova. L'oggetto della convenzione è la realizzazione di un rapporto di collaborazione per lo svolgimento delle attività clinico-assistenziali e di ricerca radiobiologica, di seguito dettagliate:

- condivisione di procedure specifiche radioterapiche di contornamento dei volumi bersaglio tumorali e degli organi critici e di pianificazione radioterapica;
- valutazione multidisciplinare di casi clinici per l'identificazione della migliore strategia terapeutica; a tale proposito, Policlinico e CNAO si impegnano reciprocamente a sottoporre a valutazione congiunta tutti i casi afferenti alle patologie pediatriche di comune interesse. I due Enti concorderanno un calendario condiviso di incontri;
- ideazione, sviluppo e implementazione di studi clinici traslazionali e preclinici innovativi;
- sviluppo di una strategia condivisa di programmi di follow-up per i pazienti comuni.

Il 4 Luglio è stato siglato un Accordo di collaborazione con il Policlinico Gemelli di Roma. La Convenzione persegue le seguenti finalità:

- rendere operativo, presso il Gemelli ART, un ambulatorio – denominato Ambulatorio CNAO-Gemelli ART– che offra ai pazienti la possibilità di valutazione dell'appropriatezza di un trattamento con adroterapia;
- consentire agli specialisti del Policlinico Gemelli il monitoraggio del trattamento con adroterapia, eseguito presso la Fondazione CNAO, dei pazienti di cui al precedente punto 1);

- condividere con la Fondazione CNAO tutti i dati relativi agli esiti dei trattamenti eseguiti nei confronti dei suddetti pazienti.

Nell'ambito del rapporto di collaborazione, regolato dalla Convenzione:

- la Fondazione CNAO potrà valersi dell'Ambulatorio CNAO-Gemelli ART per le valutazioni preliminari di pazienti suscettibili di essere sottoposti a trattamenti di adroterapia (in particolare, provenienti dalle Regioni del Centro e del Sud Italia) e per i follow-up dei pazienti effettivamente sottoposti a tali trattamenti presso la medesima Fondazione CNAO;
- il Policlinico Gemelli potrà avviare i pazienti dell'Ambulatorio, per i quali tale scelta terapeutica risulti la più appropriata, al trattamento di adroterapia presso il CNAO.

Il 14 Ottobre 2019, è stata firmata la convenzione quadro con la Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia. La collaborazione tra la Fondazione CNAO e l'IRCCS San Matteo potrà riguardare:

- 1) attività di scambio professionale in ambito clinico-assistenziale attraverso la messa a disposizione reciproca di personale, risorse, mezzi, strumentazioni diagnostiche e tecnologie;
- 2) la disponibilità dell'IRCCS San Matteo di mettere a disposizione del CNAO il personale dirigenziale (medico e non) per la gestione degli aspetti clinico – assistenziali, di ricerca e di statistica medica;
- 3) la disponibilità dell'IRCCS San Matteo ad effettuare visite specialistiche, prestazioni di laboratorio e diagnostico strumentali per i pazienti della Fondazione CNAO;
- 4) la disponibilità di CNAO a collaborare per studi e ricerche su progetti scientifici concordati;
- 5) la disponibilità di CNAO di mettere a disposizione le tecnologie del CNAO medesimo, quali apparecchiature diagnostiche RM 3 Tesla e PET, al fine dell'effettuazione di esami su pazienti dell'IRCCS San Matteo (anche in caso di ricerca e studio);
- 6) la possibilità di partecipazione congiunta a programmi di ricerca nazionali e/o internazionali aventi ad oggetto gli aspetti dell'adroterapia;
- 7) l'attività di supporto alla didattica e alla formazione negli ambiti disciplinari sopra indicati;
- 8) l'attività di ricerca, consulenza e/o formazione commissionata.

Le modalità organizzative ed economico-amministrative potranno essere definite attraverso scritture private oppure, ove necessario, mediante accordi attuativi integrativi della convenzione. Nell'ambito della Convenzione sono in corso attività di supporto da parte di medici e specialisti del San Matteo nell'ambito delle prestazioni di pronto soccorso, di imaging diagnostico e di anestesia e, in data 20 Dicembre, è stato firmato un accordo attuativo avente come oggetto la consulenza fornita per:

- 1) il contributo alla stesura e revisione del protocollo di ricerca;
- 2) la definizione della metodologia statistica e calcolo della numerosità del campione;
- 3) la generazione della lista di randomizzazione per gli studi clinici controllati e randomizzati;
- 4) la verifica della Clinical Report Form (CRF) in base agli obiettivi dello studio;
- 5) la stesura del piano di analisi statistica (Statistical Analysis Plan SAP);
- 6) l'analisi statistica dei dati;
- 7) il contributo alla stesura e revisione degli articoli scientifici per gli aspetti statistico – epidemiologici (soddisfacendo i criteri di authorship).

Il 28 Ottobre 2019, nell'ambito della convenzione con la Fondazione Salvatore Maugeri, è stato rinnovato l'incarico di Medico Competente e di Medico Autorizzato/Competente a due dirigenti medici della Fondazione Maugeri.

## **1.2 Autorizzazioni e Tariffe**

Un passaggio fondamentale nell'iter autorizzativo è rappresentato dall'introduzione dell'adroterapia nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) in modo che questa terapia sia disponibile a tutto il Sistema Sanitario Nazionale. Attualmente solo i pazienti residenti in Lombardia e in Emilia-

Romagna usufruiscono liberamente del trattamento. Pazienti delle altre regioni devono ottenere l'autorizzazione dalle ASL di provenienza, che possono portare a ritardi nella procedura e a volte a negazione del trattamento.

Il nuovo aggiornamento dei LEA, è stato stabilito con DPCM del 12 gennaio 2017 pubblicato in GU il 18 marzo 2017. Le patologie trattabili con adroterapia incluse nei LEA sono 10 e sono indicate di seguito:

- 1) cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide;
- 2) tumori del tronco encefalico (esclusi i tumori intrinseci diffusi del ponte) e del midollo spinale;
- 3) sarcomi del distretto cervico-cefalico, paraspinali, retroperineali e pelvici;
- 4) sarcomi delle estremità ad istologia radio resistente (osteosarcoma, condrosarcoma);
- 5) meningiomi intracranici in sedi critiche (stretta adiacenza alle vie ottiche e al tronco encefalico);
- 6) tumori orbitali e periorbitali (es. seni paranasali) incluso il melanoma oculare;
- 7) carcinoma adenoideo-cistico delle ghiandole salivari;
- 8) tumori solidi pediatrici;
- 9) tumori in pazienti affetti da sindromi genetiche e malattie del collagene associate ad un'aumentata radiosensibilità;
- 10) recidive che richiedono il ritrattamento in un'area già precedentemente sottoposta a radioterapia.

Un undicesimo punto è oggetto di discussione nella Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio Sanitario Nazionale. Il testo dell'articolo è riportato di seguito.

- 11) tumori benigni o tumori maligni, indipendentemente dalla sede e dalla istologia, per i quali l'adroterapia garantisce una miglior distribuzione della dose, misurata in termini di confronto tra piani rivali con il miglior standard di radioterapia convenzionale (radioterapia con modulazione di intensità) e/o del calcolo della probabilità di controllo tumorale e di complicazioni in grado di garantire un vantaggio misurabile /10% se in presenza di modelli valutati clinicamente (TCP e/o NTCP). Il trattamento è erogato previa autorizzazione di un Centro di Radioterapia con Elevata Tecnologia (IG-IMRT e Stereotassi) e un volume di attività superiore a 1000 pazienti/anno, individuato dalla Regione sul proprio territorio o sul territorio di altra Regione. Fino all'individuazione del Centro, il trattamento è erogabile in assenza dell'autorizzazione.

Questo articolo introdurrebbe un criterio quantitativo di indicazione all'adroterapia che permetterebbe l'estensione del trattamento ad altre patologie oltre alle dieci precedentemente indicate.

Occorre sottolineare che le tariffe relative alle prestazioni dei nuovi LEA ambulatoriali a tutt'oggi non sono state ancora emesse, per cui di fatto i nuovi LEA non sono ancora operativi. Restano in vigore le tariffe approvate il 20 Dicembre 2013 da Regione Lombardia, come mostrato nell'estratto della delibera della giunta regionale qui di seguito riportata in Figura 2.



**Regione Lombardia**  
LA GIUNTA

---

DELIBERAZIONE N° X / 1185

Seduta del 20/12/2013

---

**Attività di Adroterapia**

Limitatamente alle attività di Adroterapia erogate dal CNAO di Pavia per protocolli approvati dal ISS, si definiscono le seguenti tariffe in vigore per i trattamenti prenotati a partire dal 1° gennaio 2014:

codice	Descrizione	Tariffa (€)
92.29.N	Stereotassi (1-3 frazioni)	18.000,00
92.29.O	Boost (sino a 6 frazioni)	12.000,00
92.29.P	Ciclo intero	24.000,00

Le precedenti prestazioni sono da considerarsi come dei pacchetti comprensivi di tutte le attività legate al trattamento (visite, tac, rmn, centrature con simulatore, definizioni di volume di trattamento, studi dosimetrici, ecc.). La possibilità di erogare le predette prestazioni a carico del Servizio Sanitario Regionale è subordinata alla messa a contratto della struttura da parte della ASL territorialmente competente che avverrà entro il mese di gennaio 2014.

*Figura 2 - Delibera della Regione Lombardia del 20/12/2013 che definisce le tariffe di adroterapia.*

### **1.3 Obiettivi 2020**

Nel documento sono elencati gli obiettivi che la Fondazione CNAO dovrà raggiungere nel corso del 2020. Il documento è stato redatto a fine 2019 con lo scopo di fornire le basi ai Dipartimenti e ai Servizi per prevedere e organizzare l'attività del 2020, che andrà strutturata in indicatori trimestrali da verificare periodicamente (KPI). Il documento ha fornito le necessarie indicazioni per definire il budget 2020, presentato nei Consigli di Indirizzo del 28 Novembre 2019, in bozza, e nel Consiglio di Indirizzo del 11 Dicembre 2019 in versione definitiva.

#### **Obiettivo 1 – Reclutamento pazienti e operatività clinica**

Sviluppo di un metodo più efficace di reclutamento dei pazienti attraverso contatti con le associazioni, con gli IRCCS di riferimento e con esperti di patologia. Obiettivo è di incrementare il numero dei pazienti fino a superare le 560 unità (circa +10% rispetto al 2019).

Avvio di protocolli clinici di ricerca con l'obiettivo di favorire il reclutamento di pazienti per gli ioni carbonio e invertire il trend dei trattamenti dai protoni agli ioni carbonio.

Pubblicare i risultati dei trattamenti effettuati in modo da supportare l'appropriatezza dell'adroterapia e favorire l'invio dei pazienti elettivi al CNAO.

Analisi e preparazione agli standard della Joint Commission International (JCI).

## **Obiettivo 2 – Funzionalità macchina**

In aggiunta alla normale routine di operazioni e manutenzioni, che devono garantire una affidabilità tecnica complessiva del sistema uguale o superiore al 97%, i seguenti temi saranno oggetto di attività dedicate.

- Impostazioni per fuochi grandi carbonio in sala 2 H e V entro febbraio 2020.
- RFKO: fine sviluppo e messa in funzione di una linea entro fine 2020.
- Nuovo timing: test finali e messa in funzione entro il primo semestre 2020.
- Progetto INSPIRIT: avvio ed esecuzione del progetto secondo piano temporale proposto a Regione Lombardia.

## **Obiettivo 3 –Ricerca e linea sperimentale**

Consolidare l'utilizzo della linea sperimentale del CNAO. Definire gli accordi con gli enti che sono interessati a collaborare e contribuire all'utilizzo della sala sperimentale e dei fasci di adroni. Inoltre predisporre un modello operativo di gestione dell'area sperimentale. Con il supporto del Dipartimento Ricerca, tutti i Dipartimenti e i Servizi sono tenuti a esplorare la disponibilità di bandi per finanziare attività di ricerca affini al loro settore e compatibili con il rispetto degli obiettivi della Fondazione.

## **Obiettivo 4 – Espansione del centro**

Nel 2020 continuare l'iter relativo all'espansione di protonterapia con le fasi di progettazione, autorizzazione e gara per la costruzione.

## **Obiettivo 5 – Internazionalità**

Favorire il riconoscimento di CNAO e delle sue attività a livello internazionale, stringendo rapporti e collaborazioni con istituzioni affini su tematiche di interesse per la clinica, la tecnologia e la ricerca in adroterapia.

## 2 DIREZIONE SCIENTIFICA

La Direzione Scientifica ha aperto l'anno 2019 sotto la gestione del Comitato Operativo Scientifico, che ha terminato la propria attività in marzo, quando, il giorno 28, il Consiglio di Indirizzo ha nominato il nuovo Direttore Scientifico, la prof.ssa Lisa Licitra.

### Ricerca clinica

Sono attivi gli studi clinici riportati in Tabella 2.

**Tabella 2** – *Elenco studi clinici attivati in CNAO.*

	Oggetto	Tipologia
SACRO	cordoma primitivo localizzato del sacro	Fase III + osservazionale
ETOILE	sarcomi, osteosarcomi, cordomi, ACC	III
PIOPPO*	pancreas borderline operabile	II
AIRC Boost CIRT Prostata	adenocarcinoma prostata alto rischio	II
SINTART 1 CIRT	neoplasie seni paranasali operabili	II
SINTART 2 CIRT	neoplasie seni paranasali inoperabili	II
Re-irradiazione recidive neoplasie intra-assiali gliali [osservazionale prospettico]*	re-irradiazione gliomi	Oss.
Re-irradiazione recidive meningiomi [osservazionale prospettico]*	re-irradiazione recidive di meningiomi	Oss.
MRI-guidance for organ motion management in carbon ion treatments of abdominal tumours 4D MRI CIRT*	quantificazione movimento organi tumori addominali	Oss.
INSIDE - Innovative Solutions for Dosimetry in hadrontherapy*	monitoraggio qualità trattamenti clinici	Oss.

\*: CNAO promotore

Si è presa in considerazione la gestione degli studi che vedono coinvolto il CNAO a vario titolo. L'andamento dell'arruolamento è complessivamente alquanto lento per cui si sono organizzati-Pancreas Day, 3 ottobre - e si organizzeranno incontri per la promozione dei vari studi, come Investigator Meeting, a cui gli specialisti della patologia oggetto dello studio saranno invitati. L'intento è di favorire la conoscenza degli studi in corso all'esterno di CNAO e allargare quindi la rete di collaborazioni utili al riferimento di pazienti trattabili. Sono stati contattati gli sperimentatori principali degli studi ETOILE e Boost prostata per sondare ed eventualmente concordare azioni a supporto dell'andamento degli studi. Gli Investigators' meetings saranno per lo più organizzati contestualmente ad eventi formativi accreditati ECM.

A supporto delle attività di ricerca clinica, sono stati predisposti dei moduli utili alla stesura di studi clinici interventistici e osservazionali nei quali vengono riportati i contenuti che uno studio clinico deve prevedere, come richiesto dalla linee guida ICH Good Clinical Practice. È stata predisposta la

documentazione a corredo della gestione degli studi, come il “delegation log” in cui si definiscono i soggetti coinvolti nelle ricerche e i rispettivi ruoli, il budget degli studi clinici, da formularsi per ogni studio e riportante i costi relativi alle procedure previste dalla sperimentazione. Per gli studi osservazionali retrospettivi, per garantire massima tutela dei dati personali dei soggetti coinvolti nello studio, è stato predisposto un modulo in cui lo sperimentatore principale potrà indicare i nominativi dei soggetti candidabili allo studio, risultati non reperibili ai tentativi di contatto per la somministrazione del consenso informato al trattamento dei loro dati nell’ambito della ricerca.

È stata predisposta la procedura sulla ricerca clinica ai sensi della ISO 9001, in cui si descrive il processo di attuazione di uno studio clinico inserendo l’approvazione da parte della Direzione Scientifica relativamente alla valenza della ricerca e all’aderenza agli obiettivi aziendali.

La gestione ordinata in linea con le normative sarà possibile grazie alla costituzione del Clinical Trial Center (CTC), ad ora formato solo dalle figure di Clinical Project Manager e Clinical Research Assistant ma a breve anche dal Data Manager. Clinical Project Manager e Data Manager si occuperanno del riordino dei dati risultanti dall’attività clinica complessiva, non solo legata alle sperimentazioni.

Compito del CTC sarà anche la creazione di un archivio per gli studi clinici in cui saranno conservati tutti i documenti relativi alle sperimentazioni, dalla fase preparatoria allo svolgimento, alla chiusura. È stato già creato un percorso nella rete interna CNAO per l’archiviazione della documentazione in formato digitale. Si sono raccolti ad ora i CV che lo staff partecipante a studi clinici deve produrre e gli attestati del corso di formazione base sulle ICH Good Clinical Practice. Si vorrebbe organizzare un corso sulle GCP di livello avanzato aperto anche agli esterni.

L’attività del CTC si concentrerà sui nuovi studi clinici proposti dai medici radioterapisti, ai quali sarà garantito pieno supporto già dalla stesura dei testi e nel disegno dello studio, sulla raccolta e gestione dei dati clinici, sull’aggiornamento e adeguamento della piattaforma RedCap per la gestione dei dati e sulla creazione di schede raccolta dati.

Si stanno predisponendo uno studio clinico multicentrico, SCOUT, avente per oggetto la radioterapia con ioni carbonio come attivatore di risposta all’immunoterapia in diverse patologie; tre studi per il trattamento con ioni carbonio di patologie ginecologiche con ioni carbonio. Gli studi saranno promossi e coordinati da CNAO.

Nell’anno sono stati sottoposti al Comitato Etico i seguenti emendamenti agli studi: PLOPP per modifica a schema della chemioterapia, INSIDE per inserimento patologie nei criteri di inclusione, CIPHER, non attivo, per modifica a schema della chemioterapia. Si è provveduto alla selezione ed attivazione delle polizze assicurative adeguate e alla stipula del contratto con il promotore UTSW per il CIPHER.

## **Internazionalizzazione**

Si è proceduto ad un accordo di collaborazione con MedAustron per la consulenza sulla ricerca sull’adroterapia. È stato stipulato un contratto con il prof. Kamada per attività di consulenza, verifica ed analisi dei risultati clinici sinora ottenuti dal CNAO, in particolare sui trattamenti con ioni carbonio. Gli esiti dell’analisi saranno utili per capire come le attività di CNAO siano o meno in linea con il panorama internazionale.

Si è proceduto alla candidatura del CNAO alla ERN European Reference Network EURACAN (EUropean RAre CANcers) per il tumore solido raro degli adulti, con il supporto di Regione Lombardia e del Ministero della Salute. Le ERN sono reti di patologia promosse dalla Commissione Europea per fornire l’informazione e le possibilità di cura a tutti i cittadini europei, sostenendone anche la mobilità internazionale. Il CNAO ha presentato la candidatura per i sarcomi ossei e dei tessuti molli, i tumori rari del testa-collo, i tumori rari del sistema nervoso centrale, il melanoma oculare. La procedura prevede un’autovalutazione da parte del centro candidato relativamente ai criteri di adeguatezza alle normative comunitarie sulla mobilità dei pazienti,

disponibilità di cure altamente specializzate con procedure di qualità consistenti, approccio multidisciplinare alla malattia e alla sua gestione, promozione dell'informazione verso medici specialisti, pazienti e loro famiglie, esperienza e competenza specifiche per patologia dei medici garantendo un'adeguata formazione, partecipazione del Centro alla stesura di linee guida per patologia, pubblicazione dei risultati clinici. L'analisi ha portato ad un risultato soddisfacente che implicherà tuttavia l'adeguamento di alcune fasi dei processi di arruolamento del paziente, gestione dati e loro validazione, identificazione delle patologie mediante utilizzo di nomenclature riconosciute internazionalmente, obiettivi del personale, business continuity plan, audit clinici, adeguamento del numero di pazienti per garantire la permanenza di CNAO nella rete europea. Gli argomenti che richiedono attenzione e riorganizzazione/adeguamento dei processi aziendali saranno sviluppati nel prossimo anno dalla Direzione Scientifica, se di competenza, o in collaborazione con altre Direzioni coinvolte, principalmente la Direzione Medica. Un primo riscontro sulla candidatura da parte del Board of Network è atteso a febbraio 2020.

Il CNAO è stato riconosciuto come membro dell'organizzazione EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. I medici radioterapisti potranno così partecipare a gruppi di lavoro su patologie di loro interesse e a congressi, il Centro potrà prendere parte a studi clinici promossi o gestiti da EORTC. L'attività nell'ambito di tali studi dovrà avvenire secondo gli standard EORTC presupponendo quindi un adeguamento delle procedure interne, che è già comunque stato avviato – raccolta CV dei ricercatori, corsi di formazione su ICH GCP, modulistica.

### **Percorsi Terapeutici Assistenziali**

Sono stati richiesti gli aggiornamenti dei PTA. La Direzione Scientifica ha promosso incontri per ciascun PTA a cui sono stati invitati gli Specialisti degli Enti partner istituzionali di CNAO, e del Gemelli di Roma, affinché fossero condivisi ed aggiornati dalla comunità dei Radioterapisti. Ogni documento è a cura del medico radioterapista referente di patologia. L'organizzazione delle attività cliniche per patologia/distretto corporeo è stata voluta al fine di garantire un riferimento univoco per i contatti esterni, rendendo più facile il riferimento dei casi al CNAO.

### **Accordi Internazionali**

In dicembre 2019 è stata accettata la proposta di estensione dell'accordo bilaterale con il Sistema Sanitario norvegese, fino al termine dell'anno 2020. Il sistema dell'accoglienza dei pazienti norvegesi è ormai consolidato e ben funzionante.

### **Eventi/Incontri 2019**

10 giugno: incontro con l'associazione pazienti affetti da tumore al pancreas Codice Viola.

9 settembre: "Carbon ions in head and neck tumors – NIRS experience". Seminario tenuto dal prof. Kamada, rivolto anche ad esterni.

16 settembre: "Carbon ions in sarcomas of thorax and pelvis – NIRS experience". Seminario tenuto dal prof. Kamada, rivolto anche ad esterni.

18 settembre: incontro organizzato nell'ambito di MakeSenseCampaign-AIOCC con le maggiori associazioni di pazienti nelle patologie testa-collo.

3 ottobre: "Pancreas Day": giornata di studio sull'adenocarcinoma pancreatico e informazione agli specialisti di settore sugli studi clinici attuali in CNAO. Sono emerse proposte di collaborazione fattiva su nuovi studi, primo fra tutti con Ospedale San Raffaele (prof. Cascinu).

Gli incontri con le associazioni di pazienti rientrano nell'ottica di una maggiore condivisione delle strategie terapeutiche tra medico e paziente, richiesta peraltro anche dai criteri delle ERN, anche per il loro coinvolgimento negli studi clinici.



Sono previsti incontri con AIOM e AIOM Lombardia per la condivisione della strategia di adozione dei LEA, ancora in fase di approvazione.

## **Varie**

- Revisione Carta dei Servizi e del Sito CNAO: suggerimento accolto di modifica/definizione della valutazione di casi clinici via email/telefonica, da “Servizio Medico” a “Consulto Preliminare” e conseguente revisione del Sito web.
- CNAO è stato inserito nella Rete Tumori Rari della ROL (Rete Oncologica Lombarda): i Radioterapisti CNAO referenti per patologia potranno partecipare alle attività dei Gruppi Multidisciplinari e alla conseguente stesura di Linee Guida.
- Progetto Italia – Giappone “Predictive Radiomic features for local control in Carbon Ion radiation therapy treatmentS – IRIS” presentato nell’ambito della call Grande Rilevanza del MAECI, sull’applicazione della radiomica alle immagini diagnostiche di pazienti trattati con adroterapia per la creazione di modelli predittivi della risposta alla terapia con ioni carbonio.
- Organizzazione della partecipazione dei Medici Radioterapisti CNAO agli incontri multidisciplinari di INT Milano, organizzati settimanalmente.
- Convenzione di consulenza con statistico del San Matteo per supporto nella stesura degli studi clinici.
- Partecipazione ad ACC Alleanza Contro il Cancro: a giugno e a dicembre. CNAO aderisce all’iniziativa di ACC relativa all’organizzazione di un corso per Monitor di studi clinici nell’ambito del progetto FORZA promosso dalla stessa organizzazione. Parteciperà il Clinical Project Manager del CNAO. Per il Congresso ACC 2020, si è proposto l’inserimento di una sessione sulla ricerca radiobiologica in Italia, sessione che potrebbe essere coordinata da CNAO e darebbe spazio alle attività precliniche del Centro.
- Partecipazione a Gruppo Privacy per la messa in atto del Regolamento Europeo sulla protezione dei Dati: formulazione moduli sulla ricerca clinica, adeguamento consensi informati studi clinici e contratti di collaborazione con centri partecipanti, procedura per studi osservazionali retrospettivi, aggiornamento checklist per attività che prevedono trattamento dati.
- Accordo di collaborazione con l’Istituto Ortopedico Galeazzi per l’esecuzione di RM 3T in pazienti arruolati nello studio clinico Bio-Chip: rinnovo fino al 31 Ottobre 2020.
- Accordo con EDiSU UNIPV (Ente per il Diritto allo Studio Universitario) per accoglienza ricercatori ospiti di CNAO nelle proprie strutture residenziali.
- Convenzione con la Scuola di Specializzazione in Radiologia di UNIPV.

## **Accoglienza visitatori**

Nel corso dell’anno, 69 visitatori, tra studenti e dottorandi di vari livelli del percorso accademico, medici specialisti in radioterapia oncologica, oncologia, radiologia, fisici medici, fisici e ingegneri hanno frequentato il Centro. Anche per il 2020 sono arrivate candidature per le borse di viaggio e frequenza da parte di Cyclotron Trust, ente britannico per la formazione sull’adroterapia di professionisti medici e fisici medici.

### **2.1 Pubblicazioni**

Nell’anno 2019 sono stati raccolti 51 articoli scientifici aventi per autori personale CNAO (Tabella 3).

È stata supportata l’Unità di Imaging Diagnostico nella sottomissione di sei articoli scientifici.

È stata delineata una procedura per regolamentare la paternità degli articoli scientifici, dalla ideazione del progetto che vi sta alla base alla suddivisione dei compiti all’interno del gruppo di lavoro, che è in genere compreso da diverse figure professionali del Dipartimento Clinico.

A sostegno della produzione scientifica, si è valutata l'offerta di inserimento di CNAO nel Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo tramite partecipazione a contratti con editori, per avere la possibilità di accesso diretto a banche dati e pubblicazioni scientifiche. È stato richiesto anche un preventivo ad una società di intermediazione e fornitura servizi informativi. Entrambe le opzioni sono risultate molto onerose. Si pensa di chiedere una forma di connessione con sistemi bibliotecari di istituti fondatori di CNAO, il che porterebbe ad un consistente risparmio ed allo stesso tempo darebbe la possibilità di consultare le riviste scientifiche.

**Tabella 3 - Elenco pubblicazioni 2019.**

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
1	A comparison between X-ray and carbon ion irradiation in human neural stem cells.	Morini J, Babini G, Barbieri S, Baiocco G, <b>Ciocca M</b> , Ivaldi GB, Liotta M, <b>Molinelli S</b> , Tabarelli de Fatis P, Ottolenghi A.	Radiat Prot Dosimetry. 2018 Dec 11. doi: 10.1093/rpd/ncy231. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30535035.
2	A platform for patient positioning and motion monitoring in ocular proton therapy with a non-dedicated beamline.	<b>R. Via, A. Pella</b> , F. Romanò, A. Fassi, <b>R. Ricotti, B. Tagaste, A. Vai, E. Mastella, M.R. Fiore, F. Valvo, M. Ciocca, G. Baroni</b>	Phys Med. 2019 Mar;59:55-63. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.02.020. Epub 2019 Mar 2. PubMed PMID: 30928066.
3	A clustering approach to 4D MRI retrospective sorting for the investigation of different surrogates.	Meschini G, Paganelli C, Gianoli C, Summers P, Bellomi M, <b>Baroni G</b> , Riboldi M.	Phys Med. 2019 Feb;58:107-113. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.02.003. Epub 2019 Feb 13.
4	A novel framework for spatial normalization of dose distributions in voxel-based analyses of brain irradiation outcomes.	Monti S., Paganelli C., Buizza, <b>G. Preda L., Valvo F.</b> , Magliulo M., <b>Baroni G.</b> , Palma G., Cella L.	Phys. Med. [accepted for publication].
5	A platform for patient positioning and motion monitoring in ocular proton therapy with a non-dedicated beamline.	<b>Via R, Pella A</b> , Romanò F, Fassi A, <b>Ricotti R, Tagaste B, Vai A, Mastella E, Rosaria Fiore M, Valvo F, Ciocca M, Baroni G.</b>	Phys Med. 2019 Mar;59:55-63. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.02.020. Epub 2019 Mar 2.
6	A step towards international prospective trials in carbon ion radiotherapy: investigation of factors influencing dose distribution in the facilities in operation based on a case of skull base chordoma.	Vogin G, Wambersie A, Koto M, Ohno T, Uhl M, <b>Fossati P</b> , Balosso J; ULICE WP2 working group.	Radiat Oncol. 2019 Feb 1;14(1):24. doi: 10.1186/s13014-019-1224-1.
7	Beam profile monitors for the CNAO experimental line.	<b>C. Viviani, G. M. A. Calvi, L. Lanzavecchia, A. Parravicini, E. Rojatti, M. Manzini,</b>	IBIC 2019

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
8	Biophysical modeling and experimental validation of relative biological effectiveness (RBE) for 4He ion beam therapy.	Mein S, Dokic I, Klein C, Tessonnier T, Böhlen TT, <b>Magro G</b> , Bauer J, Ferrari A, Parodi K, Haberer T, Debus J, Abdollahi A, <b>Mairani A</b> .	Radiat Oncol. 2019 Jul 11;14(1):123. doi: 10.1186/s13014-019-1295-z.
9	Brain MR findings in patients treated with particle therapy for skull base tumors.	<b>G.Viselner</b> , L.Farina, F.Lucev, E.Turpini, L.Lungarotti, A.Bacila, <b>A.Iannalfi</b> , <b>E.D'Ippolito</b> , <b>B.Vischioni</b> , <b>S.Ronchi</b> , E.Marchioni, <b>F.Valvo</b> , S.Bastianello, <b>L.Preda</b> .	Insights into Imaging (2019) 10:94 /10.1186/s13244-019-0784-9
10	Cancer of the anal region.	<b>Valvo F</b> , Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, Roth A, Trama A, Wittekind C, Bosset JF.	Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar;135:115-127. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.007. Epub 2019 Jan 16. Review.
11	Carbon fiber screws in spinal tumor and metastasis: advantages in surgery, radio-diagnostic and hadrontherapy.	Cuzzocrea F, Ghiara M, Gaeta M, <b>Fiore MR</b> , Benazzo F, Gentile L.	J Biol Regul Homeost Agents. 2019 Jul 11;33(4).
12	Carbon Ion Radiotherapy in the Management of the Tumors of the Peripheral Nervous System.	<b>Vitolo V</b> , <b>Fiore MR</b> , <b>Barcellini A</b> , <b>Vischioni B</b> , <b>Iannalfi A</b> , <b>Facoetti A</b> , <b>Fossati P</b> , <b>Bonora M</b> , <b>Ronchi S</b> , <b>D'Ippolito E</b> , <b>Petrucci R</b> , <b>Viselner G</b> , <b>Ciocca M</b> , <b>Preda L</b> , <b>Valvo F</b> , <b>Orecchia R</b> .	Anticancer Res. 2019 Feb;39(2):909-913. doi: 10.21873/anticancer.13193
13	Carbon Ion Radiotherapy in the Management of Unusual Liposarcomas: A Case Report.	<b>Vitolo V</b> , <b>Barcellini A</b> , <b>Fossati P</b> , <b>Fiore MR</b> , <b>Vischioni B</b> , <b>Iannalfi A</b> , <b>Facoetti A</b> , <b>Bonora M</b> , <b>Ronchi S</b> , <b>D'Ippolito E</b> , <b>Petrucci R</b> , <b>Viselner G</b> , <b>Preda L</b> , <b>Ciocca M</b> , <b>Valvo F</b> , <b>Orecchia R</b> .	In Vivo. 2019 Mar-Apr;33(2):529-533. doi: 10.21873/invivo.11506.
14	Characterization of a MLIC detector for QA in scanned proton and carbon ion beams.	<b>A. Vai</b> , <b>D. Maestri</b> , <b>G. Magro</b> , <b>E. Mastella</b> , <b>A. Mairani</b> , <b>A. Mirandola</b> , <b>S. Molinelli</b> , <b>S. Russo</b> , M. Togno, S. La Civita, <b>M. Ciocca</b>	International Journal of Particle Therapy 6(2), 50-59 (2019), <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00064.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00064.1</a>
15	Design and commissioning of the non-dedicated scanning proton beamline for ocular treatment at the synchrotron-based CNAO facility.	<b>Ciocca M</b> , <b>Magro G</b> , <b>Mastella E</b> , <b>Mairani A</b> , <b>Mirandola A</b> , <b>Molinelli S</b> , <b>Russo S</b> , <b>Vai A</b> , <b>Fiore MR</b> , Mosci C, <b>Valvo F</b> , Via R, Baroni G, <b>Orecchia R</b> .	Med Phys. 2019 Jan 19. doi: 10.1002/mp.13389. [Epub ahead of print]

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
16	Determination of ion recombination and polarity effect correction factors for a plane-parallel ionization Bragg peak chamber under proton and carbon ion pencil beams.	<b>Mirandola A, Magro G, Maestri D, Mairani A, Mastella E, Molinelli S, Russo S, Vai A, Ciocca M.</b>	Phys Med Biol. 2019 Apr 26;64(9):095010. doi: 10.1088/1361-6560/ab0db4.
17	Development and validation of single field multi-ion particle therapy treatments.	Kopp B, Mein S, Dokic I, Harrabi S, Böhlen TT, Haberer T, Debus J, Abdollahi A, <b>Mairani A.</b>	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Oct 11. pii: S0360-3016(19)33879-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.008. [Epub ahead of print]
18	Dose intercomparison at Italian hadrontherapy centers.	F. Guida, A. Barbato, <b>M. Ciocca</b> , M. Schwarz, S. Lorentini, <b>E. Mastella</b> , G.A.P. Cirrone, G. Petringa, M. Liotta, P. Tarabelli De Fatis, M. Masia, G. Mettiviera, P. Russo	Physica Medica 68 (2019) 83–87 <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.11.009">https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.11.009</a>
19	Dosimetric accuracy and radiobiological implications of ion computed tomography for proton therapy treatment planning.	Meyer S, Kamp F, Tessonnier T, <b>Mairani A</b> , Belka C, Carlson DJ, Gianoli C, Parodi K.	Phys Med Biol. 2019 Mar 14. doi: 10.1088/1361-6560/ab0fdf. [Epub ahead of print]
20	Dosimetric validation of Monte Carlo and analytical dose engines with raster-scanning 1H, 4He, 12C, and 16O ion-beams using an anthropomorphic phantom.	<b>Mein S, Kopp B, Tessonnier T, Ackermann B, Ecker S, Bauer J, Choi K, Aricò G, Ferrari A, Haberer T, Debus J, Abdollahi A, Mairani A.</b>	Phys Med. 2019 Aug;64:123-131. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.07.001.
21	Effects of L-DOPA Pretreatment on the Kinetics, Migration and Carbon Ion Radiation Response of T98G Cells.	<b>Facoetti A, Cavagnini M, Ciocca M</b> , Nano R, Pasi F, Aprile C, Lodola L, Persico MG, Marengo M, <b>Valvo F, Orecchia R.</b>	Anticancer Res. 2019 Jan;39(1):119-125. doi: 10.21873/anticancer.13087.
22	Evaluation of the early endocrinological sequelae after hadron therapy on anterior skull base lesions in the adult population: a preliminary study.	Zoia C, Lombardi F, Custodi VM, Lovati E, Lucotti P, <b>Iannalfi A</b> , D'ippolito E, <b>Valvo F</b> , Bongetta D.	Minerva Endocrinol. 2019 Nov 13. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03071-2. [Epub ahead of print]
23	Feasibility of 3D printed salivary duct models for sialendoscopic skills training: preliminary report.	Canzi P, Capaccio P, Marconi S, Conte G, <b>Preda L</b> , Avato I, Aprile F, Gaffuri M, Occhini A, Pignataro L, Auricchio F, Benazzo M.	Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019 Dec 16. doi: 10.1007/s00405-019-05763-4. [Epub ahead of print]

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
24	Feasibility of Carbon Ion Radiotherapy in the Treatment of Gynecological Melanoma.	<b>Barcellini A, Vitolo V, Facoetti A, Fossati P, Preda L, Fiore MR, Vischioni B, Iannalfi A, Bonora M, Ronchi S, D'Ippolito E, Petrucci R, Viselner G, Ciocca M, Valvo F, Orecchia R.</b>	In Vivo. 2019 Mar-Apr;33(2):473-476. doi: 10.21873/invivo.11497.
25	First benchmarking of the BIANCA model for cell survival prediction in a clinical hadron therapy scenario.	Carante MP, Arico G, Ferrari A, Kozłowska WS, <b>Mairani A</b> , Ballarini F.	Phys Med Biol. 2019 Sep 30. doi: 10.1088/1361-6560/ab490f. [Epub ahead of print]
26	FLUKA particle therapy tool for Monte Carlo independent calculation of scanned proton and carbon ion beam therapy.	Kozłowska WS, Böhlen TT, Cuccagna C, Ferrari A, Fracchiolla F, <b>Magro G, Mairani A</b> , Schwarz M, Vlachoudis V, Georg D.	Phys Med Biol. 2019 Mar 29;64(7):075012. doi: 10.1088/1361-6560/ab02cb.
27	Il rischio di secondo tumore radioindotto da adroterapia rispetto alla radioterapia tradizionale.	<b>A. Facoetti</b>	AGGIORNAMENTI DI RADIOPROTEZIONE vol. 55, p. 46-53, ISSN: 2281-7956
28	Impact of the newly proposed ICRU/ICRP quantities on neutron calibration fields and extended range neutron rem-counters.	Pozzi F, <b>Ferrarini M</b> , Ferulli F, Silari M.	J Radiol Prot. 2019 Apr 12. doi: 10.1088/1361-6498/ab18ca.
29	Impact of TPS calculation algorithms on dose delivered to the patient in proton therapy treatments	<b>S. Molinelli, S. Russo, G. Magro, D. Maestri, A. Mairani, E. Mastella, A. Mirandola, A. Vai, B. Vischioni, F. Valvo, M. Ciocca</b>	Physics in Medicine and Biology 2019 Feb 25, in press, <a href="https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab0a4d">https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab0a4d</a>
30	Implementation of RF-KO Extraction at CNAO.	<b>S. Savazzi, E. Bressi, G. Debernardi, L. Falbo, V. Lante, C. Priano, M.G. Pullia</b> , P. Meliga, G. Russo,	Proceedings IPAC luglio 2019 doi:10.18429/JACoW-IPAC2019-THPMP010
31	Inter-observer agreement on the morphology of screening-detected lung cancer: beyond pulmonary nodules and masses.	Rampinelli C, Minotti M, Ancona E, <b>Preda L</b> , Bertolotti R, Summers P, Raimondi S, Bagnardi V, Bellomi M.	Eur Radiol. 2019 Jul;29(7):3862-3870. doi: 10.1007/s00330-019-06243-3. Epub 2019 May 6.
32	Investigation of single carbon ion fragmentation in water and PMMA for hadron therapy.	Aricò G, Gehrke T, Gallas R, <b>Mairani A</b> , Jäkel O, Martišíková M.	Phys Med Biol. 2019 Mar 7;64(5):055018. doi: 10.1088/1361-6560/aafa46.

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
33	IVIM-DWI MRI in meningiomas: a tool to detect early microstructural changes during and after proton-therapy.	M.V. Raciti, A. Franconeri, G. Buizza, <b>G. Fontana, G. Viselner, A. Iannalfi, E. D'Ippolito, L.M. Farina, L. Preda</b>	Abstract presentato a ECR 2019 Wien
34	Letter to the Editor concerning: Re-irradiation in gynaecological cancers, present experiences and future hopes	<b>A. Barcellini, V. Vitolo, E. Mastella, A. Mirandola, F. Valvo</b>	Journal of Radiation Oncology (2019), <a href="https://doi.org/10.1007/s13566-019-00396-w">https://doi.org/10.1007/s13566-019-00396-w</a>
35	Long-time clinical experience in patient setup for several particle therapy clinical indications: management of patient positioning and evaluation of setup reproducibility and stability.	<b>Ricotti R, Pella A, Tagaste B, Elisei G, Fontana G, Bonora M, Ciocca M, Valvo F, Orecchia R, Baroni G.</b>	Br J Radiol. 2019 Nov 14;20190595. doi: 10.1259/bjr.20190595. [Epub ahead of print]
36	Magnetic Resonance Imaging and Its Effects on Metallic Brackets and Wires: Does It Alter the Temperature and Bonding Efficacy of Orthodontic Devices?	Sfondrini MF, <b>Preda L</b> , Calliada F, Carbone L, Lungarotti L, Bernardinelli L, Gandini P, Scribante A.	Materials (Basel). 2019 Nov 30;12(23). pii: E3971. doi: 10.3390/ma12233971.
37	Microdosimetric characterization of clinical carbon- ion beams using synthetic diamond detectors and spectral conversion methods	Giulio Magrin, Claudio Verona, <b>Mario Ciocca</b> , Marco Marinelli, <b>Edoardo Mastella</b> , Marcus Stock, Gianluca Verona- Rinati	Med Phys. 2019 Nov 15. doi: 10.1002/mp.13926.
38	MRI-based tumour control probability in skull-base chordomas treated with carbon-ion therapy.	Buizza G, <b>Molinelli S, D'Ippolito E, Fontana G, Pella A, Valvo F, Preda L, Orecchia R, Baroni G</b> , Paganelli C.	Radiother Oncol. 2019 Aug;137:32-37. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.018. Epub 2019 Apr 30.
39	MRI-based tumour control probability model in particle therapy.	G Buizza, <b>S Molinelli, E D'Ippolito, G Fontana, L Anemoni, L Preda, G Baroni, F Valvo, C Paganelli</b>	Radiother. Oncol. vol. 137, pp. 32–37, Aug. 2019
40	Optic nerve constraints for carbon ion RT at CNAO - Reporting and relating outcome to European and Japanese RBE.	Dale JE, <b>Molinelli S, Vitolo V, Vischioni B, Bonora M, Magro G</b> , Pettersen HES, <b>Mairani A</b> , Hasegawa A, Dahl O, <b>Valvo F, Fossati P.</b>	Radiother Oncol. 2019 Jul 13;140:175-181. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.028.
41	Optics and commissioning of the CNAO experimental beam line.	<b>S.Savazzi, E.Bressi, L. Falbo, V. Lante, C. Priano, M.G. Pullia</b> , P. Meliga	Proceedings IPAC luglio 2020 doi:10.18429/JACoW-IPAC2019-THPMP011



#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
42	Organ motion: clinical practice.	<b>A. Vai</b>	Enlight 2019, Caen (Francia), 1-3 luglio 2019 Relazione su invito
43	Particle beam microstructure reconstruction and coincidence discrimination in PET monitoring for hadron therapy.	Kostara E, Sportelli G, Belcari N, Camarlinghi N, Cerello P, Del Guerra A, Ferrero V, <b>Fiorina E</b> , Giraudo G, Morrocchi M, Pennazio F, <b>Pullia M</b> , Rivetti A, Rolo MD, Rosso V, Wheadon R, Bisogni MG.	Phys Med Biol. 2019 Jan 21;64(3):035001. doi: 10.1088/1361-6560/aafa28.
44	Perfusion and diffusion in meningioma tumors: a preliminary multiparametric analysis with Dynamic Susceptibility Contrast and IntraVoxel Incoherent Motion MRI.	Zampini M.A., Buizza G., Paganelli C., <b>Fontana G.</b> , <b>D'Ippolito E.</b> , <b>Valvo F.</b> , <b>Preda L.</b> , <b>Baroni G.</b>	Magn Reson Imaging. 2019 Dec 28. pii: S0730-725X(19)30350-9. doi: 10.1016/j.mri.2019.12.003.
45	Preoperative chemotherapy and carbon ions therapy for treatment of resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a prospective, phase II, multicentre, single-arm study.	<b>V.Vitolo</b> , L.Cobianchi, S.Brugnatelli, <b>A.Barcellini</b> , A.Peloso, <b>A.Facoetti</b> , A.Vanoli, S.Delfanti, <b>L.Preda</b> , <b>S.Molinelli</b> , C.Klersy, <b>P.Fossati</b> , <b>R.Orecchia</b> , <b>F.Valvo</b>	BMC Cancer volume 19, Article number: 922 (2019) <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-019-6108-0">https://doi.org/10.1186/s12885-019-6108-0</a>
46	RBE-weighted dose in carbon ion therapy for ACC patients: Impact of the RBE model translation on treatment outcomes.	<b>Molinelli S</b> , <b>Bonora M</b> , <b>Magro G</b> , Casale S, Dale JE, Fossati P, Hasegawa A, Mirandola A, Ronchi S, Russo S, Preda L, Valvo F, Orecchia R, Ciocca M, Vischioni B.	Radiother Oncol. 2019 Sep 12. pii: S0167-8140(19)33068-3. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.022.
47	Rectum Dose Constraints for Carbon Ion Therapy: Relative Biological Effectiveness Model Dependence in Relation to Clinical Outcomes.	<b>Choi K</b> , <b>Molinelli S</b> , <b>Russo S</b> , <b>Mirandola A</b> , <b>Fiore MR</b> , <b>Vischioni B</b> , <b>Fossati P</b> , <b>Petrucci R</b> , <b>Turturici I</b> , <b>Dale JE</b> , <b>Valvo F</b> , <b>Ciocca M</b> , <b>Mairani A</b> .	Cancers (Basel). 2019 Dec 21;12(1). pii: E46. doi: 10.3390/cancers12010046.
48	RIDOS: A new system for online computation of the delivered dose distributions in scanning ion beam therapy.	Giordanengo S, Vignati A, Attili A, <b>Ciocca M</b> , <b>Donetti M</b> , Fausti F, Manganaro L, Milian FM, <b>Molinelli S</b> , Monaco V, <b>Russo G</b> , Sacchi R, Varasteh Anvar M, Cirio R.	Phys Med. 2019 Apr;60:139-149. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.03.029. Epub 2019 Apr 5.
49	The Role of Particle Therapy in the Risk of Radio-induced Second Tumors: A Review of the Literature.	<b>Facoetti A</b> , <b>Barcellini A</b> , <b>Valvo F</b> , <b>Pullia M</b> .	Anticancer Res. 2019 Sep;39(9):4613-4617. doi: 10.21873/anticancer.13641. Review.

#	Titolo di pubblicazione	Autore	Luogo di Pubblicazione
50	Validation of a model for physical dose variations in irregularly moving targets treated with carbon ion beams.	<b>Meschini, Seregni, Molinelli, Vai, Phillips, Sharp, Pella, Valvo, Ciocca, Riboldi, Paganetti, Baroni.</b>	Med Phys 2019;46(8):3663-73
51	Virtual 4DCT from 4DMRI for the management of respiratory motion in carbon ion therapy of abdominal tumors.	Meschini G, Vai A, Paganelli C, <b>Molinelli S, Fontana G, Pella A, Preda L, Vitolo V, Valvo F, Ciocca M, Riboldi M, Baroni G.</b>	Med Phys. 2019 Dec 27. doi: 10.1002/mp.13992. [Epub ahead of print]



### 3 UFFICIO COMUNICAZIONE

L'Ufficio Comunicazione CNAO, in collaborazione con l'agenzia di relazioni pubbliche e istituzionali SEC Newgate, ha proseguito il lavoro di rafforzamento della conoscenza di CNAO come centro di riferimento per le cure oncologiche avanzate e per l'adroterapia.

Sono state promosse azioni di comunicazione mirata attraverso alcuni strumenti come newsletter clinica dedicata ai medici in target, azioni di direct email marketing con comunicazioni mirate per patologia verso gli specialisti, newsletter per il grande pubblico, azioni mirate di formazione e informazioni per medici specialisti, social network e attività di engagement con le associazioni dei pazienti. Ne sono un esempio l'incontro con l'associazione pazienti affetti da tumore al pancreas, Codice Viola, e l'evento organizzato nell'ambito della MakeSenseCampaign-AIOCC con le maggiori associazioni di pazienti delle patologie testa-collo.

Nel corso del 2019 sono state inoltre promosse e favorite azioni di comunicazione congiunta con i partner istituzionali (INT, IEO, San Matteo, INFN, Politecnico di Milano) e con altre importanti istituzioni (Fondazione Policlinico Gemelli, Università di Pisa, Università di Roma "La Sapienza") e i centri NIRS (Giappone) e Med-Austron (Austria).

Sono state realizzate interviste con gli specialisti con i quali CNAO ha in corso collaborazioni per la divulgazione attraverso il sito e i canali social istituzionali. È stato costruito un corso di formazione a distanza (FAD) in collaborazione con INT per il melanoma oculare che sarà on line il 31 gennaio 2020 e raggiungerà 3.000 oculisti, infermieri e ortottisti.

L'attività di comunicazione ha anche voluto valorizzare un importante progetto per l'accoglienza e il benessere dei pazienti pediatrici: la fiaba illustrata «*Il viaggio di MeV supereroe*» creata dal personale sanitario di CNAO per spiegare l'adroterapia ai bambini in modo divertente. Tg2 Medicina 33 ha dedicato un servizio al progetto. La notizia e le foto di MeV sono state raccontate anche da quotidiani come Corriere della Sera, Avvenire e da magazine quali Ok Salute e Intimità.



Il 28 Febbraio 2019 è stato organizzato uno spettacolo di beneficenza “I Fuori sede – Storie di pazienti oncologici” al teatro Fraschini di Pavia, il cui ricavato ha consentito la realizzazione della sala dedicata ai pazienti pediatrici decorata con le immagini tratte dal racconto “*Il viaggio di MeV supereroe*”.

Anche nel 2019 CNAO ha preso attivamente parte all'evento europeo *Notte dei Ricercatori* con uno stand al castello visconteo di Pavia e un open day per la visita del centro con oltre 400 visitatori.

Nel 2019, l'attività proattiva di media relations, escludendo quindi le sole citazioni, ha generato oltre 350 uscite tra stampa (10 articoli su quotidiani nazionali), servizi televisivi (8 su tv nazionali) e articoli sul web, con un incremento del 78% rispetto al 2018.

Due esempi sono riportati nelle immagini seguenti.



## Il dottor protone

Al Cnao di Pavia si colpisce il cancro con la radioterapia del futuro

Le attività di social networking hanno raggiunto circa 6 milioni di persone contribuendo ad accrescere la community CNAO. Tra i follower di CNAO su Twitter vi sono profili molto seguiti e interessanti per le attività della Fondazione come l'ufficio stampa del CNR, il Consiglio Nazionale delle Ricerche, il Comune di Pavia, l'Ospedale pediatrico Gaslini di Genova, il Gran Sasso Science Institute, l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, l'Istituto Dermatologico San Gallicano, l'Agop Onlus, l'Associazione Genitori dal 1977 accanto ai bambini malati di tumore e alle loro famiglie, il centro di Riferimento Oncologico, CRO di Aviano, il centro di ricerca e ospedale di alta specializzazione di rilievo nazionale nel settore oncologico, Salute Lazio, Account Ufficiale dell'Assessorato alla Sanità e all'Integrazione Socio Sanitaria della Regione Lazio, l'Associazione Codice Viola.

Il progetto CNAO Clinical News, partito a novembre 2017, oggi conta oltre 5200 iscritti e un tasso di apertura media del 20% pari a circa 1200 utenti. Il piano editoriale ha visto 6 uscite ognuna con focus sull'attività clinica del CNAO in relazione all'esperienza e alla ricerca scientifica internazionale in adroterapia.

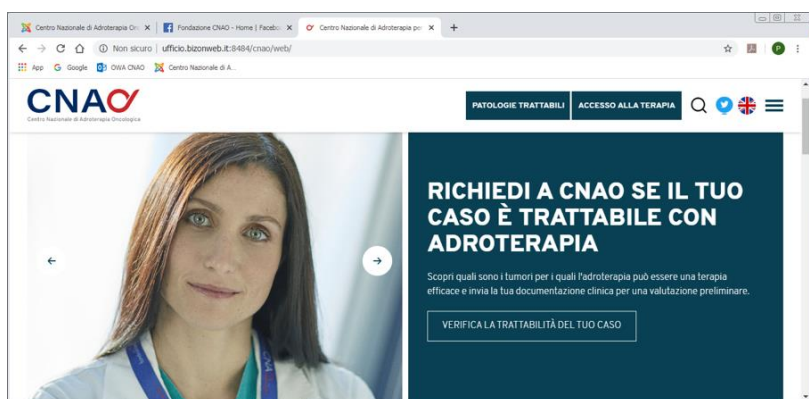


La newsletter dedicata al grande pubblico CNAO News ha registrato un incremento in un anno pari al 72% degli iscritti che oggi sono oltre 5000 e un interesse crescente con tassi di apertura media del 30%.



## Nuovo sito e logo CNAO

Con l'obiettivo di dare centralità al sito istituzionale nella strategia di comunicazione è stata fatta un'approfondita ricerca delle principali agenzie web operanti nel settore sanitario selezionando 3 fornitori ai quali è stato chiesto di costruire una proposta per la realizzazione del nuovo sito web di CNAO, la cui messa on line è prevista per la fine di gennaio 2020.



Il nuovo sito è stato costruito con l'obiettivo di dare una nuova veste grafica e un'immagine più clinica e innovativa, in grado di favorire la visibilità degli elementi distintivi del centro, ottenere la massima performance SEO e SEM, in particolare nella ricerca per patologia, sia verso i pazienti che verso gli specialisti che cercano informazioni sull'adroterapia.

Per agevolare il paziente è stata introdotta una modalità semplificata ed efficiente del caricamento dei documenti clinici. Al contempo, per ottimizzare il lavoro degli operatori CNAO e per favorire le candidature di pazienti elettivi, è stato impostato un funnel di domande mirate per ogni patologia trattabile. Il nuovo sito sarà visibile su tutti i dispositivi (computer, tablet e smartphone) e sarà tradotto in Inglese, Francese e Russo.



In occasione del restyling del sito è stata ridefinita l'immagine del brand CNAO optando per un **nuovo logo**, così da farlo diventare un elemento grafico di forte riconoscibilità.

## Campagna 5 per mille

Per quanto riguarda la strategia per la campagna 5x1000 si è deciso di presidiare il territorio pavese con affissioni murali e pensiline autobus, un lavoro di sponsorizzazione su FB geolocalizzato, la realizzazione di una pagina di atterraggio (landing page) per le azioni sul web, il lancio di video appelli di personale CNAO e di pazienti, la realizzazione di un video istituzionale declinato per il 5x1000 per i Social e TV locali.



Nel mese di dicembre è stato attivato un progetto di postalizzazione e direct email marketing con Poste Italiane verso i pazienti CNAO e gli iscritti alla newsletter generalista per la raccolta di donazioni a favore dei progetti clinici di ricerca di CNAO, a fronte del quale si è registrato un aumento delle donazioni pari al 70% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

## Pazienti internazionali

Sul fronte pazienti internazionali CNAO ha partecipato a una missione in Russia promossa dal gruppo di lavoro sanità transfrontaliera di Assolombarda che ha coinvolto i principali centri di eccellenza lombarda e che, come primo risultato, porterà alla firma di un contratto con due grandi compagnie assicurative russe per il reclutamento di pazienti solventi.

CNAO, sempre attraverso Assolombarda, ha aderito al progetto di Sino Eu link "Healthlanditaly", che ha l'obiettivo di promuovere, attraverso un'App e un programma su WeChat, le eccellenze sanitarie italiane in Cina e attrarre potenziali pazienti.

È stata realizzata una pagina pubblicitaria CNAO sulla rivista "The Patient's Guide to Treatment Abroad" (6000 ambulatori di medici di medicina generale del Regno Unito).

## **Obiettivi 2020**

Per il 2020 gli obiettivi individuati sono i seguenti:

- rafforzare il posizionamento e la conoscenza di CNAO;
- favorire il reclutamento di pazienti elettivi attraverso azioni mirate verso gli specialisti in target;
- valorizzare l'attività clinica attraverso la diffusione di case study;
- valorizzare l'attività di ricerca e sviluppo;
- incrementare il reclutamento di pazienti internazionali.

Si potenzierà ulteriormente l'attività sui social attraverso sinergie con enti e associazioni di pazienti.

Per favorire il reclutamento di pazienti elettivi verranno realizzate campagne di comunicazione mirate e multi-target su specifiche patologie individuate con la Direzione Medica e la Direzione Scientifica; verranno organizzati corsi FAD di formazione per gli specialisti in target; verrà promossa la presenza di CNAO con interventi ai principali congressi oncologici e verranno favoriti incontri con le associazioni di pazienti.

La newsletter clinica e quella destinata al grande pubblico resteranno strumenti di informazione e di engagement degli utenti.

Al fine di valorizzare l'attività di ricerca e di sviluppo verrà organizzato un evento in occasione del lancio della linea sperimentale e sarà importante organizzare un congresso scientifico CNAO.

Per il 2020 sarà realizzata un'unica campagna focalizzata sul 5x1000 per consolidare la notorietà acquisita, che verrà pianificata sul web, sui social e attraverso out of home advertising presidiando il territorio pavese.

Per quanto riguarda il reclutamento di pazienti internazionali proseguirà il rapporto di collaborazione già avviato con Assolombarda; verrà avviato un dialogo con le ambasciate e saranno promosse attività di engagement attraverso i social network degli italiani residenti all'estero. Sarà inoltre importante attivare un'azione mirata verso le associazioni di pazienti estere.

## **4 DIREZIONE SANITARIA**

### **Rapporti con gli enti**

La Direzione Sanitaria ha periodicamente aggiornato la ATS di Pavia in merito al personale sanitario operante presso il Centro, tramite la compilazione del modello EP (Elenco Personale); l'aggiornamento è stato puntualmente effettuato tramite la consegna di tale documento e relativi allegati con cadenza trimestrale.

La Direzione Sanitaria ha coordinato nel corso del 2019 la predisposizione della documentazione richiesta da ATS Pavia per ottenere l'autorizzazione a effettuare prestazioni in sedazione. La documentazione è stata consegnata a metà del mese di ottobre 2019 e recentemente è pervenuta la validazione da parte di ATS.

### **Autorizzazioni ATS per i pazienti candidati all'adroterapia e non provenienti dalla Regione Lombardia**

Durante il 2019 (come per gli anni precedenti), per i pazienti non provenienti dalla regione Lombardia (e dalla Emilia Romagna) è stato necessario ottenere un'autorizzazione preventiva all'effettuazione della terapia da parte della ATS di appartenenza dei pazienti stessi.

La Direzione Sanitaria ha seguito l'iter autorizzativo di ogni paziente, mantenendo costanti rapporti con i referenti delle varie ATS, con le Direzioni Generali e Sanitarie e con gli Assessorati alla Salute delle Regioni. La Direzione Sanitaria ha fatto da punto di riferimento per i pazienti e per il personale delle ATS.

### **Verifiche e controlli su corretta applicazione procedure interne**

Nel 2019 la direzione sanitaria ha effettuato verifiche relative alla corretta applicazione delle seguenti procedure interne:

- gestione farmaci;
- gestione rifiuti;
- gestione documentazione clinica;
- radio farmaco;
- analisi indicatori della qualità.

Le verifiche di tali procedure rivestono un ruolo importante per le attività di monitoraggio e di miglioramento continuo. La gestione dei farmaci e dell'armadio farmaceutico è stata effettuata quattro volte nel 2019, in quanto il mancato controllo e la scorretta gestione dei farmaci potrebbe essere fonte di rischio per il paziente. In particolare si è affrontata la procedura con ATS e con gli enti competenti in merito alla smaltimento dei farmaci stupefacenti. La procedura è stata applicata correttamente. I risultati delle verifiche sono stati positivi.

### **Controllo e archiviazione della documentazione clinica**

La Direzione Sanitaria è responsabile della corretta gestione dell'archivio clinico e della archiviazione della documentazione clinica relativa alle prestazioni effettuate in CNAO. La documentazione clinica viene consegnata alla Direzione Sanitaria dalla segreteria del Dipartimento Clinico; viene ricontrollata dal personale della direzione sanitaria e archiviata. La Direzione Sanitaria mantiene aggiornato un report contenente le cartelle presenti in archivio e quelle mancanti. Periodicamente, il Direttore Sanitario viene aggiornato sullo stato dell'attività.

La Direzione Sanitaria predispone le copie delle cartelle cliniche di radioterapia richieste dai pazienti a seguito di compilazione di un apposito modulo. Le richieste di copie di cartelle di radioterapia e di referti e immagini di esami di diagnostica nell'anno 2019 sono state numerose. Si

sono comunque evase tutte le richieste nei tempi previsti dalle procedure interne, che sono più restrittive di quanto previsto dalla normativa di riferimento.

### **Verifica ispettiva dell'ente certificatore ISO 9001 e ISO 13485**

Nel mese di luglio 2019 la Direzione Sanitaria ha collaborato con l'Ufficio Qualità nel corso della visita ispettiva dell'ente certificatore TUV. A tal scopo sono state verificate le procedure e le istruzioni operative in vigore al CNAO.

L'esito della visita è stato positivo.

Inoltre la Direzione Sanitaria ha partecipato al gruppo di lavoro istituito dalla Direzione Generale relativo all'applicazione del Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali e al gruppo di lavoro creato per la gestione del rischio clinico in CNAO, effettuando anche un corso di formazione della durata di 32 ore.

### **Attività 2020**

Di seguito gli obiettivi primari per la Direzione Sanitaria nel 2020.

- 1) Informatizzazione della cartella clinica: tale procedura permette di ridurre lo spazio fisico necessario alla archiviazione della documentazione sanitaria, di rendere più facilmente accessibili tutti dati relativi ai trattamenti al personale sanitario (evitando di dover prelevare le cartelle dall'archivio), di facilitare la duplicazione della documentazione richiesta dai pazienti e di avere sempre un back up dei documenti (questo è difficilmente ottenibile con la gestione cartacea delle cartelle).
- 2) Certificazione Joint Commission. Verifica e aggiornamento delle procedure relative ai vari processi (sanificazione, sorveglianza sanitaria del personale – D. Lgs 81/2008 – controllo farmaci, documentazione clinica, etc...). Produzione delle nuove procedure necessarie per rispondere ai requisiti di Joint Commission, come richiesto dalla Direzione.
- 3) Verifica puntuale della documentazione clinica consegnata e aggiornamento relativo alla completezza dell'archivio.



## 5 SERVIZIO DI RADIOPROTEZIONE

Il CNAO utilizza per le sue attività diverse sorgenti di radiazioni ionizzanti (sincrotrone, tubi radiogeni, radiofarmaci per medicina nucleare ecc...). Per garantire la protezione di lavoratori, popolazione e ambiente, l'esercizio di questo tipo di sorgenti è sottoposto, secondo la normativa vigente (D.Lgs 230/95 e s.m.i.), ad un Nulla Osta rilasciato dal Ministero dello Sviluppo Economico, di concerto con altri ministeri e sentite diverse autorità locali (Prefettura, VVFF, ATS, Regione ecc.). Devono inoltre essere assicurati diversi provvedimenti di legge, che devono essere in gran parte gestiti da un Esperto Qualificato con il grado di abilitazione più alto (III) previsto dalla normativa.

Il Servizio Radioprotezione del CNAO è composto ad oggi da tre persone (un Esperto Qualificato di III grado e due tecnici), e si occupa principalmente di gestire gli aspetti di radioprotezione per tutte le attività del CNAO in cui vengono impiegate radiazioni ionizzanti. Il Servizio fornisce poi una continua attività di supporto, per gli aspetti di competenza, allo sviluppo delle espansioni in corso di commissioning (es. la nuova linea sperimentale) o in fase di progetto (facility per protonterapia, BNCT, III sorgente).

Un particolare impegno è anche dedicato ad attività scientifiche e di ricerca, in collaborazione con il gruppo Ricerca e Sviluppo del CNAO e con varie università ed enti di ricerca (tra cui PoliMi, UniPv e INFN).

### Attività di servizio

La parte fondamentale delle attività del servizio è costituita dalla gestione degli adempimenti che la normativa pone a carico dell'Esperto Qualificato, che sono in parte routinari e in parte variabili a seconda dell'evoluzione delle attività del CNAO.

Tra questi le misure dei campi di radiazione all'interno e all'esterno dell'edificio del Centro, i controlli dei sistemi di sicurezza del sincrotrone e delle altre macchine radiogene (CT e CT-PET), i controlli di buon funzionamento degli strumenti (Figura 3) e le loro tarature in campi di riferimento, e i controlli radiometrici sui materiali. Inoltre, una parte significativa del lavoro è dedicata alla gestione del personale esposto a radiazioni ionizzanti, su vari aspetti che vanno dalla formazione alla dosimetria personale e alla relativa gestione documentale.

Un quadro riassuntivo delle attività di servizio effettuate nel 2019 è presentato nella Tabella 4 sottostante.

**Tabella 4** – Attività del servizio di Radioprotezione.

Misure di dose ambientale all'interno e all'esterno dell'edificio	869 misure passive e 90 ore (con tempo macchina dedicato) di misure attive
Misure di attivazione sulle strutture fisse delle macchine	oltre 300 misure di rateo di dose
Valutazione di dose individuale	96 lavoratori esposti/ oltre 500 valutazioni di dose
Controlli del Sistema di Interlock (SIS)	4 sessioni di controlli, 87 ore macchina dedicate
Controlli dei sistemi di sicurezza di CT e CT-PET	4 sessioni di controlli
Misure in occasione degli esami PET	13 giornate di misure
Formazione del personale	13 incontri / 33 ore di formazione frontale
Controlli di buon funzionamento degli strumenti/tarature presso il CESNEF	78 strumenti /oltre 400 misure eseguite
Gestione del personale	221 documenti prodotti
Caratterizzazione materiali da allontanare	45 caratterizzazioni complete/480 controlli radiometrici



**Figura 3** - Alcuni strumenti per neutroni del CNAO, durante il lavoro di taratura alla facility di metrologia neutronica del PoliMi (Dicembre 2019).

Un aspetto fondamentale del servizio riguarda la redazione e gestione della documentazione e della corrispondenza con gli Enti Vigilanti necessaria al rispetto della normativa vigente e delle prescrizioni allegate al Nulla Osta all'esercizio.

Nel corso del 2019, oltre alla sotto citata documentazione per le prove con fascio per la XPR, sono state inviate una comunicazione per l'installazione di un tubo RX con arco a C e la richiesta agli Enti vigilanti di poter effettuare esami dinamici in PET, con l'iniezione del radiofarmaco direttamente in Sala CT-PET. È stato inoltre messo in funzione un nuovo sistema dispensatore/iniettore in PET.

Si prevede, per il 2020, di continuare la gestione degli adempimenti prescritti, e si valuta, in proposito, che particolare importanza rivestirà l'aggiornamento della documentazione e delle procedure in vigore nel Centro, alla luce del recepimento (previsto nel corso dell'anno) nella normativa nazionale dell'ultima direttiva Euratom in materia di radioprotezione (2013/59, del Dicembre 2013).

### **Supporto al commissioning della Sala Sperimentale (XPR)**

Il Servizio Radioprotezione è stato impegnato nella prosecuzione delle attività di competenza relative alla costruzione e al commissioning della XPR. Nel corso del 2019 si è proseguito il lavoro su vari aspetti, tra cui, principalmente:

- l'implementazione del sistema di sicurezza, con la verifica delle logiche di funzionamento su un simulatore e successiva messa in opera sul campo, garantendo nel contempo la continuità nelle operazioni del sincrotrone;
- la redazione della documentazione inviata agli Enti Vigilanti (ISIN) per l'avvio delle prove con fascio in Sala;
- le misure di rateo di dose ambientale e di attivazione durante le prove, allo scopo di consentire il commissioning con fascio di tutti e 4 gli isocentri e con varie energie di protoni e ioni carbonio.

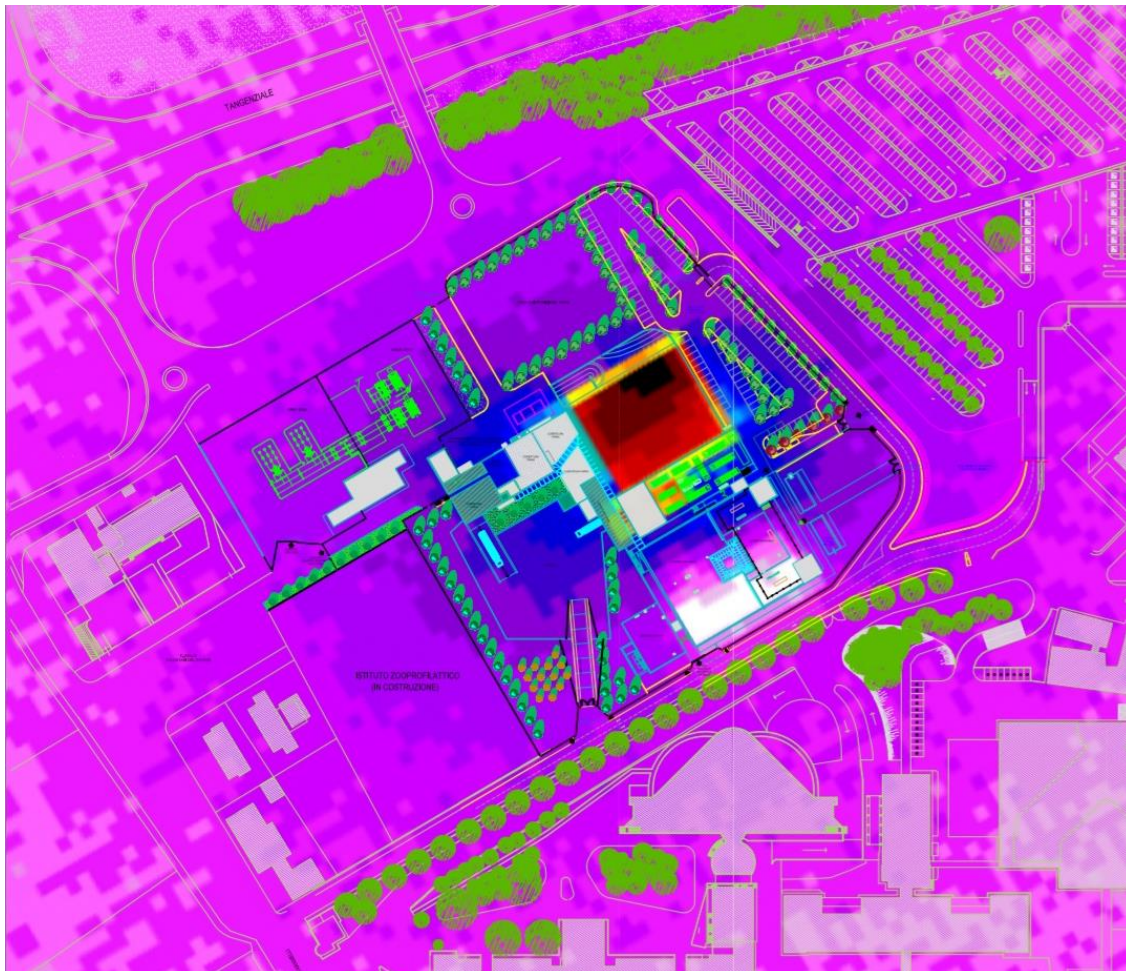
Nel 2020 si prevede di fornire, per quanto di competenza, la necessaria assistenza operativa e documentale al completamento del commissioning e alla messa in esercizio della Sala, e di cooperare all'implementazione del quadro gestionale per l'apertura della Sala agli utenti.

### **Studio del progetto preliminare dell'espansione**

Nel corso del 2019 si è fornita la necessaria assistenza alla preparazione della gara d'appalto per la facility di protonterapia, che si prevede di installare nel corso dei prossimi tre anni.



È inoltre in corso lo studio dei problemi di radioprotezione di una macchina per BNCT e per gli aspetti di radioprotezione legati all'installazione e all'utilizzo di una terza sorgente, che permetta di accelerare nel sincrotrone del CNAO altri ioni (es. He, Li, O ecc...), con l'ottica di dover impostare la richiesta di Nulla Osta per tutte le macchine che si intende installare nei prossimi anni, anche prendendo in considerazione tutti gli aspetti legati alle modifiche alle attività già esistenti (es. reparto imaging e medicina nucleare) e alla gestione del cantiere per la costruzione dei nuovi edifici.



**Figura 4** - Modello 3D del CNAO, implementato su FLUKA, e mappa di dose nell'area circostante il sincrotrone.

### Attività scientifica e di ricerca

Sono proseguite, nell'arco del 2019, le attività su diverse linee di ricerca.

Nel corso del 2019 sono stati portati a termine due lavori di tesi di laurea magistrale in Ingegneria Nucleare presso il Politecnico di Milano:

- “Characterization of a passive dosimeter based on a CR39 track detector for environmental and personal dosimetry in neutron and mixed fields”, Ing. Bolzonella, 3 Ottobre 2019;
- “Attivazione dell'aria in adroterapia e dispersione dei radionuclidi nell'ambiente”, Ing. Garlaschelli, 18 Dicembre 2019.

Ne sono stati avviati altri due, sugli argomenti sotto elencati (titoli provvisori):

- “Studio delle perdite di fascio mediante rivelatori di campi misti e sistemi di deconvoluzione”, Ing. Frosini, termine previsto Aprile 2020;

- “Caratterizzazione della risposta di diodi microstrutturati come rivelatori di neutroni termici all’interno di rem counter attivi”, Ing. Lamorte, termine previsto Luglio 2020.

Nel corso del 2019 è stato inoltre pubblicato un paper su rivista internazionale (F.Pozzi, M.Ferrarini, F.Ferrulli, M.Silari, “Impact of the newly proposed ICRU/ICRP quantities on neutron calibration fields and extended range neutron rem-counters” Journal of Radiological Protection 39(3) Aprile 2019 DOI: 10.1088/1361-6498/ab18ca), e presentate tre relazioni a invito su aspetti di radioprotezione degli acceleratori a scuole dell’AIRM (AIRM, Pavia 30/5/2019 - SIPM, Trieste, 26/9/2019) e presso l’UniPv (20/11/2019).

Si è inoltre proseguita l’attività di docenza in convenzione con la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell’UniMi (corso di Radioprotezione dei Neutroni) e l’attività di revisione per diverse riviste del settore (es. Physica Medica, Radiation Protection Dosimetry).

## **6 SERVIZIO SICUREZZA, PREVENZIONE E AMBIENTE**

### **6.1 Servizio SPA**

Il Servizio Sicurezza Prevenzione e Ambiente ha continuato nel 2019 le attività di servizio e supporto ai vari Dipartimenti del CNAO e ha organizzato le attività di formazione previste dal D.Lgs. 81/08 e s.m.i..

Durante il 2019 alcune delle attività del servizio SPA (gestione formazione esterna e sorveglianza sanitaria) sono state effettuate in collaborazione con la Direzione Sanitaria.

Le principali attività del 2019 sono state:

- gestione sorveglianza sanitaria;
- aggiornamento valutazione del rischio campi elettromagnetici;
- aggiornamento continuo del Documento di Valutazione dei Rischi;
- organizzazione della formazione anche in modalità FAD;
- aggiornamento procedure e equipaggiamento della nuova sala sperimentale;
- effettuazione misure sulla qualità dell'aria e dell'acqua;
- inizio aggiornamento della valutazione rischio videoterminali;
- effettuazione di 1087 ore di formazione rispetto alle 1024 previste.

I principali obiettivi del Servizio per il 2020 riguardano le seguenti attività:

- aggiornamento analisi rischio stress lavoro-correlato;
- realizzazione di un corso FAD da 1 ora per utilizzatori della sala sperimentale e specializzandi che hanno già ricevuto la formazione base e avanzata;
- ripetizione controllo impianti idrici e aeraulici;
- gestione dell'evento sentinella sulla gestione della violenza sul personale.

### **6.2 Anticorruzione e trasparenza**

A seguito della nuova definizione di “società partecipata dalla pubblica amministrazione”, come risulta essere il CNAO, è stata completamente modificata la struttura organizzativa in materia di anticorruzione e trasparenza, è stata eliminata la figura del Responsabile della Corruzione, non vi è più l'obbligo di seguire la legge 190/2012 e anche gli adempimenti relativi alla trasparenza si sono notevolmente ridotti.

## 7 UFFICIO LEGALE E RISORSE UMANE

### 7.1 Risorse Umane

**ESONERO CONTRIBUTIVO:** è proseguita anche nell'anno 2019 l'applicazione dell'esonero contributivo per le assunzioni a tempo indeterminato e la stabilizzazione dei contratti di lavoro a tempo determinato. L'incentivo di cui CNAO gode dal 2015, anno della sua istituzione, ha consentito di risparmiare al 31.12.19 costi di contribuzione carico azienda pari a circa mezzo milione di euro. Il lavoratore non perde la contribuzione oggetto dell'esonero che è garantita dallo Stato.

La legge di bilancio 2020 ha confermato le misure di sgravio contributivo per l'anno corrente, con riferimento alle assunzioni con contratto a tempo indeterminato a tutele crescenti (d.lgs. 23/2015) di soggetti di età inferiore a 35 anni e qualifica di operai, impiegati e quadri. Pertanto la misura (sgravio del 50% dei contributi carico azienda, esclusi i premi e i contributi INAIL) continuerà ad essere applicata, sino ad un massimo di euro 3.000 annui e per 3 anni dall'assunzione.

**BENCHMARKING RETRIBUZIONI E ADEGUAMENTI STIPENDIALI:** nell'anno 2019 è stato condotto un benchmarking delle retribuzioni del personale medico/fisico medico e non medico. Per il personale dirigenziale medico e fisico medico, il riferimento utilizzato è stato il valore medio delle retribuzioni fisse, lorde annue, delle strutture Policlinico San Matteo, Policlinico Mangiagalli di Milano e Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, pubblicate su *Amministrazione Trasparente* e aggiornate al 31.12.18. Per il restante personale, ci si è avvalsi della survey condotta da Assolombarda sulle aziende associate del settore privato area territoriale Città Metropolitana di Milano, Province di Monza e Brianza e Lodi. Gli esiti dell'indagine hanno prodotto un documento di sintesi che è stato utilizzato per orientare, alla fine dell'anno, le scelte di adeguamento stipendiale. In particolare, lavorando per analogia rispetto alle *job* descritte nel documento, l'HRM e il Resp. di Dipartimento, hanno scelto gli elementi della job da valorizzare per ciascun collaboratore oggetto di valutazione, assegnando gli scatti stipendiali opportuni a ridurre il gap con la retribuzione di "mercato", pur mantenendo la coerenza con il sistema- cnao di riferimento.

Un dato meritevole di nota è che il 33% circa (34 dip. su 102) delle RAL del personale non sanitario del Cnao è risultato allineato con le retribuzioni medie lorde annue delle strutture private coinvolte dalla survey di Assolombarda. Ciò ha consentito di mantenere stabili le RAL.

Previo autorizzazione della Direzione, obiettivo del 2020 del Servizio HR è formalizzare una politica aziendale in cui modalità, regole e frequenza degli scatti stipendiali siano definiti e armonizzati con le *job evaluation*, le previsioni del CCNL applicato e lo spazio di valutazione discrezionale del Responsabile. A questo scopo, è opportuno il supporto del consulente del lavoro.

**CARICHI DI LAVORO E FABBISOGNO PERSONALE:** è stato condotto un analitico lavoro di ricognizione del carico di lavoro dell'Unità Radioterapia. I dati utilizzati sono stati: il numero delle prestazioni cliniche, i contatti del Servizio Medico, incluso il traffico telefonico e la corrispondenza e-mail, interviste sul processo di gestione delle singole prestazioni del medico, le "presenze" e le missioni esterne. Il documento è stato oggetto di riesame e di due livelli di validazione da parte del Direttore Medico e del Direttore Scientifico. Utilizzando come dato di partenza il carico di lavoro 2019, è stato possibile stimare il carico di lavoro 2020, includendo le nuove attività di collaborazione esterna del personale medico e l'atteso incremento dell'impegno di carattere scientifico. Il carico di lavoro è servito a supportare la richiesta di fabbisogno di organico per l'anno corrente.

Obiettivo per il 2020 è condurre analoga analisi dei carichi di lavoro per il restante personale sanitario.

**FORMAZIONE DEL PERSONALE E SVILUPPO ORGANIZZATIVO:** nel 2019 è proseguita la formazione dei capi intermedi. In particolare sono stati condotti i seguenti seminari:

- 1) 23 gennaio: *la fondazione di un ruolo*;
- 2) 19 marzo: *gestione delle riunioni*;
- 3) 12 luglio: *leadership*;
- 4) 23 e 28 ottobre: *valutazione delle prestazioni*.

I contenuti formativi si sono concentrati in particolare sugli aspetti pratici e problematici del ruolo.

Parallelamente, staff, HRM, Responsabili Dipartimento e una delegazione di capi intermedi hanno lavorato sulla definizione di un nuovo modello di valutazione delle competenze, che, seppure in una versione pilota, è stato già utilizzato in occasione dei colloqui di fine anno 2019.

Nel corso dell'anno 2020 è necessario formalizzare la versione definitiva del modello e, in accordo con la Direzione, valutare e decidere le azioni di raccolta e gestione dei dati di output della valutazione.

A novembre 2019 è stato inoltre istituito il Comitato Operativo Esteso (COE), l'organo che riunisce tutti i capi intermedi e che, nella sua forma estesa, include il DG e i partecipanti del Comitato di Gestione. Nelle prime riunioni verranno definiti i meccanismi operativi e i principali contenuti di azione.

**GESTIONE DEI FABBISOGNI FORMATIVI E FORMAZIONE FINANZIATA:** nei mesi conclusivi del 2019 è stato avviato un processo di centralizzazione della gestione della formazione non obbligatoria presso il servizio RU. In particolare, il fabbisogno formativo approvato nel budget viene trasmesso a RU che sollecita i reparti a definire priorità, contenuti e obiettivi formativi. Il Servizio RU si farà, in primis, promotore di ricercare le migliori forme di finanziamento attingendo da diversi canali: bandi, conto formazione, fondo dirigenti e di curare la formazione dell'aula individuando, ove possibile, il docente.

Il 2020 sarà un anno di consolidamento del processo.

**WELFARE AZIENDALE:** è comprovato che il benessere dei lavoratori costituisce un fattore determinante la qualità delle prestazioni e la motivazione del lavoratore. Le leve motivazionali sono spesso di carattere economico, ma non solo. Sono infatti strumento di soddisfazione la crescita professionale (corsi specializzanti), talune forme di indennizzo non monetario del lavoro (ad es. la banca ore), l'erogazione di prestazioni in beni e servizi diversi dal denaro (es. polizza sanitaria, buoni spesa, buoni spese scolastiche figli etc.). Anche in considerazione dello scenario stipendiale del CNAO, il Servizio RU intende porre all'attenzione della Direzione ancora per l'anno 2020 l'opportunità di utilizzare le misure di c.d. welfare aziendale in tutto o in parte sostitutive degli aumenti salariali e/o benefit non monetari. Si tratta di misure regolamentate dal legislatore che, alle condizioni indicate dalla legge, consentono peraltro di beneficiare, sia lato azienda sia lato lavoratore, di significativi risparmi previdenziali e fiscali. Ad esempio, se in luogo (in tutto o in parte) dell'aumento dello stipendio annuale il datore di lavoro decide di assegnare a tutti i dipendenti o a categorie omogenee di lavoratori, beni o servizi quali ad es. buoni spesa, polizza sanitaria, rimborsi spese mediche o scolastiche, biglietti treno, buoni carburante etc., il datore di lavoro non paga i contributi e il lavoratore non vi pagherà le tasse (defiscalizzazione del cd Welfare privato o delle liberalità). Forme più complesse di welfare aziendale, come ad esempio la conversione in beni e servizi del premio presenza del CCNL applicato, possono essere considerati.

A settembre 2019, è stato attivato il servizio ONE NET, la prima misura di benefit aziendale (defiscalizzato e non soggetto a contribuzione) del CNAO, che dà la possibilità al personale e al nucleo familiare di accedere a prestazioni sanitarie a tariffe agevolate. Attualmente il servizio è stato utilizzato da tre dipendenti. Il servizio RU continuerà a monitorare l'utilizzo e il grado di utilità del servizio.

**RICERCATORI STRANIERI:** nel 2019 CNAO ha accolto 3 ricercatori provenienti da Corea del Sud, Grecia e Portogallo, oltre al prof. Kamada proveniente dal Giappone. Con riferimento ai ricercatori extracomunitari, RU gestisce l'accoglienza fornendo supporto amministrativo e logistico,

le pratiche di ingresso con gli uffici consolari, le Ambasciate, la Prefettura, la Questura, le Banche, il centro di prima accoglienza e la struttura residenziale.

Obiettivo 2020 del Servizio è rendere più efficiente la gestione delle pratiche “extracomunitari”, limitando i ritardi e i costi dovuti alla burocrazia degli uffici pubblici di riferimento.

Stante una convenzione tra Università di Pavia e Questura per la creazione di uno sportello dedicato (con prenotazione), CNAO ha intrapreso accordi interlocutori con l’Università per accedere al medesimo servizio. Inoltre, CNAO potrebbe farsi promotore, insieme all’Università, dell’estensione della medesima convenzione anche ad altre strutture, con una conseguente riduzione della quota di contribuzione.

## **7.2 Affari Legali**

**PROCEDURE DI AFFIDAMENTO:** nel 2019 sono state gestite 15 procedure di affidamento ai sensi del d.lgs. 50/2016 (Codice Appalti), incluse le due gare per il progetto di espansione del CNAO (appalto fornitura alta tecnologia e appalto per servizi di progettazione e DL).

Non ci sono stati ricorsi.

Nel 2020, il servizio Affari Legali sarà principalmente impegnato a:

- garantire il supporto legale al RUP e ai DEC in ordine all’esecuzione dei contratti di espansione;
- lanciare il bando per l’affidamento dei lavori;
- preparare le gare per gli approvvigionamenti previsti dall’atto di programmazione.

**SUPPORTO UFFICIO ACQUISTI, NUOVI PROGETTI:** l’inserimento nel reparto della nuova risorsa legale ha reso possibile una distribuzione e gestione delle attività del servizio coerente con il carico di lavoro.

Oltre ad essere stato presidiato l’aggiornamento normativo intervenuto con il decreto “sblocca cantieri”, il servizio AL ha risposto opportunamente alle esigenze di affiancamento dell’ufficio acquisti e introdotto il monitoraggio delle misure di prevenzione del “conflitto d’interesse” e anticorruzione, che erano gli obiettivi prefissati per il 2019.

Obiettivo del 2020 è, in accordo con l’Ufficio Acquisti, l’istituzione dell’albo dei fornitori (con conseguente risparmio delle spese di pubblicazione avvisi e dei tempi di interrogazione del mercato) e la formazione dei DEC di reparto.

### **VARIE:**


- responsabilità amministrativa degli Enti (d.lgs. 231/2001), attività di controllo sull’applicazione della norma, del Modello di Organizzazione e Controllo (MOC) e del Codice Etico, audit dell’Organismo di Vigilanza. Nel 2020, in considerazione dell’introduzione dei nuovi reati presupposti per frode tributaria in materia di IVA, è previsto l’aggiornamento del MOC e la relativa formazione obbligatoria al personale (FAD);
- aspetti assicurativi, nel 2020, andranno attivate polizza per cyber risks e polizza trasferte all’estero;
- selezione del personale e incentivi all’assunzione;
- convenzioni e contrattualistica nazionale e internazionale.

## 8 UFFICIO QUALITÀ & REGULATORY AFFAIRS

### Regulatory Affairs

A Gennaio 2019, l'Organismo Notificato ISS ha espresso parere favorevole all'installazione del software v. 2.1.0 sul dispositivo medico "Dose Delivery System", qui di seguito riportato (Figura 5). La richiesta di aggiornamento di update nasce dal cliente MedAustron per un'esigenza di configurazione separata per le diverse particelle (protoni e ioni carbonio) e per un sistema di generazione degli interlock più performante.

Il software è stato aggiornato anche sul dispositivo medico "Acceleratore per adroterapia" del CNAO.

 Protocollo generale I.S.S.  
A00-SS 16/09/2019 0016025  
Class: ON373 ON.12 2

**Istituto Superiore di Sanità**

Roma, 16/01/2019  
VIALE REGINA ELENA, 299  
00161 ROMA  
TELEGRAMMI: I.S.I.T.I.S.A.N. ROMA  
TELEFONO: 06 4987118  
TELEFAX: 06 4987118  
http://www.iss.it

Prot. N. 2232/ON0373.ON.12

Risposta al N. \_\_\_\_\_ del 16/01/2019

Allegati \_\_\_\_\_

**FONDAZIONE CNAO**  
Strada Campeggi, 53  
27100 PAVIA

**OGGETTO:**  
Certificazione CE del dispositivo medico denominato "Dose delivery system acceleratore per adroterapia" ai sensi dell'Allegato III + V della Direttiva 93/42/CEE e recepita con D.Lgs. 46/97 e ss.mm.ii. -  
Fabbricante **Fondazione CNAO** MCE 61/19.  
Aggiornamento del fascicolo tecnico.

Facendo seguito a nota di codesto Fabbricante relativa all'aggiornamento del fascicolo tecnico dei dispositivi medici in oggetto, si comunica quanto segue.

Codesto fabbricante Fondazione CNAO S.p.A. ha inviato a questo Organismo Notificato il Fascicolo Tecnico "Dose delivery system", rev. 3 del 03/01/2019, al quale sono state apportate le modifiche sottoelencate:

- Aggiornata documentazione specifiche sw (all. B1) e aggiornata tabella (cap. 2)
- Aggiornata analisi di rischio (cap. 6) a seguito dell'aggiornamento dell'analisi rischio sw (all. E2):
  - Test Report IEC 62304 rev. 1 del 20/12/2018
  - DDS\_SRRM Software Risk Management Report Dose Delivery System (SPEMM-SPSRM-00037 del 3/8/2018)
  - Attachment A "Software Safety Risk Analysis" to Software Risk Management Report, Dose Delivery System Rev. 07 del 03/08/2018
- Aggiornati i test sul sw (all. F2) e relativa tabella (cap. 7):
  - DDS\_SyVP System Validation Plan Dose Delivery System (SPEMM-SPSVP-00015 del 31/08/2018)
  - DDS\_SyTS System Test Specification Dose Delivery System (SPEMM-SPSVP-00016 del 28/09/2018)
  - DDS\_SyTS System Test Specification Dose Delivery System (SPEMM-SPSTS-00016 del 28/09/2018)
  - DDS\_SUTS Software Unit Test Specification Dose Delivery System (SPEMM-SPUTS-00030 del 7/9/2018)
- Aggiornato configurazione del sistema (all. C3): la nuova versione del software del Dose Delivery System è ver 2.1.0 del 15/12/2018

- Aggiornata dichiarazione di compatibilità con i riferimenti ai documenti sw (all. G2):
  - SyRS rev.6 - System Requirements Specification
  - HRS rev. 5 - Hardware Requirements Specification
  - SRS rev. 6 - Software Requirements Specification
  - Tabella con le caratteristiche del fascio terapeutico
- Aggiornato manuale d'uso (all. K)
  - Instruction for use rev. 4 dicembre 2018
  - Installation, use and maintenance manual Dose Delivery System rev. dicembre 2018.

Le ulteriori modifiche sono state dettagliate nell'apposito allegato al Fascicolo Tecnico "Notifiche delle modifiche prot. 05 del 03/01/2019, al punto "Descrizione dettagliata delle modifiche".

A seguito della valutazione della documentazione di cui sopra si esprime parere favorevole all'aggiornamento proposto.

IL DIRETTORE DELL'ORGANISMO NOTIFICATO 0373  
(Dott.ssa R. Marcolidi)

*Rosetta Marcolidi*

**Figura 5 - parere favorevole all'installazione del software v. 2.1.0 sul dispositivo DDS.**

A Marzo 2019, è stato aggiornato il Fascicolo Tecnico "Acceleratore per adroterapia" del CNAO sul post market surveillance, ovvero la sicurezza del dispositivo, e post clinical follow up, ovvero i risultati clinici. L'obiettivo è confermare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo e l'efficacia del trattamento adroterapico.

### Qualità - ISO

In data 4-5 Luglio 2019 si è svolta la sessione di audit da parte dell'organismo notificato per la valutazione dei requisiti necessari al mantenimento delle certificazioni ISO 9001:2015 e ISO 13485:2016 della Fondazione. La validità della certificazione è triennale, con verifica ispettiva annuale.

Il risultato dell'audit è stato positivo e ha confermato la validità delle certificazioni in essere. Di seguito l'estratto (Figura 6) del verbale dell'ente notificato.



### 8. Risultanze dell'audit

Gli obiettivi dell'audit sono stati raggiunti ?	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
---	--	-----------------------------

Il team di audit ha individuato:

0	Non Conformità Maggiore
3	Non Conformità Minore
2	Commenti

La classificazione e la descrizione dei risultati di audit è riportata nell'allegato Elenco Rilevi di Audit al presente rapporto.


### 9. Conclusioni

In conclusione, considerato lo stato attuale del sistema di gestione, il team di audit propone all'organismo di certificazione TÜV Italia di:

<input type="checkbox"/>	Emissione / Rinnovo del certificato secondo lo scopo a pag. 1 (previa accettazione delle risposte)	<input type="checkbox"/> UNI EN ISO 13485:2016 <input type="checkbox"/> UNI EN ISO 9001:2015
--------------------------	--	---

R04\_MHS\_Rev.05

Pagina 66 di 68

	<b>Rapporto di Audit</b> Numero di rapporto: <b>BO-10620611S-040719-COT -R04_MHS</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	ai rilievi di audit, se applicabile)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Confermare la validità del certificato in corso (previa accettazione delle risposte ai rilievi di audit, se applicabile)	<input checked="" type="checkbox"/> UNI EN ISO 13485:2016 <input checked="" type="checkbox"/> UNI EN ISO 9001:2015
<input type="checkbox"/>	Estendere il certificato secondo lo scopo a pag. 1 (previa accettazione delle risposte ai rilievi di audit, se applicabile)	<input type="checkbox"/> UNI EN ISO 13485:2016 <input type="checkbox"/> UNI EN ISO 9001:2015
<input type="checkbox"/>	Riattivare il certificato (previa accettazione delle risposte ai rilievi di audit, se applicabile)	<input type="checkbox"/> UNI EN ISO 13485:2016 <input type="checkbox"/> UNI EN ISO 9001:2015
<input type="checkbox"/>	Sospendere il certificato	<input type="checkbox"/> UNI EN ISO 13485:2016 <input type="checkbox"/> UNI EN ISO 9001:2015
<input type="checkbox"/>	Eseguire un postaudit entro 4 mesi	

**Figura 6 - Risultato dell'audit dell'ente notificato.**

Tutta la struttura della Fondazione CNAO è impegnata quotidianamente nel rispetto delle procedure che mantengono un alto standard di qualità a servizio dei pazienti e della ricerca e il compito dell'Ufficio Qualità è monitorare, con audit interni, il rispetto, l'applicazione e l'aggiornamento delle procedure.

Nell'anno 2019 gli audit interni si sono svolti in accordo al programma emesso e sono stati prodotti 18 rapporti di audit. Tutte le aree della Fondazione vengono auditate una volta all'anno. Nel corso degli audit interni sono state formalizzate 4 azioni correttive e 2 azioni migliorative. Il dettaglio delle richieste è presente sul registro mantenuto dall'Ufficio Qualità.

Nel corso del 2019 sono stati monitorati gli indicatori riportati nelle seguenti Tabelle 5-11.

**Tabella 5 - Indicatori del dipartimento clinico.**

INDICATORI DIP. CLINICO			
KPI	Obiettivi 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Nuovi pazienti	$\geq 600$	501	-99
Protocolli clinici sperimentali	$\geq 2$	5	3



Il numero di pazienti trattati è minore rispetto all'obiettivo della Direzione in quanto ci sono stati casi di pazienti con patologie tumorali particolarmente complesse che hanno portato ad un aumento dei tempi di trattamento. Inoltre, a livello autorizzativo si prevedeva la definitiva approvazione dei LEA, che di fatto non è ancora avvenuta e continua a condizionare la attività cliniche del centro.

**Tabella 6 - Indicatori del dipartimento tecnico.**

INDICATORI DIP. TECNICO			
KPI	Obiettivi 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Rapporto manutenzione straordinaria/ ordinaria+ riparazione off-line	$\leq 50\%$	18,97%	-31,03%
Fault macchina durante i trattamenti	$\leq 4\%$	3,21%	-0,79%

**Tabella 7 - Indicatori del dipartimento amministrativo.**

INDICATORI DIP. AMMINISTRATIVO			
KPI	Obiettivo 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Controllo NOC: nr. record ripresi rispetto anno precedente	$\leq 6\%$	0	-6%
Raggiungimento obiettivi contrattuali ATS legati alla rendicontazione rispetto anno precedente	$\geq 90\%$	100%	10%
Recupero crediti al 31/12/19 relativi a bilancio 2018	$\geq 80\%$	81,13%	1,13%
Attivazione convenzioni assicurazioni e fondi	$\geq 3$	3	0
Nr. proroghe su contratti	$\leq 2$	2	0
Trasformazione RDA in ordini < 5 gg (ordini < 40.000 €)	$\geq 75\%$	85,00%	10%
Situazione economica consuntiva relativa al trimestre precedente	$\geq 4$	4	0

**Tabella 8 - Indicatori della direzione sanitaria.**

INDICATORI DIREZIONE SANITARIA			
KPI	Obiettivo 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Reclami relativi alle attività in outsourcing	$\leq 3$	0	-3
Attività in outsourcing svolte non correttamente	$\leq 3$	0	-3
Errori refertazione esami diagnostici	$\leq 4$	0	-4
Ritardo nella refertazione esami diagnostici	$\leq 4$	0	-4
Eventi avversi	$\leq 10$	6	-4
Verifica armadio farmaci	$\geq 4$	4	0
Verifiche processi sanitari	$\geq 8$	19	11

**Tabella 9 - Indicatori dell'Ufficio Comunicazione.**

INDICATORI UFFICIO COMUNICAZIONE			
KPI	Obiettivo 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Redemption interazioni social	375.000	645.284	270.284
CNAO clinical news (newsletter per medici in target)	6	6	0
CNAO Newsletter grande pubblico	6	6	0
Attività di media relations (stampa, tv e articoli web)	200	375	175

**Tabella 10 - Indicatori del Servizio Risorse umane.**

INDICATORI RISORSE UMANE			
KPI	Obiettivo 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Ore formazione	3.833	4.662	829
Ore formazione obbligatorie	1.200	1.319	119
Formazione ECM organizzati interni	1.906	1.853	-53

A differenza di quanto dichiarato al Provider in merito ai fabbisogni formativi 2019, non sono stati organizzati i corsi “Course structure for radiographers” e “Rischio Clinico” per motivi economico-organizzativi.

**Tabella 11 - Indicatori di processi trasversali.**

INDICATORI PROCESSI TRASVERSALI			
KPI	Obiettivo 2019	Risultato 2019	$\Delta$
Progetti presentati (Grants)	$\geq 3$	17	14
Progetti DM	$\geq 1$	2	1
Pubblicazioni	$\geq 50$	51	1
Downtime sistema trattamenti (giornate)	$\leq 3\%$	0	-3%
Downtime sistema trattamenti (sessioni)	$\leq 3\%$	3,89%	0,89%
Downtime sistema trattamenti (sessioni mot. Clinici)	$\leq 2,5\%$	2,50%	0,00%
Downtime sistema trattamenti (sessioni mot. Tecnici)	$\leq 0,5\%$	1,39%	0,89%

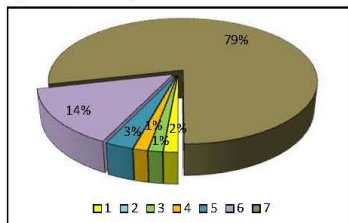
Quattro eventi imprevisti: fault al LINAC, DTMI, vuoto e alimentatore, hanno portato a ritardi nei trattamenti portando i valori del downtime fuori dal range di accettazione.

Nell'anno 2019 sono pervenute 3 segnalazioni da parte di pazienti inerenti la lunga attesa per effettuare gli esami diagnostici una volta convocati presso il reparto. In riferimento alle segnalazioni ricevute, Fondazione CNAO, per migliorare e garantire un servizio più funzionale, ha ritenuto di istituire ulteriori fasce orarie nella programmazione degli esami diagnostici.

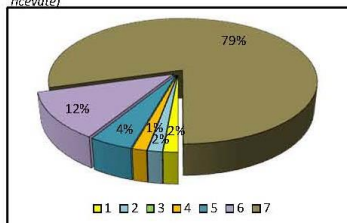
Inoltre sono stati raccolti 71 questionari di soddisfazione paziente, i risultati ottenuti evidenziano un giudizio positivo pari a 6,45 su 7. Di seguito il grafico che mette in evidenza il risultato di ogni singola domanda.

## SODDISFAZIONE PAZIENTE 2019

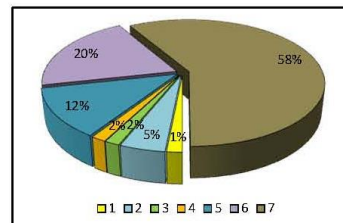
1- Servizio di accettazione e prenotazione  
(attesa allo sportello, cortesia degli operatori,  
informazioni ricevute) **6,62**



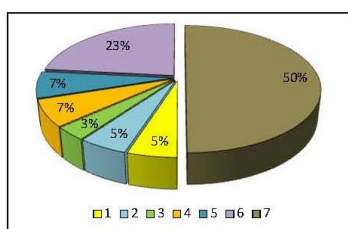
2- Servizio di accettazione amministrativa e  
pagamento di eventuale ticket (attesa allo  
sportello, cortesia degli operatori, informazioni  
ricevute) **6,59**



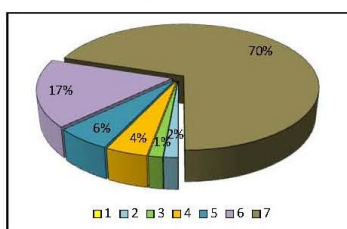
3- Rispetto degli orari previsti di prima visita  
ambulatoriale **6,17**



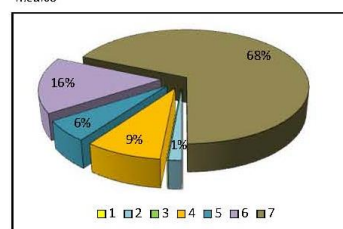
4- Rispetto degli orari previsti di visita di  
Follow Up/Controllo **5,89**



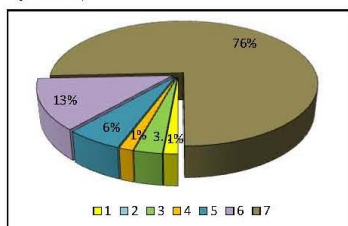
5- Attenzione ricevuta dal personale medico  
(accuratezza della visita) **6,46**



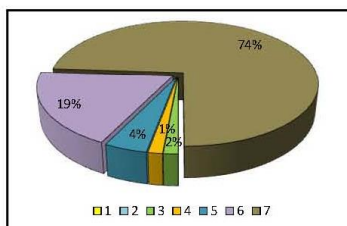
6- Chiarezza e completezza delle informazioni  
e delle spiegazioni ricevute dal personale  
medico **6,33**



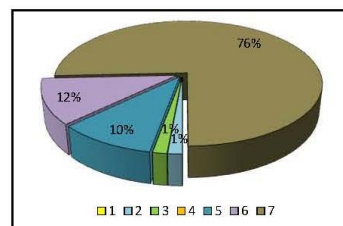
7- Attenzione ricevuta dal personale  
infermieristico (accuratezza, cortesia,  
informazioni) **6,45**



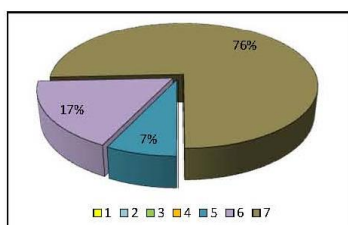
8- Attenzione ricevuta dal personale tecnico  
(accuratezza, cortesia, informazioni) **6,61**



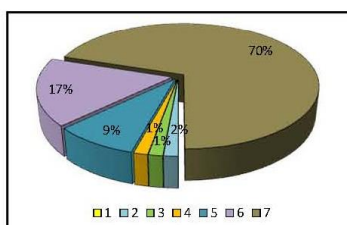
9- Accessibilità, comfort e pulizia degli  
ambienti **6,61**



10- Rispetto della riservatezza personale **6,69**



11 - Complessivamente quanto è soddisfatto  
del nostro servizio **6,48**



VALUTAZIONE MEDIA	
<b>6,45</b>	
nr. Risposte	752
nr questionari	71

### Attività 2020

Gli obiettivi che il servizio si propone per il 2020 sono di seguito elencati:

- 1) analisi e applicabilità degli standard della Joint Commission International;
- 2) aggiornamento Fascicolo Tecnico CNAO per l'implementazione del sistema TIMING e Imaging Sala 1;
- 3) applicabilità del Regolamento Dispositivi Medici (UE) 2017/745;
- 4) organizzazione Corsi ECM per il personale sanitario della Fondazione accreditato con il Provider IRCCS Policlinico di Milano.

### 8.1 REGOLAMENTO UE 2016/679

Allo scopo di ottemperare alla vigente normativa sulla protezione dei dati personali e in particolare al cosiddetto principio di accountability (artt. 5 e 24 del GDPR UE 2016/679), il gruppo,

denominato Gruppo per la Protezione dei Dati (GDP), con il supporto del Data Protection Officer (DPO) ha svolto le seguenti attività:

- arricchito il registro delle attività di trattamento con il dettaglio della ricerca scientifica e l'elenco dei contitolari del trattamento;
- elencato e valutato tutte le misure di protezione in essere, sia di natura organizzativa che tecnologica nella matrice contenuta nel Registro dei Trattamenti;
- completato il processo di valutazione dei rischi per i diritti e le libertà delle persone per tutti i trattamenti, allo scopo di valutare l'adeguatezza delle attuali misure di protezione e individuare ulteriori misure di protezione o trattamenti da assoggettare a valutazione di impatto;
- implementato (e mantenuto aggiornata) la matrice di controllo dei requisiti di conformità alla norma, comprensiva della procedura di aggiornamento del Registro dei Trattamenti;
- chiuso il canale FTP per il trattamento di dati personali, a valle della messa a disposizione di WeTransfer;
- aggiornato la delega interna in materia di protezione dei dati al Direttore Generale e la disposizione organizzativa per i compiti del Gruppo per la Protezione dei Dati;
- erogato a cura del DPO la formazione mirata a tutto il personale del CNAO coinvolto nel processo di ricerca scientifica;
- erogato a cura del DPO la formazione mirata a tutto il personale del CNAO coinvolto nella selezione dei fornitori e redazione di contratti per l'individuazione e corretta gestione dei ruoli in materia di protezione dei dati personali (responsabili del trattamento, contitolari, altri titolari del trattamento);
- aggiornato le regole operative per la gestione dei dati dei pazienti stranieri;
- effettuato gli audit di sistema 9001 con la presenza del DPO;
- avviato raccolta dei log degli amministratori di sistema;
- avviato implementazione il software documentale per la gestione di tutti i processi aziendali ed in primis quelli relativi ai pazienti (cura e ricerca);
- impostato e mandato in produzione la nuova procedura per la gestione delle attività di ricerca scientifica (sia osservazionale che interventistica) con la relativa documentazione da utilizzare a cura dei PI;
- aggiornato di conseguenza le informative e le richieste di consenso per i pazienti, attualmente in traduzione nelle altre lingue utilizzate;
- impostato un progetto di costruzione di un sistema di messaggistica istantanea cifrata sostitutivo della mail per consentire gli scambi di informazioni particolari o riservate anche esternamente al CNAO in modalità sicura;
- pianificato gli audit per il 2020, sia in sinergia con il sistema di gestione per la Qualità sia indipendenti del DPO.

## **Attività 2020**

Per mantenere ed irrobustire la conformità al vigente dettato normativo è opportuno, nel 2020, in ordine di priorità:

- impostare e documentare le valutazioni di impatto (DPIA) per la ricerca scientifica e per la videosorveglianza applicata ai pazienti;
- concludere l'implementazione del sistema documentale e firma grafometrica;
- concludere l'implementazione del sistema di raccolta e monitoraggio dei log di tutti gli utenti del sistema informativo (compresi gli amministratori di sistema);
- correggere l'implementazione del sistema RedCap per garantire la pseudonimizzazione dei dati e la condivisione sicura con le altre strutture sanitarie (sia per la ricerca che per la cura);
- implementare il nuovo sistema di comunicazione istantanea cifrata;

- implementare le misure di protezione migliorative individuate dalla valutazione dei rischi (es. procedura gestione immagini per Ufficio Comunicazione);
- redigere ed implementare una procedura per la gestione dell'esercizio dei diritti degli interessati;
- impostare una procedura per la gestione dei VIP che accedono al CNAO;
- effettuare una aggiornata valutazione dei rischi per i diritti e le libertà delle persone alla luce dei cambiamenti intervenuti;
- formalizzare le principali procedure in ambito IT;
- pianificare ed effettuare un primo vulnerability assessment per migliorare gli aspetti di cybersecurity.

## **9 DIPARTIMENTO CLINICO**

### **9.1 Unità Radioterapia Clinica**

L'unità di radioterapia nell'anno 2019 ha risposto a 16.354 richieste di trattamento con adroterapia.

Le richieste di consulenza sono giunte al servizio telefonico 5 giorni su 7 per otto ore lavorative giornaliere con operatori formati a rispondere e selezionare le richieste di trattamento. Nell'anno 2019 gli operatori hanno risposto a 14.265 telefonate e i pazienti con probabile indicazione al trattamento sono stati inseriti negli ambulatori di prima visita. I contatti via posta elettronica sono stati 1.817 e cartacei 272 fornendo risposta scritta alle singole richieste.

Nel 2019 sono state effettuate 841 prime visite di cui 550 pazienti selezionati con indicazione ad adroterapia e preparati al trattamento. Per 49 di questi il trattamento non è stato effettuato per riscontro durante la fase diagnostica di progressione locale o a distanza che ne modificavano la strategia terapeutica.

Sono state effettuate circa 1500 visite di controllo per valutare la tolleranza in corso di trattamento ai 501 pazienti trattati. Sono state eseguiti 550 piani di cura e 300 ripianificazioni durante il trattamento.

Nell'anno 2019, 2807 visite di controllo clinico periodico sono state effettuate in pazienti trattati in CNAO, dall'avvio dell'attività clinica ad oggi, con cadenza trimestrale, semestrale o annuale in accordo con la patologia e il tempo intercorso dal trattamento.

I pazienti che hanno terminato il trattamento a Dicembre 2019 sono circa 2.600.

In data 13.09.2016 è stato emesso il nuovo certificato di marcatura CE che ha allargato l'attività clinica a tutte le patologie trattabili con adroni. Da tale data i pazienti sono stati raggruppati secondo Percorsi Terapeutici Assistenziali (PTA) finalizzati al governo dei processi clinici e organizzativi interni alla Fondazione CNAO. I PTA sono stati costruiti utilizzando le evidenze della letteratura scientifica, con riferimento ai risultati ottenuti da altri centri di adroterapia nonché all'esperienza dei trattamenti sinora erogati dal CNAO.

Nell'ottobre 2019 i PTA sono stati revisionati e aggiornati da un board multidisciplinare di medici appartenenti alle strutture collaboranti con il CNAO. La discussione multidisciplinare riveste un ruolo chiave nel definire le procedure diagnostiche più appropriate ed efficaci (con utilizzo razionale ed efficiente delle risorse tecnologiche disponibili) e nel formulare un piano terapeutico condiviso, talvolta complesso, secondo i principi dell'approccio individualizzato al singolo paziente, con forte aderenza alle linee guida più aggiornate e ai percorsi terapeutici aziendali. Il CNAO ha inoltre in corso protocolli di fase II e III in collaborazione con centri nazionali e internazionali.

Di seguito vengono riportati i dati clinici dei pazienti attualmente in follow up (FU) che hanno terminato da almeno tre mesi l'adroterapia presso il centro, suddivisi nei 7 PTA.

#### **PTA 1: NEURONCOLOGIA, TOT. 456**

Pazienti affetti dalle seguenti istologie afferiscono al PTA neurooncologico come di seguito riportato.

Meningiomi (174), cordomi e condrosarcomi basicranio (129), glioblastomi (28), astrocitomi (31), oligodendrogliomi (9), macroadenomi ipofisari (15), craniofaringiomi (10), neoplasie gliali NOS-Not Otherwise Specified (9), emangiopericitomi (4), paragangliomi (4), altre neoplasie (47).

#### **Trattamento di meningiomi intracranici**

174 pazienti affetti da meningioma in sedi di difficile accesso chirurgico sono stati trattati con Protoni. La terapia protonica è un'opzione terapeutica alternativa per i casi non resecabili localizzati

principalmente nella base cranica di difficile accesso, e a trattamento complementare per tumori e lesioni complessi e irregolari localizzati in stretta vicinanza di organi critici a rischio come vie ottiche e tronco encefalico dove è possibile solo la resezione parziale. Inoltre per i meningiomi atipici e anaplastici, sono necessarie dosi biologicamente più elevate a volume target più estesi minimizzando la dose al volume cerebrale circostante e all'organo critico vicino.

Un grado 3 (mucosite ed eritema) di tossicità, al termine del trattamento che si è risolta completamente al primo controllo, effettuato 3 mesi dopo il trattamento è stata la massima tossicità osservata. Analogamente una tossicità tardiva G3 (panipopituitarismo e neuropatia trigeminale) è stata rilevata in 3 pazienti. Solo un paziente ha avuto una tossicità attesa G4 (cecità) imputabile al danno da radiazioni a carico del nervo ottico che era infiltrato dalla neoplasia ed è stato intenzionalmente irradiato a dosi superiori alle dosi di tolleranza. Il paziente informato del rischio di tale evento, aveva dato il consenso specifico.

### **Trattamento dei tumori gliali dell'encefalo**

77 pazienti affetti da neoplasie gliali dell'encefalo di seguito riportate: 28 glioblastomi, 31 astrocitomi, 9 oligodendrogliomi, 9 neoplasie gliali NOS trattati con protoni. Grazie alle caratteristiche dosimetriche dei protoni è stato possibile trattare i pazienti a dosi radicali con risparmio delle strutture cerebrali adiacenti al fine di limitare il deterioramento cognitivo che fa seguito a radioterapia di parti dell'encefalo.

Nessun paziente ha riportato tossicità acuta o cronica superiore al Grado 3. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a test neurocognitivi di baseline e di follow up con registrazione dei dati.

### **Trattamento di cordomi e condrosarcomi della base del cranio**

129 pazienti sono stati trattati con adroterapia, nel 96% dei casi dopo chirurgia non radicale (endonasale o transcranico). La scelta della particella da impiegare è stata condotta sulla base della dimensione del residuo tumorale, delle caratteristiche anatomopatologiche (forme poco differenziate e/o con alto indice di proliferazione cellulare) o rischio atteso a seguito di complicanze postoperatorie.

Nessun paziente ha sviluppato tossicità acuta e tardiva maggiore di G3.

Sei casi di ipoacusia monolaterale tardiva sono insorti dopo il trattamento. I pazienti erano informati del potenziale rischio e avevano dato il consenso specifico: l'eventuale progressione della malattia avrebbe anche essa compromesso l'udito. La percezione uditiva controlaterale è conservata in tutti e quattro i pazienti.

Soltanto due pazienti hanno sviluppato un deficit completo e monolaterale del visus a 15 e a 21 mesi, dal termine della terapia (tossicità di grado G4). La tossicità è imputabile al danno da radiazioni a carico del nervo ottico che era infiltrato dalla neoplasia ed è stato intenzionalmente irradiato a dosi superiori alle dosi di tolleranza. I pazienti erano informati del rischio di tale evento e avevano dato il consenso specifico. Mentre ambedue i pazienti mantenevano invariato il visus dall'occhio controlaterale. In due casi è stato riscontrato un calo del visus omolaterale alla lesione (G3).

In 4 casi è stato riscontrato un deficit ipofisario radioindotto (G2) corretto con terapia ormonale per os. In tutti i casi di deficit ipofisario era stato necessario (con il consenso specifico del paziente) irradiare l'ipofisi ad una dose superiore alla dose di tolleranza per la stretta vicinanza della neoplasia. Due pazienti hanno sviluppato a 12 e a 42 mesi dal termine del trattamento una insufficienza ipofisaria che ha richiesto ricovero ospedaliero per la correzione farmacologica (tossicità G3). La tossicità non era quindi inattesa ma anzi prevista e inevitabile.

20 casi di millimetrica zona di radionecrosi cerebrale asintomatica G1 e con tendenza non evolutiva, sono stati riscontrati da 9 fino a 48 mesi dal termine del trattamento.

Dieci-pazienti hanno sviluppato progressione locale della malattia.

## **PTA 2: TRATTAMENTO CON PROTONI DEI MELANOMI OCULARI, TOT. 151**

### **Trattamento dei melanomi dell'occhio**

Dall'agosto 2016 a dicembre 2019, sono stati trattati 151 pazienti affetti da melanoma oculare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a regolare controllo oftalmologico e nessun paziente ha manifestato tossicità maggiore di G1 (congiuntivite) al termine del trattamento. Ad oggi, 12 pazienti hanno manifestato recidiva locale.

In CNAO è stato messo a punto e prosegue, anche la collaborazione con più centri di oftalmologia, il trattamento del melanoma oculare con protoni con scanning attivo. L'impiego della protonterapia nel trattamento del melanoma oculare trova il suo razionale scientifico nella selettività spaziale. Il profilo di dose inversa con ripidi gradienti di dose, fa sì che si possa erogare una dose curativa al volume tumorale preservando al meglio i tessuti limitrofi. I risultati in termini di controllo locale di malattia, ad oggi copiosamente disponibili in letteratura, hanno dimostrato un'evidente superiorità di questa tecnica rispetto alle forme convenzionali di radioterapia con fotoni.

Dopo l'acquisizione della fotografia del fundus, dell'ecografia A e B scan, della valutazione dell'acuità visiva (tavola ETDRS) e della raccolta di esami di stadiazione ematochimici e strumentali per la definizione dell'estensione di malattia locale e a distanza, il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico di applicazione di clips di tantalio necessarie per la definizione dei margini tumorali, propedeutici all'individuazione del volume bersaglio.

Successivamente, acquisita la TC di centratura su sedia dedicata, con maschera di immobilizzazione personalizzata dotata di bite-block, la posizione e i movimenti dell'occhio da trattare vengono monitorati in modo automatico mediante un sistema di eye tracking. L'eye tracker è connesso rigidamente alla sedia di trattamento mediante un braccio robotico articolato.

Elaborato il piano di cura con sistema di treatment planning dedicato il trattamento viene effettuato in 4 frazioni. Tale trattamento da agosto 2016 è divenuto routine clinica e in nessuno dei 151 pazienti trattati si sono osservati effetti collaterali acuti di grado 3 o 4.

## **PTA 3: TUMORI DISTRETTO CERVICO CEFALICO, TOT. 876**

Nell'ambito del PTA 3 sono state trattati 876 pazienti: ACC (359), carcinomi (250), adenomi pleomorfi (49), melanomi mucosi (39), sarcomi (100), SNUC (15), ITAC (14), paraganglioma (5), metastasi (6), altre istologie (78).

### **Trattamento del carcinoma adenoideo cistico delle ghiandole salivari (ACC)**

Sono stati trattati 359 pazienti affetti da ACC, di cui 260 a scopo curativo (no reirradiazioni).

Nell'86% dei casi i pazienti erano alla 1<sup>a</sup> prima diagnosi e nel 14% dei casi avevano recidiva di malattia.

Tutti i pazienti tranne uno avevano malattia in atto dopo chirurgia. I risultati in termini di controllo locale a 2 anni sono in linea con i dati della letteratura.

Dei 99 ritrattamenti per ACC, 90 sono stati effettuati con ioni Carbonio.

In 52 pazienti è stata riscontrata al termine del trattamento mucosite e/o eritema di grado G3 che è poi diminuita o risolta completamente al follow up dei 3 mesi.

Solo due casi di tossicità G4 si sono verificate a tre mesi dal termine del trattamento e sono consistite in estesa necrosi dei tessuti tumorali a cui ha fatto seguito una ascesso che ha richiesto ospedalizzazione.



Deficit visivi e casi di anacusia monolaterale classificabili come tossicità G3 tardiva, in pazienti informati del rischio, si sono verificati quando la lesione era a ridosso delle strutture nervose.

Così come la comparsa di tossicità di grado 3 (comparsa di fistola oro-antrale) è stata osservata tardivamente dal termine della RT in pazienti con multiple pregresse chirurgie. I casi di deficit visivo e uditivo che sono insorte tardivamente, erano tossicità attese, avendo ricevuto una dose di radioterapia superiore ai constraints di dose previsti a causa dell'ampia estensione di malattia.

Sette casi di osteoradionecrosi parcellari si sono verificati a 6, 9, 12, 16 mesi dal termine del trattamento. Casi di neuropatia di cui due inducenti disfagia sono insorti a 18 mesi e a 6 mesi dal termine della RT, ma soltanto uno di questi ha richiesto l'impianto di una PEG.

Solo due casi di sanguinamento carotideo si sono verificati a 9 mesi e a 12 mesi dal termine del trattamento con decesso dei pazienti, tale evento è stato correlato all'estesa e inaspettata necrosi del tumore che all'origine era prossimo al vaso carotideo, nonostante fossero stati rispettati i limiti di dose prevista per gli organi a rischio.

### **Trattamento dei carcinomi e adenocarcinomi del distretto cervico-cefalico**

Sono stati trattati con adroni 121 pazienti affetti da carcinoma o adenocarcinoma del distretto cervico-cefalico.

Nessun caso di tossicità acuta o tardiva superiore a G3 si è verificato tranne che in un paziente deceduto per emorragia da radionecrosi ascrivibile alla inattesa e rapida necrosi tumorale.

### **Ritrattamento con radioterapia con ioni carbonio o protoni dei carcinomi e adenocarcinomi del distretto cervico-cefalico**

In questo ambito di ritrattamenti sono stati trattati 159 pazienti.

Al termine del trattamento una tossicità cutanea o gastrointestinale di grado terzo, poi regredita o risoltasi completamente nel corso dei successivi follow up è stata la massima tossicità osservata. Per quanto concerne la tossicità tardiva, si sono registrati 5 casi di ipoacusia, 2 di deficit visivo. Tali tossicità sono purtroppo poco prevedibili nonostante si tenga conto della dose ricevuta dal precedente trattamento e non si superino le dosi somma previste dai constraints usuali dei ritrattamenti.

### **Trattamento con ioni carbonio dei Melanomi maligni delle mucose delle prime vie aerodigestive**

40 pazienti affetti da melanoma delle mucose delle prime vie aerodigestive sono stati trattati con ioni Carbonio, un solo paziente con protoni. Di questi pazienti 4 erano pazienti che erano recidivati da un precedente trattamento radioterapico. La massima tossicità è stata G3 a carico delle mucose e/o della cute, tutte risolte entro i 6 mesi dal termine del trattamento.

La massima tossicità tardiva G3 è stata rappresentata da ipoacusia.

### **Trattamento dei cordomi, condrosarcomi e sarcomi (ossei e dei tessuti molli) del distretto cervico-cefalico**

100 pazienti così suddivisi: 36 cordomi, 27 sarcomi dei tessuti molli, 34 osteosarcomi, 3 condrosarcomi. Di questi 100 pazienti, 22 sono rappresentati da ritrattamento di recidive locali.

80 pazienti trattati con ioni Carbonio, 20 con Protoni.

Al termine del trattamento mucosite rinite, trisma e otomastoidite, di grado G3, è stata la massima tossicità osservata. Queste tossicità si sono poi risolte al controllo successivo. Nessun caso di tossicità G4 è stata osservata. Tossicità tardiva mai superiore al G3 è stata riportata a livello osseo, visivo e uditivo.

### **Trattamento con ioni Carbonio di Adenomi Pleomorfi recidivati**

Ad oggi sono stati trattati 49 pazienti (43 con ioni Carbonio e 6 con protoni).

Tre pazienti hanno manifestato tossicità di grado 3 a livello della cute durante il trattamento, successivamente regredita. Nessuna tossicità di grado 4 è stata osservata in corso di trattamento. Tre casi di neuropatia G3 sono stati evidenziati tardivamente.

### **PTA 4: DISTRETTO TORACO-ADDOMINALE, TOT. 139**

#### **Trattamento con ioni Carbonio dei tumori del pancreas**

30 pazienti con neoplasia avanzata inoperabile dl pancreas sono stati trattati.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità acuta superiore a G2. Nessun paziente ha manifestato tossicità tardiva superiore a G2. Ad oggi 11 dei 30 pazienti hanno mostrato progressione locale di malattia e 8 sono deceduti.

#### **Trattamento con ioni Carbonio dei tumori del fegato**

15 pazienti affetti da neoplasie epatiche sono stati trattati.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità. Nessun paziente ha manifestato tossicità tardiva superiore a G2. Ad oggi 7 pazienti hanno mostrato progressione di malattia e quattro sono deceduti.

#### **Trattamento con protoni o ioni Carbonio dei cordomi e condrosarcomi del tronco e del rachide**

Sono stati trattati 41 pazienti. Per 7 di questi pazienti si è trattato di un ritrattamento della lesione recidivata dopo un precedente trattamento con fotoni.

Nessun paziente ha manifestato tossicità acuta o tardiva superiore a G2. Sei pazienti sono in progressione locale della malattia.

#### **Trattamento con protoni o ioni Carbonio dei sarcomi del tronco e del rachide**

Sono stati trattati 40 pazienti affetti da sarcomi del tronco e del rachide.

Per 8 di questi pazienti si è trattato di un ritrattamento della lesione recidivata dopo un precedente trattamento con fotoni. Nessun paziente ha manifestato tossicità acuta o tardiva superiore a G2.

### **PTA 5: ADROTERAPIA NEI TUMORI DEL DISTRETTO PELVICO, TOT. 282**

#### **Trattamento con ioni Carbonio del carcinoma della prostata ad alto rischio**

43 pazienti con neoplasia della prostata ad alto rischio sono stati trattati.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità superiore a G2. Nessun paziente ha manifestato tossicità acuta superiore a G2. Un paziente ha sviluppato a 18 mesi tossicità tardiva G3: impotenza sessuale completa. Solo 1 paziente è in progressione locale di malattia 14 mesi dopo il trattamento.

#### **Trattamento con protoni o ioni Carbonio di cordomi e condrosarcomi del sacro**

Sono stati trattati un totale di 174 pazienti con cordoma del sacro.

La scelta della particella è stata fatta in funzione della dimensione della massa tumorale. Per 13 di questi pazienti si trattava di un ritrattamento di una recidiva di un precedente trattamento radioterapico con fotoni. Tossicità acuta cutanea di grado G3, risoltasi poi entro 6 mesi dal termine del trattamento e un caso di neuropatia G3 che ha richiesto terapia farmacologica sono stati

osservati. La massima tossicità tardiva G3 rappresentata da neuropatia, rettorragia con anemia e necessità di trasfusione e 4 casi di fratture ossee asintomatiche sono state segnalate. 1 caso di occlusione intestinale fatale a un anno dal trattamento ed 1 caso di fistola.

### **Ritrattamento con ioni Carbonio o protoni del carcinoma del retto recidivato**

32 pazienti affetti da recidiva pelvica da npl rettale già sottoposta a radioterapia sono stati ritrattati con adroni.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità superiore a G2. Nessun paziente ha manifestato tossicità acuta superiore a G2. Tossicità tardiva: un solo paziente a 9 mesi dal trattamento ha manifestato necrosi della lesione trattata con formazione di fistola rettale. Sette pazienti hanno avuto una progressione locale di malattia. Un paziente è deceduto per cause non note.

### **Altri ritrattamenti dei tumori del distretto pelvico**

Altre neoplasie del distretto pelvico trattate comprendono condrosarcomi (20), sarcomi ed osteosarcomi (29), tumori ginecologici (18), metastasi 3 melanoma 4, altro 13.

Nessuna paziente ha manifestato tossicità acuta o tardiva maggiore di G2. Solo un paziente ha manifestato neuropatia dolorosa severa (G3) 6 mesi dopo il termine del trattamento.

### **PTA 6: ADROTERAPIA NEI TUMORI (SARCOMI) DEGLI ARTI, TOT. 24**

#### **Trattamento con ioni Carbonio e protoni dei Sarcomi (ossei e dei tessuti molli) degli arti.**

Sono stati trattati 19 pazienti, 11 maschi e 8 femmine, con età media di 57,4 anni. Il FUP medio è di 17,8 mesi (range 2,8 mesi – 52,2 mesi). 17 pazienti sono stati trattati con ioni Carbonio, 2 con protoni.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità superiore a G2. Quattro pazienti hanno manifestato tossicità acuta G2 (eritema ed ipercromia ed edema dei tessuti sottocutanei). A 12 mesi solo 1 paziente ha sviluppato tossicità tardiva G3 rappresentata da deficit funzionale e neuropatia. Tre dei 16 pazienti in FU risultano essere in progressione locale di malattia.

### **PTA 7: PAZIENTI PEDIATRICI (MINORI DI 17 ANNI), TOT. 40**

Sono stati trattati 40 pazienti con meno di 17 anni al giorno della radioterapia (11 sarcomi, 9 cordomi e condrosarcomi, 2 neuroblastomi, 1 medulloblastoma, 1 ependimoma, 2 carcinomi, 14 altre istologie). Nessuna tossicità G3 o G4 è stata registrata.

Tutti i pazienti pediatrici sono stati trattati in accordo con i centri pediatrici invianti, nell'ambito di protocolli condivisi. In circa la metà dei pazienti sono stati effettuati anche piani rivali di confronto dosimetrico con i fotoni X atti a documentare il vantaggio dosimetrico del trattamento adronico.

### **PALLIATIVI**

Sono stati trattati fino ad oggi a scopo palliativo 32 pazienti. In questi pazienti l'adroterapia rappresentava la possibilità di una palliazione migliorativa della qualità di vita, e pertanto sono stati accettati per il trattamento.

### **RE-IRRADIAZIONI CNAO**

75 pazienti sono stati ritrattati per recidiva della lesione precedentemente trattata in CNAO con Protoni o ioni Carbonio. 66 pazienti sono stati trattati con ioni Carbonio, 9 con protoni.

Al termine del trattamento nessun paziente ha manifestato tossicità superiore a G2. Due pazienti hanno manifestato trisma G3 come tossicità acuta, 1 paziente edema cerebrale G3. Tossicità tardiva:

1 paziente ha manifestato radionecrosi cerebrale G3 12 mesi dopo il trattamento. 35 pz sono in progressione locale di malattia, e 15 pazienti sono deceduti.

\*\*\*

Nonostante il negativo bias di selezione (reirradiazioni e trattamenti compassionevoli) i risultati permangono soddisfacenti confermando la sicurezza del dispositivo per tutte le sedi trattate grazie anche all'elevata qualità del processo di pianificazione e trattamento.

In fase di contornamento, ai fini dell'individuazione degli organi critici, ci si avvale di un imaging multimodale (TC e RM con sequenze multiple) con registrazione delle immagini eseguita congiuntamente da personale medico e fisico; in fase di pianificazione le tecniche di erogazione della dose sono state adattate alla situazione anatomica del singolo paziente decidendo in maniera personalizzata il numero e l'orientamento dei fasci ed eventualmente facendo uso di trattamenti ad intensità modulata con ottimizzazione simultanea dei fasci (IMPT). I limiti di dose sicura per gli organi sani sono stati oggetto di un esteso lavoro di revisione incorporando i dati noti per la radioterapia con fotoni e, ove disponibili, i dati specifici della adroterapia. La verifica del set-up si è avvalsa di procedure di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) con verifica quotidiana mediante radiografie stereoscopiche e correzione degli errori traslazionali e rotazionali (al di sotto di 1 mm e di 0.5°) mediante lettino robotico a 6 gradi di libertà.

La complessità dello scenario è accresciuta ulteriormente dall'ormai routinario trattamento anche di lesioni mobili (ad esempio: pancreas, fegato, parete toracica), ciò necessita di un flusso di operazioni al fine di garantire un'erogazione accurata di dose al paziente, al pari di quanto avviene per lesioni fisse, in cui cioè il movimento d'organo è assente. Rispetto a quanto avviene abitualmente per i trattamenti di lesioni fisse, le procedure adottate prevedono aspetti specifici volti a mitigare e compensare l'effetto di distorsione della distribuzione di dose pianificata, dovuto simultaneamente al respiro del paziente e all'erogazione dinamica (*active scanning*) della dose (il cosiddetto effetto *interplay*). Tali procedure sono note come *4-D planning and delivery*. I pazienti affetti da neoplasie in organi mobili sono sottoposti a TC e RM di pianificazione in regime di gating respiratorio (utilizzando appositi strumenti di misura come la cintura Anzai AZ-733) con tecniche di ricostruzione retrospettiva dei pacchetti di immagini in fasi selezionate del respiro (tipicamente, 6-10 fasi respiratorie, comprese tra inspirazione ed espirazione). In alternativa al suddetto sistema, un sistema di tracking ottico (OTS) fornisce il segnale di gating respiratorio necessario alla ricostruzione dei pacchetti di immagini in fase. Per ogni paziente è valutato quale dei due sistemi impiegare (Anzai o OTS) in base alla specifica stabilità di risposta. Il piano di trattamento è calcolato mediante TPS dedicato (4-D treatment planning), con scelta della fase respiratoria di riferimento e valutazione del movimento d'organo residuo, in funzione della scelta della finestra temporale di gating. La dose è erogata con sincronizzazione dell'estrazione del fascio col respiro del paziente, combinata con tecnica di *repainting* della dose (tipicamente,  $N_{\text{repainting}} = 5$ ) *slice-by-slice*, secondo la modalità definita nelle fasi precedenti.

Dai dati di tossicità sopra riportati, l'obiettivo di dimostrare la sicurezza del sistema e delle procedure su tutti i pazienti sinora trattati, è raggiunto. La tossicità si è mantenuta a livelli più bassi di quelli attesi, indipendente dalla sede e dal tipo di tumore trattati o dalla mobilità di questi ultimi.

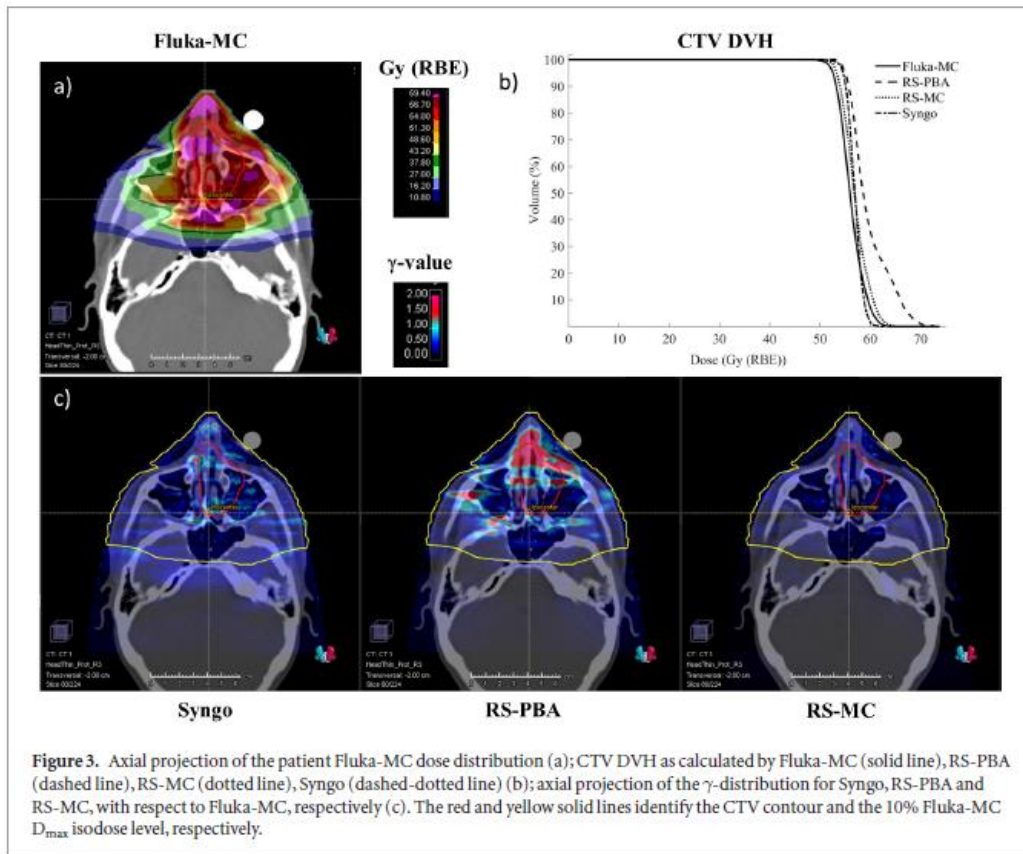
Permane l'osservazione, rispetto all'esperienza dei centri giapponesi, che nei pazienti trattati al CNAO si è avuto riscontro di una minore tossicità cutanea. Questo fenomeno si può in prima ipotesi attribuire al maggior risparmio dei tessuti nei corridoi di ingresso dei fasci ottenibile grazie al sistema a scansione attiva impiegato dal nostro centro.

Il CNAO soffre ancora oggi della mancanza di una rete nazionale che faciliti l'invio dei pazienti questo continua a rendere difficoltoso il reclutamento, nonostante sia in programma la costruzione di nuovi centri di protoni in varie regioni italiane. Si resta ancora in attesa della definitiva approvazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e del riconoscimento delle tariffe.

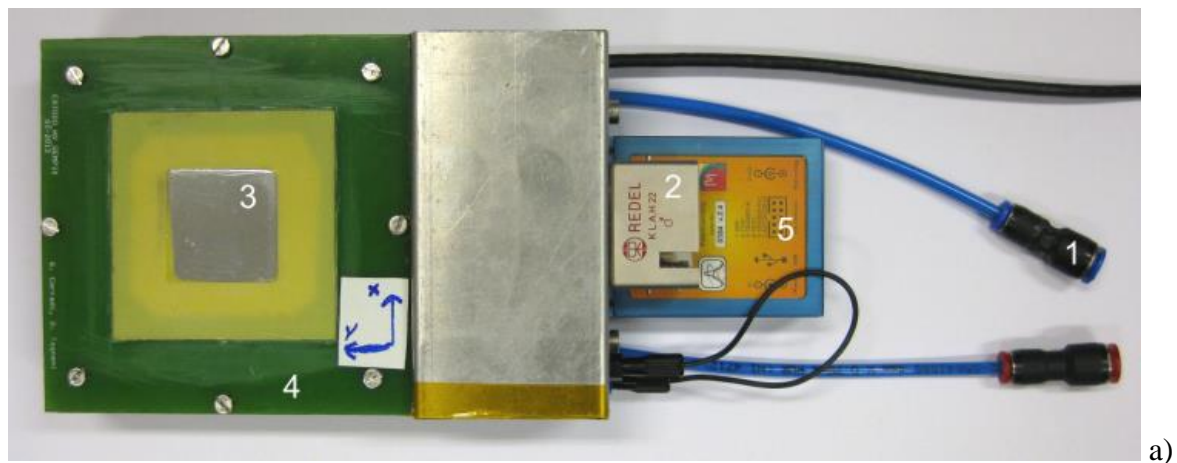
## 9.2 Unità di Fisica Medica

Le attività effettuate dall'Unità nel 2019 sono qui di seguito descritte.

- 1) Elaborazione dei piani di trattamento e loro discussione con i medici radioterapisti per tutti i pazienti trattati nel corso dell'anno (protoni e ioni carbonio) e fornitura di assistenza specialistica al personale tecnico e medico del Dip. Medico nelle procedure di arruolamento, immobilizzazione, simulazione, verifica ed esecuzione del trattamento adroterapico per i pazienti medesimi, in particolare nei casi di trattamenti oculari, pediatrici e 4-D (pancreas, fegato, ecc.).
- 2) Esecuzione e analisi dei controlli di qualità periodici dei fasci, esecuzione e/o supervisione dei controlli di qualità periodici delle apparecchiature (TC, RM, TC-PET, iniettore automatico FDG, TPS, monitor di refertazione). Effettuazione e analisi delle misure di verifica dosimetrica pre-trattamento dei piani di trattamento per ciascuno dei pazienti irradiati nel corso dell'anno.
- 3) Conclusione del commissioning del TPS Raystation (Figura 7) per fasci sia di protoni che di ioni carbonio (con dismissione del TPS Syngo Siemens), studi di ottimizzazione robusta dei piani e implementazione di procedure automatiche mediante scripting Python.
- 4) Proseguimento dello studio di conversione della dose biologica per trattamenti con ioni carbonio tra l'approccio giapponese (NIRS-MKM) e quello CNAO (basato sul LEM I), in riferimento alla dose a carico degli organi a rischio. Tale studio viene condotto in collaborazione con il nostro Dipartimento Medico e con l'Università di Bergen (Norvegia).
- 5) Proseguimento della collaborazione con HIT sulle attività di simulazione Monte Carlo (FLUKA), in particolare per lo studio di altri ioni (He-4).
- 6) Proseguimento dello studio di valutazione dell'effetto del movimento d'organo sui trattamenti adroterapici, mediante studi di RM 4-D, in collaborazione con PoliMi.
- 7) Test di caratterizzazione dosimetrica di rivelatori GEM (Figura 8), mediante irraggiamento con fasci di protoni e ioni carbonio e simulazioni Monte Carlo (codice GEANT4), in collaborazione con CERN.
- 8) Determinazione del fattore di ricombinazione ionica per camere a ionizzazione sotto fasci ad alto LET (Figura 9).
- 9) Proseguimento della collaborazione tecnico-dosimetrica finalizzata all'effettuazione della validazione clinica del sistema di PET in-beam e del tracciante di particelle, entrambi sviluppati dall'INFN nell'ambito del progetto INSIDE-2.
- 10) Fornitura di collaborazione dosimetrica ai gruppi INFN di radiobiologia, nell'ambito dei progetti ETHICS (Univ. Napoli), Radiostem (ISS, UniPv) e studio radiosensibilizzanti (UniMi).
- 11) Supporto al Dip. Medico nelle attività cliniche in collaborazione con altri Centri, con particolare riferimento ai trattamenti pediatrici (INT-Mi), oculari (INT-Mi e Gemelli-Roma) e a trattamenti complessi di protonterapia (Maastro Clinic, NL).
- 12) Supporto nella stesura della documentazione inerente il bando di gara per la nuova sala gantry di protonterapia e nelle attività della commissione aggiudicatrice.
- 13) Partecipazione al gruppo di studio CERN-CNAO-MedAustron dedicato alla progettazione del gantry per ioni carbonio.
- 14) Co-coordinamento del Team CNAO sul Rischio Clinico.
- 15) Produzione scientifica: nel corso dell'anno sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali, a cura dell'Unità di Fisica Medica, nove lavori per esteso, oltre a numerosi altri pubblicati da altre Unità del Dip. Medico con il supporto dell'Unità.

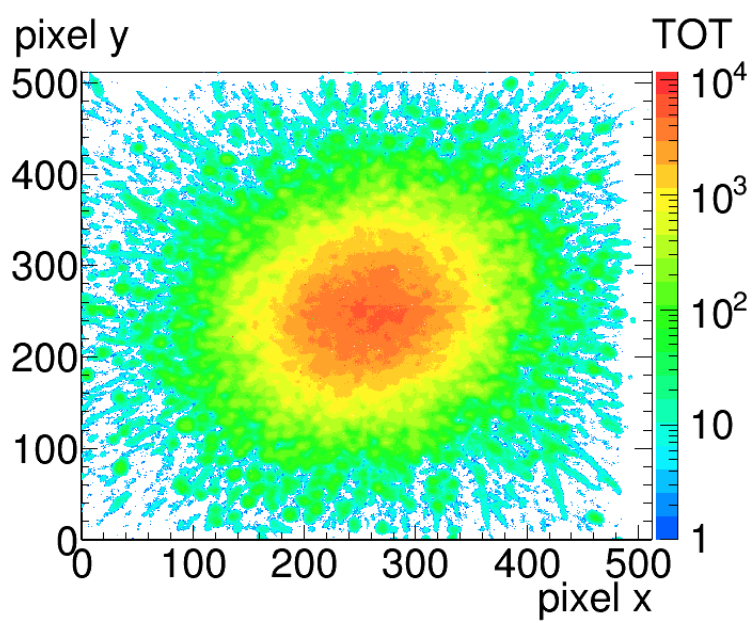


**Figura 7** - Esempio di confronto tra distribuzioni di dose biologica calcolate con i TPS Syngo e Raystation (da Molinelli S et al, PMB 2019).

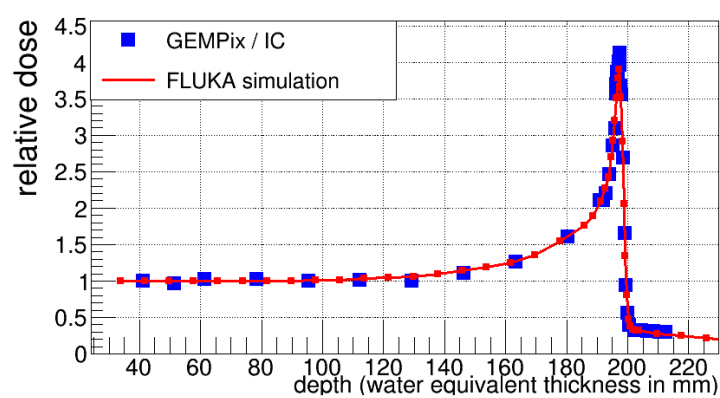




b)



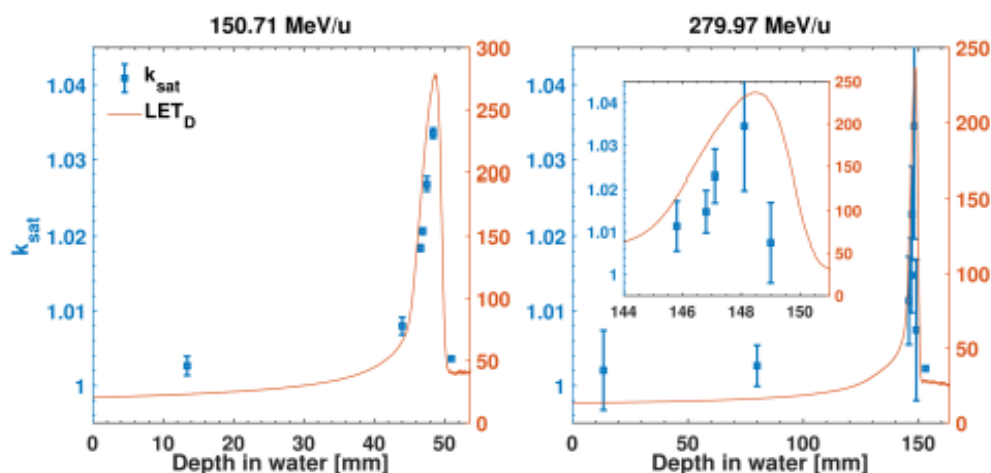
c)



d)

**Figura 8** - a) Rivelatore GEMPix (CERN), b) set-up sperimentale in sala di trattamento, c) e d) esempi di risultati ottenuti (da Leidner J, Ciocca M et al, submitted to Med Phys, 2019).





**Figura 9** - Esempio di risultati ottenuti per due diverse energie di ioni carbonio, in termini di fattore di ricombinazione ionica per la camera a ionizzazione PTW Bragg Peak (da Mirandola A. et al, PMB 2019).

**Principali obiettivi per il 2020 (in aggiunta alle attività di routine a supporto del trattamento dei pazienti, inclusi la pianificazione dei trattamenti, il controllo di qualità dei fasci e delle apparecchiature)**

- 1) Commissioning del nuovo fuoco grande per fasci di ioni carbonio (sala 2, linea orizzontale e verticale).
- 2) Studio di fattibilità del trattamento delle aritmie cardiache con gestione del movimento d'organo combinato (respiratorio e cardiaco), in collaborazione con le altre Unità del Dip. Medico e la cardiologia dell'Ospedale S. Matteo.
- 3) Studi di ottimizzazione robusta di piani di trattamento complessi, mediante il TPS Raystation, con relativo sviluppo di scripting in Python.
- 4) Studi di ottimizzazione radiobiologica di piani di trattamento Raystation mediante confronti tra modelli LEM I, LEM IV, MKM.
- 5) Studio di metodiche avanzate di verifica pre-trattamento dei piani di cura, mediante confronti tra distribuzioni di dose calcolate (Raystation) e dose ricalcolate (sistema FROG) sulla base dei log file di trattamento generati dal DDS.
- 6) Supporto al Dip. Medico finalizzato all'attivazione di nuovi protocolli clinici di ricerca.
- 7) Supporto nelle attività di espansione del Centro, con particolare riferimento alla realizzazione della nuova sala di protonterapia con gantry.
- 8) Partecipazione attiva ai gruppi di lavoro ESTRO EPTN (European Particle Therapy Network), con particolare riferimento ai WP2 (dosimetry) e WP5 (TPS).
- 9) Partecipazione come relatori al congresso europeo di Fisica Medica (EFOMP 2020, Torino), PTCOG e user meeting Raystation.
- 10) Proseguimento della fornitura di supporto tecnico-dosimetrico specialistico alle attività di ricerca e sviluppo previste presso il CNAO dall'INFN (messa in esercizio della sala sperimentale, gruppi di radiobiologia, progetto INSIDE-2, studio di nuovi rivelatori a stato solido per misure di LET, ecc.) e da eventuali altri gruppi che ne faranno richiesta.
- 11) Caratterizzazione di nuovi rivelatori e sistemi dosimetrici per fasci di ioni a scansione.
- 12) Proseguimento della collaborazione con HIT, in particolare sulla caratterizzazione dosimetrica di ioni elio, mediante simulazioni Monte Carlo con codice FLUKA.



### 9.3 Unità di Imaging Diagnostico

La Tabella 12 relativa alla attività della Unità di Imaging mostra come nel 2019 si sia verificato un incremento del numero di esami TC e RM rispetto all'anno precedente, rispettivamente pari a circa il 21% e 25%, confermando il trend di crescita degli ultimi anni. Il dato di incremento percentuale è in linea con quanto previsto in sede di pianificazione di budget ad inizio anno ed esplicitato nel programma aziendale delle attività previste dalla Unità per l'anno 2019.

**Tabella 12** – Attività Unità di Imaging Diagnostico nel 2019 confrontato con anni precedenti.

EVOLUZIONE IMAGING IN SLOTS							
MACRO CATEGORIA	CATEGORIA	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PET	DIAGNOSTICA (Follow-up)	3	20	22	24	18	36
	SIMULAZIONE	12	-	-	-	1	
<b>PET Totale</b>		<b>15</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>36</b>
RM	DIAGNOSTICA (Follow-up)	341	712	1.165	1.669	2.005	2.509
	SIMULAZIONE	294	339	407	532	563	536
	CTRL INTRA - TRATTAMENTO	-	3	14	71	47	
<b>RM Totale</b>		<b>635</b>	<b>1.054</b>	<b>1.586</b>	<b>2.273</b>	<b>2.615</b>	<b>3.045</b>
TAC	DIAGNOSTICA (Follow-up)	24	102	205	344	523	635
	SIMULAZIONE	284	343	379	524	563	536
	CTRL INTRA - TRATTAMENTO	17	76	99	198	196	368
<b>TAC Totale</b>		<b>325</b>	<b>521</b>	<b>683</b>	<b>1.066</b>	<b>1.282</b>	<b>1.539</b>
		2014	2015	2016	2017	2018	2019
% incremento annuo Slots RM fup			109%	64%	43%	20%	25%
% incremento annuo Slots TAC fup			327%	100%	68%	52%	21%

Considerando che il numero degli esami RM e TC di simulazione sono rimasti praticamente stabili rispetto al 2017 e al 2018, tale incremento è esclusivamente a carico della categoria diagnostica e, per quanto riguarda la TC, ai controlli intratrattamento.

A tali numeri, che hanno consentito di fare fronte alle richieste cliniche del centro, vanno aggiunte anche circa 50 prestazioni eseguite in regime di solvenza su pazienti esterni, anche queste modicamente incrementate rispetto all'anno precedente.

A tali prestazioni devono essere aggiunti esami RM del ginocchio nell'ambito della convenzione stipulata con l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano per esecuzione di esami RM 3T dell'apparato muscolo-scheletrico utilizzando l'apparecchiatura installata presso il nostro centro nell'ambito del progetto europeo BIO-CHIP (grant Agreement n. 681103), finanziato dal programma Horizon 2020 dell'Unione Europea (circa 15 pazienti), e esami RM body erogati su pazienti inviati dalla Fondazione Maugeri (circa 15 pazienti), anche questi in regime di solvenza.

Il numero degli esami PET, tutt'ora basso, è comunque praticamente raddoppiato rispetto al 2018, pur non raggiungendo il numero di esami previsto in sede di budget. Tale risultato è stato, perlomeno in parte, condizionato dalla mancata autorizzazione alla somministrazione di radiofarmaci diversi dal fluorodesossiglucosio, nello specifico basati su F-18, il cui utilizzo è consentito dal nuovo dispositivo di iniezione acquisito ad inizio anno. L'iter autorizzativo è stato intrapreso e dovrebbe risolversi entro i primi mesi del 2020.

Nel mese di settembre si è verificata interruzione di circa 3 settimane della attività diagnostica RM, durante il quale è stato realizzato l'upgrade dell'attuale apparecchiatura RM 3T, programmato in sede di budget. Le tempistiche dei lavori hanno rispettato quanto previsto da contratto e durante tale periodo l'attività diagnostica di pianificazione ai trattamenti e follow-up è stata svolta utilizzando le apparecchiature della clinica Mondino, con cui erano stati presi accordi preventivi in tal senso. Tale attività è stata svolta da personale medico, tecnico e infermieristico di CNAO.

## **Attività scientifica e di ricerca**

Per quanto riguarda l'attività scientifica, sono stati portati avanti diversi filoni di ricerca riguardanti la diagnostica per immagini, alcuni dei quali in stretta collaborazione con i colleghi della Unità di Bioingegneria, i cui risultati sono stati oggetto di comunicazioni scientifiche a convegni di rilevanza nazionale ed europea. Tale attività si è resa possibile grazie anche al contributo dei medici specializzandi della scuola di specializzazione della Università di Pavia.

In data 05/04/2019 ha avuto luogo presso CNAO la giornata di studio AIOCC dal titolo "Updates nella diagnostica e trattamento dei tumori delle ghiandole salivari. L'importanza dell'approccio multidisciplinare". A tale evento hanno partecipato oltre 100 specialisti tra cui radioterapisti, radiologi, oncologi, anatomo-patologi e oncologi.

Nel corso dell'anno sono state prodotte 2 tesi di laurea in Medicina e chirurgia, 2 tesi di specializzazione in Radiologia e 4 tesi di laurea nel corso triennale per Tecnici di radiologia.

In collaborazione con il National Institute of Radiological Sciences di Chiba è stato sottomesso un progetto al bando "Call for Proposals of Joint Research Projects within the Executive programme of Cooperation in the field of Science and technology between Italy-japan for the years 2020-2022" del Ministero degli Affari Esteri e della Collaborazione Internazionale; il progetto è denominato "Predictive Radiomic features for disease control in Carbon Ion radiation therapy treatmentS. IRIS".

## **Attività 2020**

Per quanto riguarda l'attività clinica, obiettivo del 2020 è quello di confermare i dati del 2019, sia per quanto riguarda il numero di esami TC e RM di simulazione al trattamento che gli esami diagnostici dei pazienti potenzialmente candidabili ad adroterapia o in follow-up dopo trattamento.

Per quanto riguarda la diagnostica PET è previsto significativo incremento dell'attività, legato alla possibilità di somministrare radiofarmaci basati su F-18 e alla attivazione della possibilità di eseguire esami su pazienti dell'IRCCS San Matteo, nell'ambito del sopracitato Accordo Quadro.

Per quanto riguarda l'attività scientifica, l'obiettivo è quello di portare a pubblicazione almeno tre papers scientifici attualmente in fase di stesura e di partecipare a programmi di ricerca nazionali e/o internazionali aventi ad oggetto gli aspetti della Radiomica per la estrazione e analisi di dati quantitativi nei pazienti trattati con Adroterapia.

## **9.4 Unità di Bioingegneria**

### **Il progetto 4D-C.A.P.H.**

Le attività svolte nel 2019 si sono inserite nel progetto complessivo 4D-C.A.P.H. e hanno riguardato principalmente la prosecuzione delle attività volte all'implementazione clinica della terapia con particelle a scansione attiva risolta in tempo (somministrazione della dose in 4D) per il trattamento di lesioni mobili (trattamento di lesioni polmonari, pancreas ed epatiche).

Le attività di ricerca si sono focalizzate sull'utilizzo di tecniche di imaging avanzate prevedendo:

- la quantificazione/compensazione dei movimenti d'organo dovuti al respiro nei distretti addominali tramite Tomografia Computerizzata 4D (4DCT), supportata dall'acquisizione di immagini a Risonanza Magnetica 4D (4DMRI);
- la valutazione di features/biomarcatori da MRI anatomica e funzionale per valutare, predire e personalizzare il trattamento.

Ulteriori attività R&D hanno riguardato il consolidamento dell'impiego clinico del dispositivo di *eye tracking* per il trattamento del melanoma oculare con fasci di protoni, con lo sviluppo di una nuova generazione di dispositivi di eye tracking (ETS 3.0).

A complemento delle attività di R&D si sono svolte le attività di manutenzione e aggiornamento dei sistemi di posizionamento del paziente e verifica della posizione, che sono stati già sviluppati e trasferiti nella pratica clinica nel quadro di accordi precedenti tra Fondazione CNAO e Politecnico di Milano. Alle attività ha preso parte personale strutturato e non strutturato del Politecnico di Milano (Laboratorio CARTCAS) e lo staff dell'Unità di Bioingegneria Clinica della Fondazione CNAO.

## **Attività di R&D**

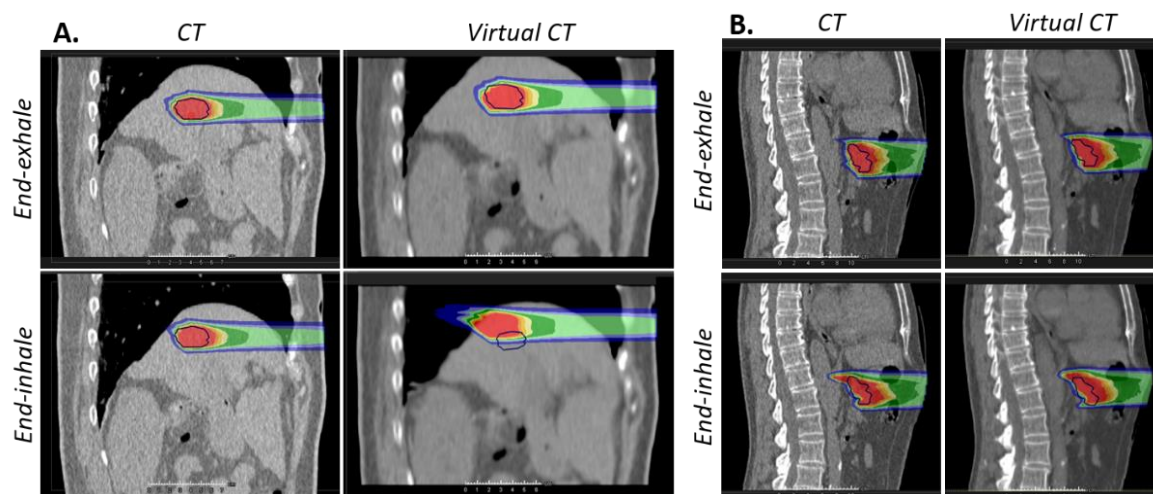
### ***Attività 1 Organ motion management: utilizzo di acquisizioni 4DCT e 4DMRI per quantificare e compensare i movimenti dovuti al respiro in distretti addominali***

#### ***1.a. Riordinamento retrospettivo di MRI 4D***

L'imaging di Risonanza Magnetica offre un buon contrasto dei tessuti molli e non prevede l'uso di radiazione ionizzante, caratteristiche che lo rendono adatto allo studio del movimento respiratorio nel distretto addominale. In particolare, la MRI 4-Dimensionale (4D MRI) permette di descrivere il ciclo respiratorio. Al fine di ricostruire un dataset di 4D MRI, un algoritmo di riordinamento retrospettivo delle immagini è stato sviluppato, validato su dataset esterno e pubblicato sullo *European Journal of Medical Physics* (Impact Factor 2.532) [Meschini et al, *Phys Med*, 2019]. L'algoritmo si basa sull'estrazione e il tracking del movimento di landmarks anatomici interni, al fine di ricostruire il movimento respiratorio complessivo del distretto irradiato. La selezione dei landmarks correttamente tracciati è stata automatizzata, con la conseguente riduzione degli artefatti da riordinamento. Attualmente a CNAO è in corso l'acquisizione e la ricostruzione secondo il suddetto algoritmo di 4D MRI di pazienti pancreas e fegato.

#### ***1.b. 4D CT virtuale a partire da 4D MRI***

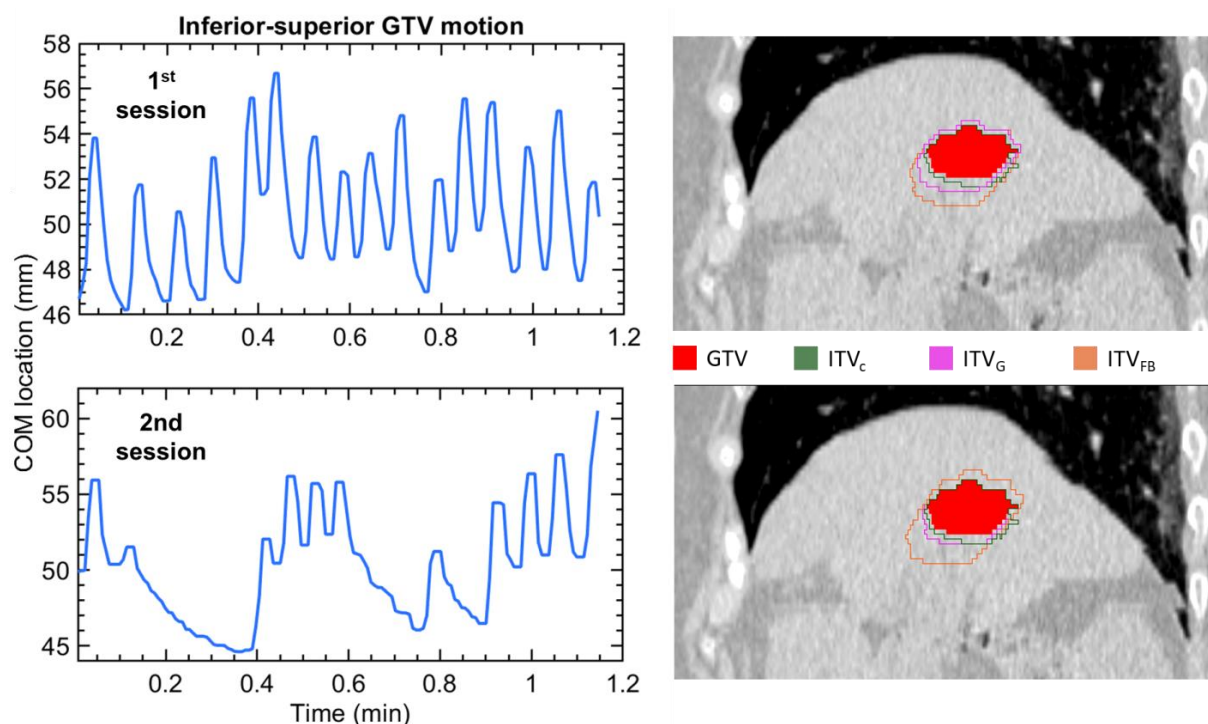
La 4D MRI può essere usata per ottenere delle 4D CT "virtuali" utili alla valutazione dell'impatto dosimetrico della variabilità respiratoria (confronto CT vs. CT virtuale in Figura 10). Le 4D CT virtuali consentono di studiare la variabilità del respiro intra-frazione e inter-frazione, acquisendo 4D MRI ripetute ed evitando così l'acquisizione di ulteriori 4D CT che esporrebbero il paziente a dose ionizzante non terapeutica. Nel corso del 2019 si è proseguito con lo sviluppo di un metodo per la generazione di 4D CT sintetiche (o virtuali) basato sulla registrazione deformabile delle immagini, recentemente accettato per la pubblicazione sulla rivista internazionale di fisica medica *Medical Physics* (Impact Factor 3.177) [Meschini et al, *Med Phys*, *accepted for publication*]. Il metodo si basa sull'applicazione dei campi di spostamento derivati dalla 4D MRI a una CT 3D di riferimento (fase di fine espirazione della CT 4D di pianificazione), così da deformare la CT e generare la 4D CT virtuale, che rappresenta lo stesso movimento della 4D MRI. Il metodo è stato testato su dati di n. 8 pazienti trattati a CNAO (in collaborazione con il gruppo di Fisica Medica di CNAO), mostrando che la 4D CT virtuale può essere un valido strumento di supporto alla pianificazione del trattamento nei tumori addominali. Tuttavia, è necessario il miglioramento delle tecniche di acquisizione di 4D MRI al fine di estendere il campo di vista dell'immagine, permettendo così di valutare diverse geometrie di trattamento. Questo resta un obiettivo in questo campo per il 2020.



**Figura 10** - Virtual 4DCT derivata a partire da una 3DCT e dal movimento descritto da una 4D MRI (vista coronale A e sagittale B).

### *1.c Cine-MRI 2D per la quantificazione del movimento respiratorio*

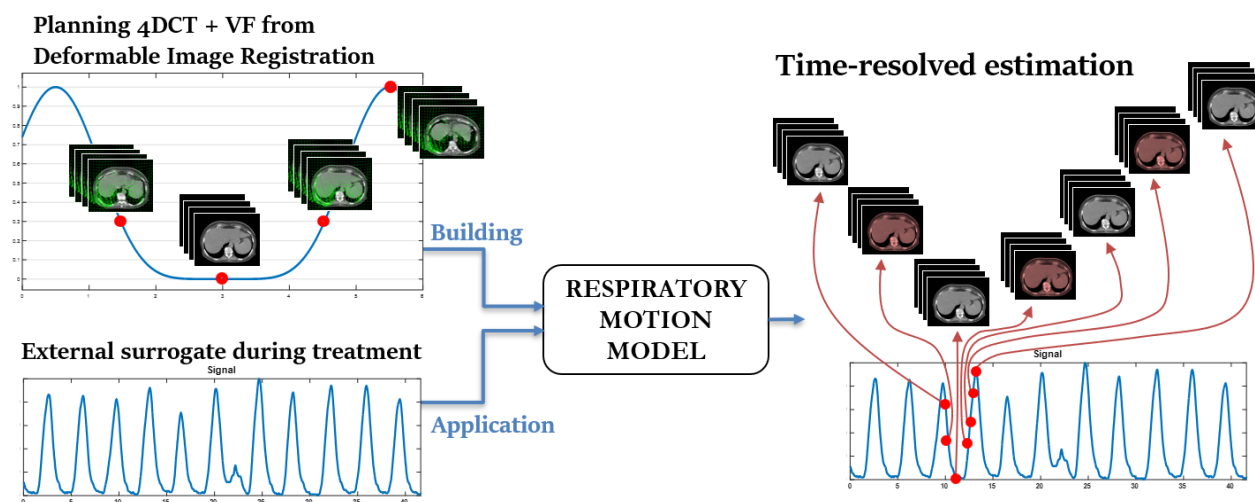
Per tener conto dell'incertezza sulla posizione del tumore durante l'irraggiamento causata dal movimento respiratorio, in fase di pianificazione si aggiungono margini di sicurezza al volume tumorale. Nella pratica clinica tali margini sono definiti in accordo con il movimento descritto dalla 4D CT, che tuttavia descrive un solo ciclo respiratorio, non includendo l'informazione relativa alla variabilità del respiro. La cine-MRI 2D è una modalità di imaging risolto in tempo che permette di acquisire immagini di piani anatomici (tipicamente un piano sagittale e uno coronale, alternati) con tempi di acquisizione inferiori al secondo, permettendo quindi di catturare la variabilità ciclo-ciclo del pattern respiratorio (esempio nelle curve respiratorie in Figura 11). Acquisizioni di cine-MRI 2D su n. 8 pazienti pancreas e fegato trattati a CNAO sono state sfruttate per valutare l'impatto della variabilità respiratoria sulla definizione dei margini. I risultati hanno mostrato che la strategia implementata, che prevede la combinazione di gating respiratorio e l'immobilizzazione tramite maschere termoplastiche, è efficace nel ridurre il movimento e nel limitare l'impatto della variabilità respiratoria. Lo studio, effettuato anche nel quadro del progetto EU OMA ha portato all'implementazione di un manoscritto sottomesso allo European Journal of Medical Physics (Impact Factor 2.532) [Kalantzopoulos et al. *Phys Med*, under second review] attualmente in seconda revisione.



**Figura 11** - Variazioni intra-frazione derivate dall'acquisizione di cine-MRI 2D veloci (prima sessione e seconda sessione) con rispettiva valutazione di un ITV clinico (ITV<sub>C</sub>) costruito a partire dalla 4DCT, confrontato con un ITVgating (ITV<sub>G</sub>) e un ITVfreebreathing (ITV<sub>FB</sub>) derivati da cine-MRI considerando solo il movimento entro la finestra di gating e tutti i cicli respiratori rispettivamente.

#### 1.d Modeling geometrico del movimento respiratorio

L'imaging 4D può essere usato per creare dei modelli matematici del movimento respiratorio, che permettono di stimare le variazioni geometriche nel distretto irradiato, a partire da segnali surrogati del respiro e in assenza di imaging diretto (Figura 12). Le acquisizioni ripetute di 4D MRI e cine-MRI sono state sfruttate per costruire e testare un modello geometrico del respiro, risultando in errori residui confrontabili con la risoluzione delle immagini ( $1.33 \times 1.33 \times 5 \text{ mm}$ ). Lo studio svolto nel 2019 ha portato alla stesura di un manoscritto scientifico in corso di sottomissione. [Meschini et al., *An MRI framework for the validation of a respiratory motion model in case of intra- and inter-fraction breathing variability*, under preparation].



**Figura 12** - Rappresentazione del modello di movimento per stimare fasi respiratorie non viste dalla 4DCT.

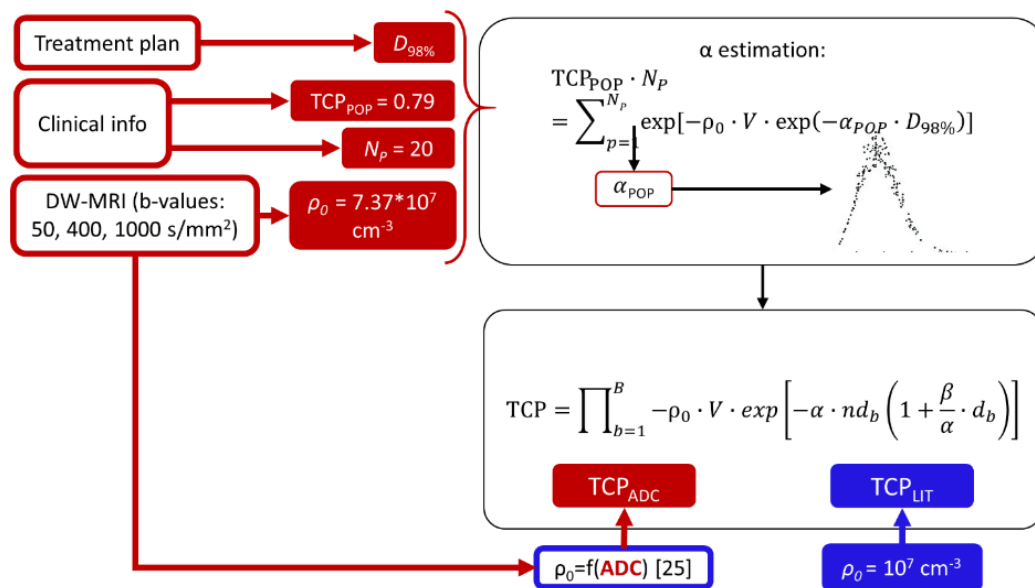
### 1.e Modeling dosimetrico del movimento respiratorio

Nel corso del 2019, un modello per la stima delle variazioni di dose dovute a movimento respiratorio irregolare è stato testato su dati 4D CT di pazienti trattati a CNAO. Il modeling dosimetrico è utile in caso di mancanza di opportuni dati di imaging per il calcolo della dose, e si basa sull'approssimazione del movimento a una traslazione rigida in accordo con un segnale surrogato del respiro. L'analisi ha mostrato che il modello è in grado di stimare la dose fisica in target addominali con accuratezza appropriata in caso di movimento intra-frazione quando una limitata deformazione è inclusa nel percorso del fascio. Lo studio ha portato ad una pubblicazione scientifica in collaborazione con l'unità di Fisica Medica del CNAO sulla rivista Medical Physics (Impact Factor 3.177) [Meschini et al. *Med Phys*, 2019].

## **Attività 2 Multi-parametric MRI for treatment assessment and personalization: utilizzo di MRI anatomica e funzionale per derivare features utili alla valutazione, predizione e personalizzazione del trattamento**

### 2.a Modelli basati su MRI per predizione della probabilità di controllo locale

Lo scopo del lavoro svolto nel 2019 è consistito nel valutare la possibilità di sfruttare immagini di Risonanza Magnetica (MRI) pesata in diffusione per personalizzare modelli di probabilità di controllo del tumore (TCP) in pazienti affetti da cordomi del clivus, gruppo per cui l'outcome del trattamento è tutt'oggi incerto. Sono stati retrospettivamente selezionati 20 pazienti affetti da cordoma del clivus e trattati con ioni carbonio presso CNAO dal 2014 al 2016, per cui era stata acquisita una MRI pesata in diffusione al momento dell'esame di baseline con un set di b-values omogeneo. Sfruttando una relazione tra cellularità e coefficiente di diffusione apparente (ADC) pubblicata in letteratura, le mappe ADC di ciascun paziente sono state trasformate in mappe di cellularità. Queste sono state utilizzate, in combinazione con le mappe di dose, per stimare i parametri di radiosensibilità del modello lineare-quadratico di morte cellulare della popolazione e il TCP, nella sua formulazione poissoniana (Figura 13). L'inclusione dell'informazione fornita da MRI ha prodotto valori di TCP paragonabili a quelli ottenuti tramite un modello tradizionale, ma la predizione è risultata essere più conservativa e più variabile da paziente a paziente.



**Figura 13** - Procedura per la definizione e il confronto di un modello di TCP personalizzato utilizzando immagini RM pesate in diffusione.

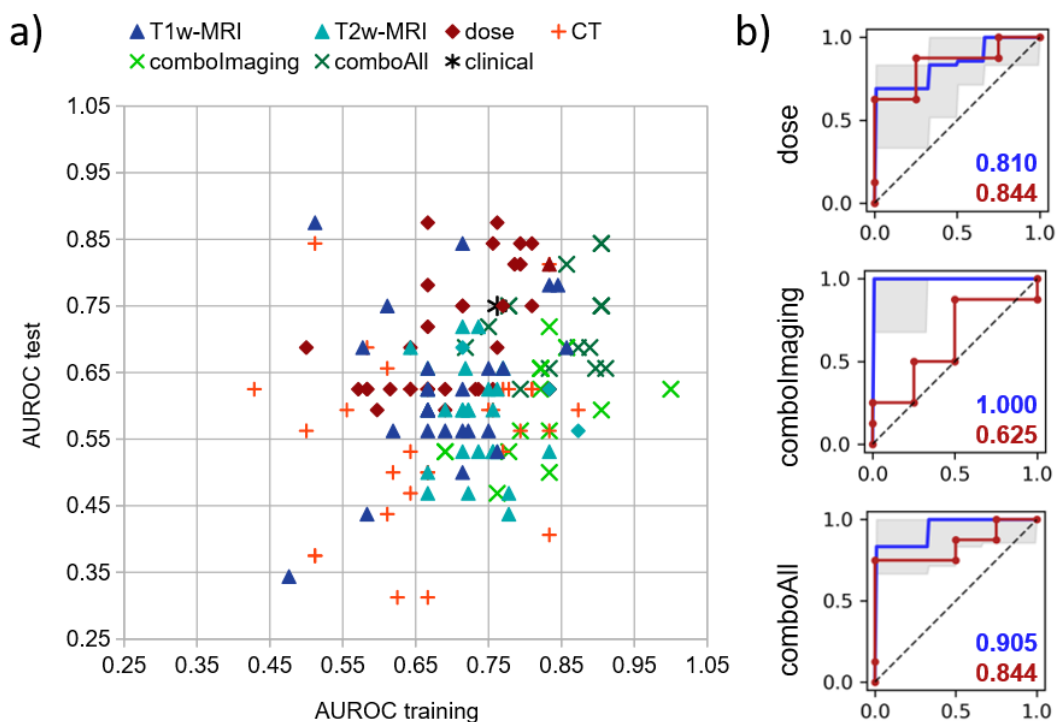
Lo studio condotto in collaborazione con la Fisica Medica e la Radiologia del CNAO è stato oggetto di una pubblicazione nel 2019 sul European Journal of Radiotherapy and Oncology,



Radiotherapy and Oncology (giornale verde) (Impact Factor, 5.252) [Buizza et al. *Radiother Oncol*, 2019]. A sottolineare l'impatto scientifico dello studio, il lavoro, in una sua versione ridotta rispetto al paper pubblicato, è stato selezionato per un mini-workshop a ESTRO 2019, dal titolo "Diffusion-weighted MRI for Radiotherapy", e per il *Physics Corner* della newsletter ESTRO che uscirà in un prossimo futuro.

## 2.b Radiomica in CIRT per pazienti affetti da cordoma

In questo studio svolto nel 2019, si sono applicati metodi radiomici a dati di imaging multi-modale per la predizione della risposta al trattamento in pazienti affetti da cordoma del clivus trattati mediante CIRT. In particolare, sono state raccolte MRI e CT acquisite prima del trattamento, insieme alle mappe di dose per 57 pazienti affetti da cordoma della base-cranio e trattati con ioni carbonio. Corrispondenti informazioni demografiche (età, sesso) e cliniche (e.g. posizione del tumore) sono state tenute in considerazione. Da ciascun tipo di immagine sono state estratte features radiomiche e sono stati implementati due algoritmi di predizione di controllo locale (*support vector machine* e *random forest*). I modelli sono stati validati sul training set tramite cross-validation e testati su un sotto-insieme di pazienti che non è stato utilizzato per la cross-validazione. Inoltre, la performance di features radiomiche, sia per singole tipologie di immagini che una combinazione di esse, è stata confrontata con modelli basati su sole informazioni cliniche e su una combinazione di features radiomiche e cliniche, rispettivamente. In generale, l'uso di diverse fonti di informazione ha migliorato la performance degli algoritmi di classificazione (Figura 14). Lo studio, svolto in collaborazione con le Unità di Radioterapia, di Fisica Medica e di Radiologia del CNAO, è oggetto di un manoscritto in corso di sottomissione [Buizza et al. Radiomics for predicting local control after carbon-ion radiotherapy in skull-base chordoma, *under preparation*].



**Figura 14** - Scatterplot (a) dei risultati ottenuti in termini di area sotto la curva ROC (AUROC) utilizzando *support vector machine* su dati di cross-validazione (training) e hold-out (test), sfruttando diversi tipi di imaging o dati clinici e loro combinazioni. A lato (b), esempi di curve ROC ottenute in alcuni dei casi migliori.

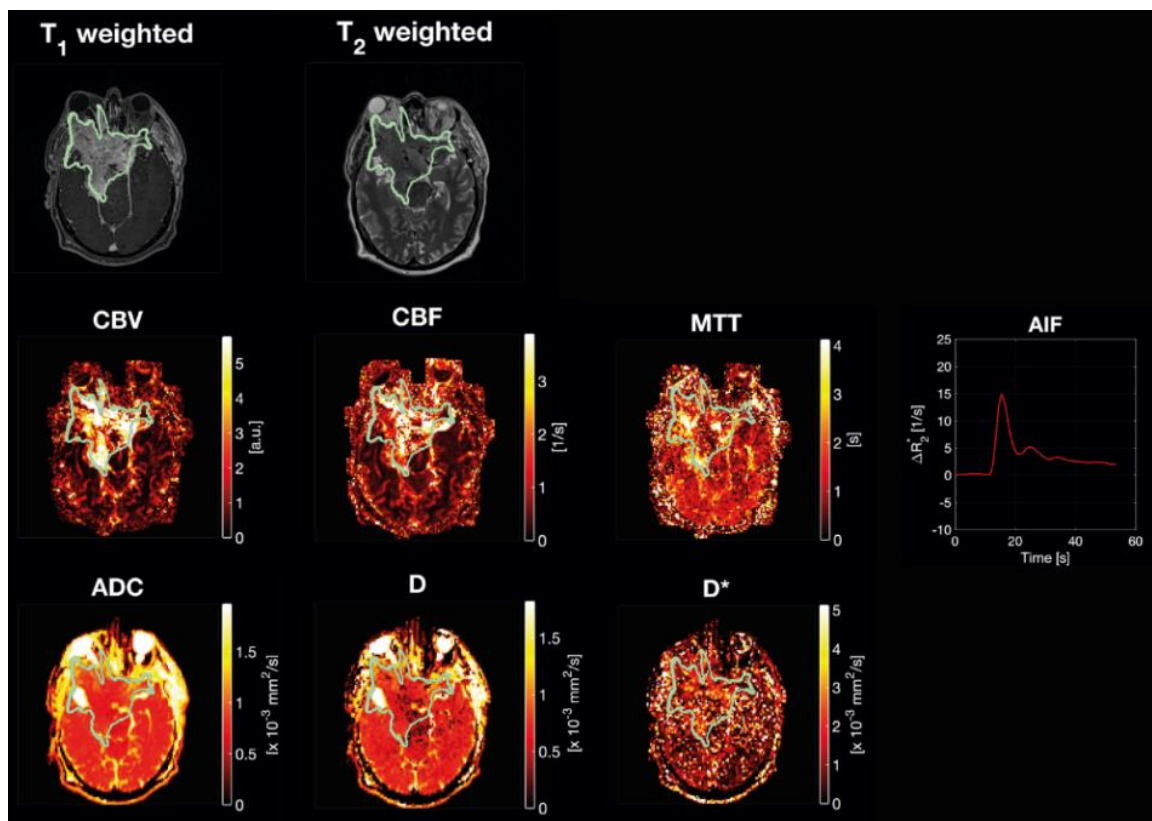
## 2.c Normalizzazione di MRI anatomiche

Per effettuare studi radiomici su immagini anatomiche MRI è necessario valutare la variabilità del segnale MR. A tale scopo, sono stati selezionati 14 pazienti affetti da meningioma per cui sono state

acquisite immagini di RM pesate in T1 e in T2. Sono stati implementati e testati tre metodi di normalizzazione utilizzati per pazienti affetti da malattie neurologiche: il primo basato sul matching di istogrammi, il secondo sulla standardizzazione del segnale MR rispetto alla materia bianca e il terzo sulla definizione di un range di valori fisso. I due metodi sono stati confrontati tra loro e rispetto alle immagini grezze, utilizzando metriche aspecifiche di variabilità. Il metodo di *histogram matching* è risultato essere meno dispendioso in termini di intervento da parte dell'utente fornendo, allo stesso tempo, risultati comparabili, se non superiori, al metodo che sfrutta la stabilità del segnale di materia bianca. Queste analisi sono state peculiari per il lavoro di radiomica su cordoni del clivus precedentemente riportato.

#### 2.d. Perfusion e diffusione in MRI per grading di meningiomi

Da un pool di pazienti affetti da meningioma e arruolati per adroterapia con protoni nel 2017, sono stati retrospettivamente selezionati 26 pazienti per cui sono state acquisite sequenze di MRI pesata in perfusione (Dynamic Contrast Susceptibility, DSC) e diffusione (Intra Voxel Incoherent Motion, IVIM) prima del trattamento. Per 18 di questi erano disponibili informazioni relative al tipo istologico (meningoteliale o atipico). Nel corso del 2019, è stato implementato un metodo per ricavare automaticamente mappe di perfusione indipendenti dall'operatore e confrontate con quelle attualmente utilizzate nella pratica clinica. Gli indici di perfusione calcolati nel GTV (gross tumour volume di pianificazione) sono stati normalizzati rispetto al valore della perfusione osservata nella materia bianca. Parallelamente, sono stati calcolati i parametri di diffusione (D, diffusione vera) e perfusione (D\*, pseudo-diffusione, e f, frazione di perfusione) IVIM e confrontati agli indici ricavati dalla DSC. In un secondo momento, tali parametri sono testati per la loro capacità di differenziare meningiomi di grado basso, ossia meningoteliali, e grado alto, ossia atipici. È stato osservato che le informazioni di perfusione fornite da sequenze MR- DSC e IVIM sono complementari, non essendoci una forte correlazione tra i parametri ricavati da queste. Dall'analisi di MRI multi-parametrica, i parametri IVIM sono risultati essere biomarker promettenti per la caratterizzazione di meningiomi di grado basso ed elevato, mentre i parametri DSC non forniscono risultati definitivi (Figura 15).



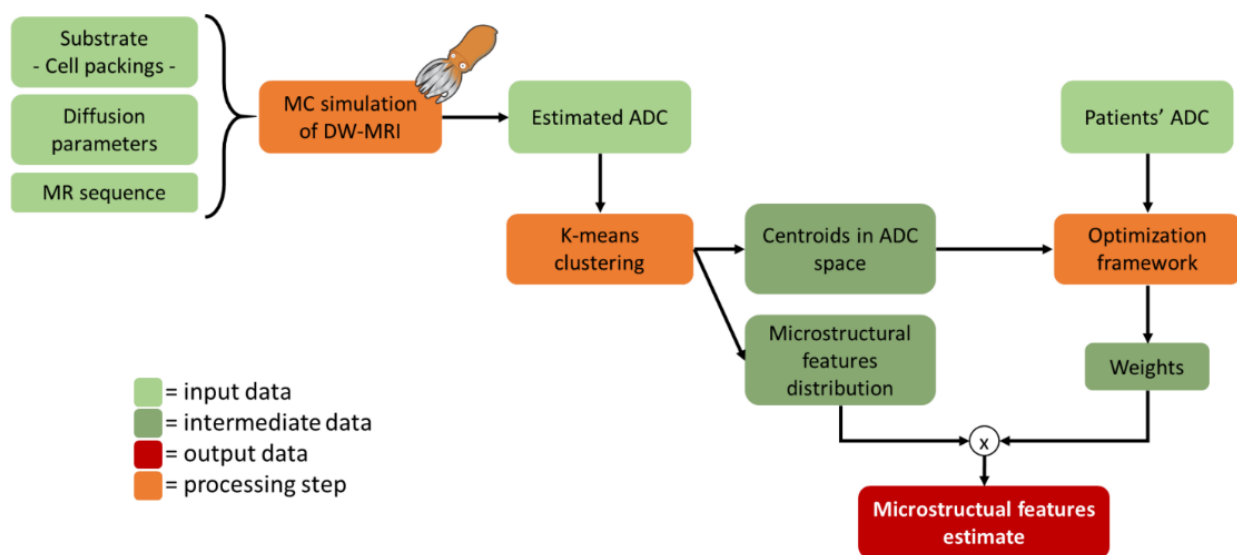
**Figura 15** - Esempio di RM anatomiche (pesate in T1 e T2), con rispettive mappe DSC (CBV, CBF, MTT), curva di funzione di input arteriosa (AIF) calcolata automaticamente e mappe IVIM (D, D\*, f).



Lo studio svolto in collaborazione con le Unità di Radioterapia Clinica e Radiologia del CNAO è stato recentemente accettato per la pubblicazione su una rivista scientifica internazionale di buon impatto (Magn. Res. Imag. Impact Factor 2.111) [Zampini et al, *Magn. Res. Imag.* accepted for publication].

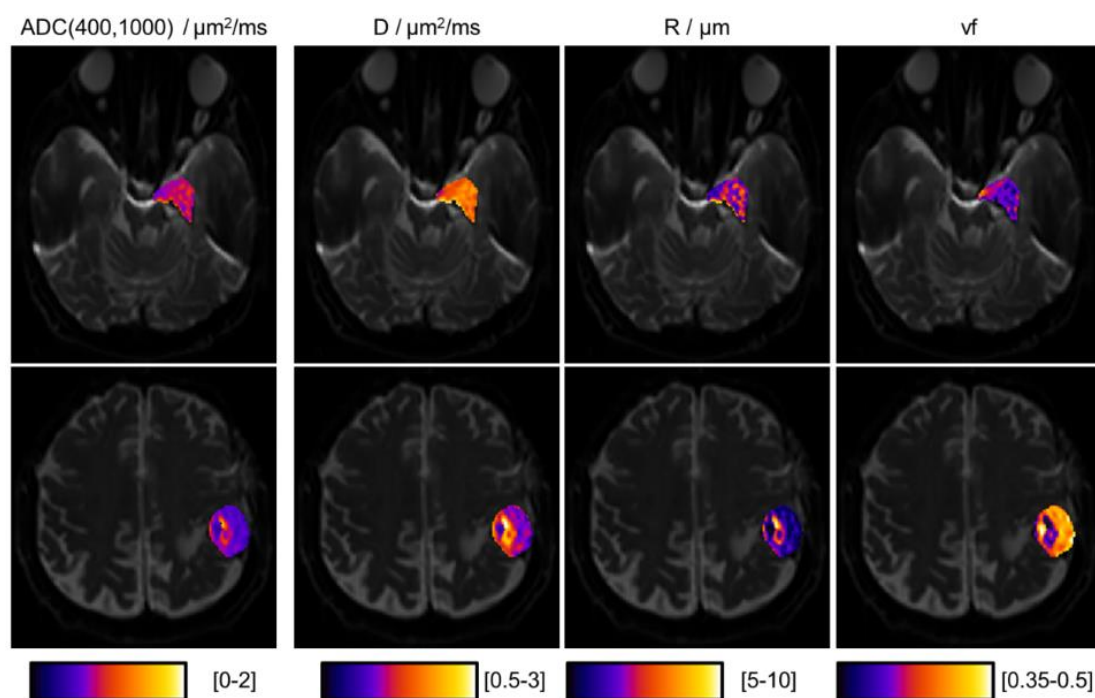
## 2.e. Analisi della microstruttura in DW-MRI

Un'importante novità nel 2019 è stata quello di sfruttare immagini MRI in diffusione per studiare la microstruttura della materia biologica. Infatti, le immagini MRI pesate in diffusione (DWI) forniscono un'informazione macroscopica sulla cellularità del tessuto tramite mappe quantitative ADC. Tuttavia è possibile sfruttare l'informazione per l'analisi microstrutturale a partire da dati di ADC attraverso uno specifico tool computazionale sviluppato e adattato nel quadro di una collaborazione con il Centre of Medical Image Computing (CMIC) presso l'University London College (UCL). Tra le possibili applicazioni, il metodo è stato testato per la caratterizzazione istologica non invasiva di meningiomi e per la valutazione dei cambiamenti strutturali indotti da adroterapia con protoni (Figura 16).



**Figura 16** - Rappresentazione della procedura implementata per il calcolo di parametri microstrutturali a partire da simulazioni e dati clinici di RM pesata in diffusione.

Da un pool di pazienti affetti da meningioma trattati con protonterapia nel 2017 e 2018, sono stati selezionati 37 pazienti per cui erano disponibili informazioni relative a istologia e grado WHO della lesione, e per cui sono stati acquisiti dati DWI prima del trattamento. Inoltre, sono stati simulati segnali DWI a partire da fantocci sintetici con proprietà micro-strutturali ben definite. Tramite un metodo di ottimizzazione, sono state stimate informazioni di microstruttura quali dimensioni delle cellule (R), coefficiente di diffusione (D) e densità cellulare (vf) del tumore, per i pazienti a partire dalle simulazioni. Il metodo di ottimizzazione ha mostrato consistenza interna nella stima dei parametri di interesse (D, vf, R). Inoltre, i parametri microstrutturali sono in grado di separare le lesioni rispetto al grado in dati acquisiti al baseline (Figura 17). È in corso uno studio sul comportamento longitudinale di tali parametri microstrutturali. Lo studio condotto nel 2019 è oggetto di un manoscritto scientifico in corso di preparazione [Buizza et al. Characterizing the ADC-microstructure relationship in meningiomas through computational modelling. *Under preparation*].



**Figura 17** - Esempio di mappe ADC acquisite e parametri microstrutturali ( $D$ ,  $R$ ,  $vf$ ) stimati per lesioni meningoteliali (prima riga) e atipici (seconda riga).

## 2.f. Ripetibilità di acquisizioni di immagini MR pesate in diffusione

Per garantire il corretto utilizzo delle immagini acquisite tramite RM è necessario valutare la ripetibilità delle misure di ADC e dei parametri stimati dal modello IVIM. Questa valutazione è stata effettuata nel 2019 nel contesto dell'upgrade dello scanner RM presso la Fondazione CNAO dal modello Verio al modello Skyra. Un fantoccio ice-water è stato preparato in-locò seguendo linee guida presenti in letteratura. Quattro fiale sono state riempite con acqua depurata, mentre la quinta è stata riempita con un mix di acqua e zucchero per simulare tessuti molli, che non seguono il comportamento di acqua pura. Per ciascuna sessione sono state acquisite DW-MRI (sei ripetizioni), rispettando i parametri utilizzati per le acquisizioni cliniche, e immagini anatomiche di riferimento. Due e un'unica sessione di acquisizioni sono state effettuate su scanner Verio e Skyra, rispettivamente. Le ripetizioni sono state analizzate in termini di variabilità intra- e inter-sesione. Le variabilità riscontrate nella stima dell'ADC rientrano nella variabilità prevista e accettata dalla comunità scientifica (guidelines QIBA). La dipendenza della misura di diffusione dalla posizione spaziale, causata da effetti di non-linearità dei gradienti, è risultata presente ma trascurabile in un range spaziale compatibile con le dimensioni del cranio.

## 2.g Ottimizzazione di modelli per MR pesata in diffusione

Diversi metodi di fitting sono presenti in letteratura per la stima dei parametri IVIM. Diversi algoritmi di fitting per IVIM-MR in termini di robustezza per la stima di parametri di diffusione ( $D$ ) e perfusione ( $D^*$ ,  $f$ ) sono stati quindi confrontati. L'analisi è stata effettuata nel 2019 su dati sia acquisiti ripetutamente su un fantoccio ice-water, sia su 8 pazienti affetti da meningioma in diversi momenti del trattamento. Sono stati implementati e testati 3 metodi di fitting: l'ottimizzazione non-lineare ai minimi quadrati secondo Levenberg-Marquardt (LM) e due metodi di ottimizzazione segmented (S1, S2), ossia sfruttando diverse regioni della curva di decadimento del segnale di diffusione per diversi parametri. Dal punto di vista teorico, l'approccio segmented permette di avere una robustezza maggiore. I metodi LM e S1 sono risultati paragonali, mentre S2 tende a introdurre una componente di bias maggiore. Queste analisi supportano lo sviluppo e l'estensione della tecnica IVIM nel contesto dell'upgrade dello scanner MR.

## *2.h Normalizzazione spaziale di distribuzioni di dose per analisi delle tossicità*

In trattamenti di radioterapia con particelle è necessario non solo garantire la massima dose al tumore, ma allo stesso tempo ridurre la radiazione ai tessuti sani circostanti. Per studiare la tossicità radio-indotta, nel corso del 2019 è stato sviluppato un metodo per la normalizzazione della distribuzione di dose tramite un'analisi a livello di voxel (VBA, voxel-based analysis) con l'obiettivo di valutare l'effetto della radiazione nel distretto encefalico. Sono stati selezionati 68 pazienti affetti da meningioma e trattati con protonterapia dal 2017 al 2019. Per 50 di questi, prima del trattamento sono state acquisite MRI 3D pesate in T1, immagini di CT e mappe di dose, ad esse registrate. Per la normalizzazione spaziale è stato sfruttato un atlante del distretto encefalico pubblico (MNI152). Tramite registrazioni deformabili e sfruttando il maggiore contrasto della MRI rispetto alla CT, le mappe di dose sono state propagate sull'atlante MNI152. Questo lavoro svolto in collaborazione con l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB) del CNR, sezione di Napoli, ha portato alla definizione di una migliore procedura per la normalizzazione spaziale della dose che pone le basi per futuri studi di tossicità in distretti a basso contrasto TAC. Il lavoro svolto con il supporto della Radioterapia Clinica e della Radiologia del CNAO è stato recentemente accettato per la pubblicazione dallo European Journal of Medical Physics Phys Med. [Monti et al. Phys. Med. *Accepted for publication*].

## *2.i Collaborazione con dipartimento di radiologia CNAO*

Nel corso del 2019 sono stati condotti diversi studi in collaborazione con la unità di Radiologia di CNAO. In particolare, una dettagliata analisi di dati e valutazione statistica è stata condotta a supporto della preparazione di manoscritti scientifici in studi relativi a:

- DW-MRI per la predizione della risposta al trattamento in cordomi del sacro (specializzandi: Casale, Fanizza);
- DW-MRI per la valutazione della risposta al trattamento in carcinoma adenocistico (specializzandi radiologi: Franconeri & Turpini);
- DW-MRI/IVIM per la valutazione della risposta al trattamento in meningiomi con acquisizioni intra-trattamento (specializzandi radiologi: Raciti, Franconeri – paper in preparazione);
- DW-MRI/IVIM per il grading di meningiomi (specializzandi radiologi: Ballati, Sacco).

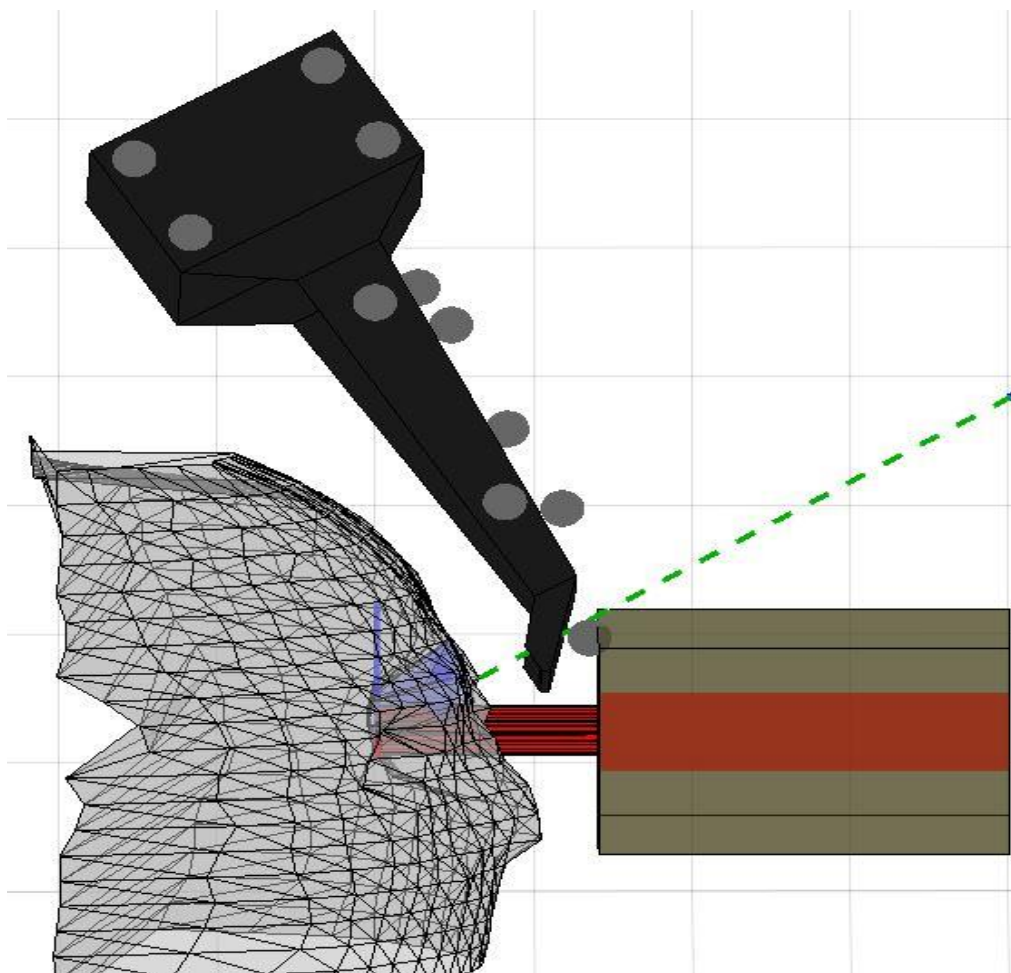
## **Attività 3 Upgrade sistema di tracking oculare (HW/SW)**

Nel corso del 2019 si è proceduto ad implementare una versione avanzata del sistema di tracking ottico già applicato clinicamente per il trattamento del melanoma oculare. La realizzazione della nuova versione (ETS 3.0) è stata curata dalla Unità di Bioingegneria del CNAO e si è avvalsa del supporto degli elettronici in CNAO e ha portato alla implementazione di due unità del dispositivo una destinata al bunker CT e l'altra alla sala di trattamento con possibilità di sostituzione in caso di guasto per ridondanza (Figura 18). I miglioramenti hanno riguardato principalmente la maggiore robustezza del device con particolare riferimento alle connessioni necessarie per alimentare i dispositivi elettronici contenuti nel sistema (LED di illuminazione, telecamere) e nella ottimizzazione della distribuzione di punti di controllo necessari per localizzare posizione e orientamento del device nello spazio di lavoro della CT e della sala di trattamento tramite i sistemi di tracking ottico. Nel 2019 si è proceduto alla calibrazione dei dispositivi e alla loro messa in opera clinica.



**Figura 18** - La nuova versione del dispositivo di tracking ottico ETS 3.0.

Al contempo si è proceduto ad un consistente upgrade dell'applicazione SW che gestisce la generazione dei modelli di riferimento dei punti di controllo per la localizzazione del device. I miglioramenti hanno riguardato in particolare le modalità di ottimizzazione della posizione e orientamento del device che tenga anche conto degli ingombri presenti in fase di trattamento. Sono stati aggiunti nel processo di ottimizzazione: la forma del collimatore, in modo da evitare che il sistema ETS occluda il fascio, e la maschera di immobilizzazione del paziente, in modo da evitare la collisione del sistema con il paziente (Figura 19).



**Figura 19** - Screenshot dell'applicazione ottimizzata per la generazione dei modelli di localizzazione dell'ETS.

L'obiettivo raggiunto è stato quello di limitare, a volte eliminare, la necessità di correzioni della localizzazione del device in fase di set-up rendendo molto più snella e rapida la fase di preparazione del trattamento. La nuova versione del SW di ottimizzazione è stata testata retrospettivamente su un pool di 9 pazienti con geometrie di trattamento variabili assicurando l'esclusione di collisioni e di occlusioni al fascio in modo completamente automatico. Lo studio è stato oggetto di una comunicazione a congresso alla conferenza ESTRO 38 nel 2019 [Elisei et al. ESTRO 2019].

Per il 2020 si prevede di effettuare ulteriori miglioramenti all'applicazione nel suo complesso introducendo metodi di segmentazione automatica delle strutture dell'occhio in modo da limitare gli interventi manuali in fase di erogazione del fascio. Il metodo consente di definire contorni di riferimento utili a verificare l'immobilità dell'occhio e definire specifici parametri quantitativi di deviazione dello sguardo rispetto a quanto pianificato, così da implementare procedure semi-automatiche di controllo di qualità, come descritto in una comunicazione al congresso 4DWorkshop 2019 [Elisei et al, 4Dworkshop, 2019].

#### **Attività 4 Sistema di imaging robotico in sala 1**

Nel corso del 2019 hanno preso avvio le attività relative allo sviluppo di un nuovo sistema robotico di imaging non isocentrico destinato alla Sala 1 del CNAO. Oggetto di uno specifico accordo attuativo tra Politecnico di Milano e Fondazione CNAO, il progetto ha come obiettivo la realizzazione di un nuovo sistema di imaging, ottimizzato sull'acquisizione e ricostruzione CBCT a più elevata qualità e maggiori dimensioni del campo di vista. Le attività nel corso del 2019 sono state concentrate sull'installazione della tecnologia robotica selezionata nella sala di sviluppo e sulla predisposizione di quest'ultima all'acquisizione di immagini X funzionali alla ricostruzione



volumetrica CBCT. Oltre a questo, si è proceduto con il design la realizzazione e l'installazione della struttura di supporto ad arco a "U" per il montaggio dei sistemi di imaging (tubo e flat panel) funzionale all'ottimizzazione della geometria di imaging. In particolare le attività svolte sono state:

- installazione robot in sala di sviluppo (Figura 20);
- programmazione movimentazione di base;
- calibrazione movimentazione del robot in sala di sviluppo;
- acquisizione collaudo e programmazione collimatore con controllo remoto per imaging CBCT in modalità half-fan;
- simulazione geometrica di sala 1 in sala di sviluppo;
- predisposizione sala per imaging (piombatura fori cavi e passaggio impianti);
- preparazione e invio documentazione per autorizzazione ad emissione raggi X (in collaborazione con Radioprotezione CNAO);
- manufacturing e installazione arco a "U" provvisorio per ottimizzazione geometria di imaging in modalità full-fan e half –fan (Figura 20);
- stesura SW per ricostruzione half-fan e full-fan CBCT.



**Figura 20** - Il dispositivo robotico e la struttura ad "U" installati nella sala di sviluppo.

Il guasto a uno dei tubi a raggi X in sala 1 e la conseguente sostituzione con la parte spare in dotazione al CNAO, inizialmente destinata ad essere montata sul nuovo sistema, ha impedito di proceder all'acquisizione di immagini entro la fine del 2019 come previsto, causando un ritardo. Nel corso del 2020 si prevede di procedere con le attività che porteranno all'applicazione clinica del sistema in sala 1, tuttora prevista per la fine del 2020. In particolare si elencano le attività principali da svolgere:

- ultimazione lavori di predisposizione sala per imaging;
- installazione componenti di imaging sulla struttura ad arco a "U" provvisoria;
- acquisizione di immagini statiche e proiezioni per CBCT (full-fan);
- calibrazione geometrica per imaging (statica e dinamica);
- stesura e documentazione SW di acquisizione, ricostruzione e registrazione 2D-3D e 3D-3D;
- test di acquisizione-ricostruzione-registrazione 2D-3D e 3D-3D (half-fan e full-fan) per ottimizzazione geometria di imaging;
- stesura SW clinico e relativa documentazione;
- stesura specifiche arco a "U" definitivo comprensivo di sistemi di anticollisione;
- manufacturing arco a "U" definitivo";
- installazione e testing componenti di imaging su arco a "U";
- calibrazione geometrica statica e dinamica con arco definitivo;
- test e commissioning in sala di sviluppo;
- predisposizione sala 1 per installazione in sala (in particolare interfaccia con PPS e OVS a cura di Schaer);
- installazione e commissioning in sala 1;
- ultimazione documentazione;
- applicazione clinica.

### **Attività di Manutenzione e Aggiornamento**

Le attività di manutenzione e aggiornamento svolte nel 2019 hanno interessato i sistemi già in uso clinico al CNAO compresi i sistemi consegnati dalla Schaer Engineering e quelli sviluppati nel quadro di accordi precedenti tra Fondazione CNAO e Politecnico di Milano.

*Attività Manutenzione e Aggiornamento 1: manutenzione, risoluzione dei problemi, immagazzinamento dei ricambi dei sistemi di posizionamento e verifica della posizione del paziente forniti dalla SEAG (PPS, PVS) a garanzia della continuità dell'attività clinica*

Le attività hanno richiesto:

- il coordinamento degli interventi di manutenzione preventiva e straordinaria dei sistemi PPS e PVS da parte del costruttore (SEAG), anche attraverso l'organizzazione e la supervisione delle risorse interne di CNAO;
- la supervisione delle procedure di interfaccia tra sistemi SEAG e sistema di imaging robotico in sala 2;
- la supervisione delle attività di aggiornamento del sistema di controllo dei sistemi PVS e PPS previsto dall'aggiornamento della CNAO treatment console;
- specifiche attività di verifica sulle modalità di movimentazione del PPS e del dispositivo robotico di imaging in sala 2 attraverso una campagna di misure con il laser tracker in dotazione presso il CNAO.

## Attività Manutenzione e Aggiornamento 2: manutenzione, aggiornamento e nuove implementazioni dei sistemi OTS

Le attività sono state:

- una continua manutenzione, risoluzione dei problemi e immagazzinamento dei ricambi per i sistemi OTS installati nelle sale di trattamento a garanzia della continuità delle attività cliniche;
- un continuo aggiornamento delle applicazioni SW a supporto della funzionalità dei sistemi OTS sia come dispositivi di verifica e correzione della posizione del paziente con marcatori esterni, sia per assicurare la distribuzione dei dati di trattamento ai diversi sistemi coinvolti (funzione Service PC).

## Attività Manutenzione e Aggiornamento 3: manutenzione, aggiornamento e sviluppo di nuove funzionalità per il sistema robotico di imaging in-room installato nella sala di trattamento centrale

Le attività hanno previsto la manutenzione (HW e SW), il continuo aggiornamento in base alle richieste provenienti dagli utilizzatori e la risoluzione dei problemi del sistema di imaging robotico operante in sala di trattamento centrale.

Le attività hanno riguardato sia la funzionalità di acquisizione di proiezioni multiple e di registrazione di immagini 2D-3D, sia la funzionalità di acquisizione e ricostruzione volumetrica e registrazione 3D-3D. È stato completato il porting dell'applicazione in ambiente a 64 bit su singola workstation con ricostruzione CBCT ottimizzata per una maggiore qualità della ricostruzione.

Le attività sono state completate dalla supervisione della manutenzione preventiva e straordinaria dei dispositivi di imaging che equipaggiano il sistema e dall'acquisizione e immagazzinamento dei componenti di ricambio del sistema, a garanzia della continuità dell'attività clinica.

## **Elenco pubblicazioni scientifiche (inerenti alle attività descritte)**

*Articoli sottomessi / in preparazione per la pubblicazione nel 2020 su riviste internazionali con Impact Factor.*

- 1) Kalantzopoulos, Meschini, Paganelli, Fontana, Vai, Preda, Vitolo, Valvo, Baroni. Organ motion quantification and margins evaluation in carbon ion therapy of abdominal lesions [submitted].
- 2) Meschini, Paganelli, Baroni et al. An MRI framework for the validation of a respiratory motion model in case of intra- and inter-fraction breathing variability [under preparation]
- 3) Buizza G., Paganelli C., D'Ippolito E., Molinelli S., Pella A., Preda L., Valvo F., Baroni G.; "Radiomics for predicting local control after carbon-ion radiotherapy in skull-base chordoma". Under preparation.
- 4) Buizza G., Paganelli C., [...], Baroni G.; "Characterizing the ADC-microstructure relationship in meningiomas through computational modelling". Under preparation.
- 5) Preda L., Casale S., Fanizza M., Fiore M.R., Viselner G., Paganelli C., Buizza G., Fontana G., Vitolo V., Barcellini A., Baroni G., Valvo F., "Predictive role of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) from Diffusion Weighted MRI in patients with sacral chordoma treated with carbon-ion radiotherapy (CIRT) alone", Eur. J. Rad. Under revision.
- 6) Sacco S., Ballati F., Gaetani C., Lomoro P., Farina L., Bacila A., Imperato S., Paganelli C., Buizza G., Iannalfi A., Baroni G., Valvo F., Bastianello S., Preda L.; "Multi-parametric qualitative and quantitative MRI assessment as predictor of Meningiomas histological grading". Under preparation.

*Presentazioni a congressi/conferenze nazionali/internazionali.*

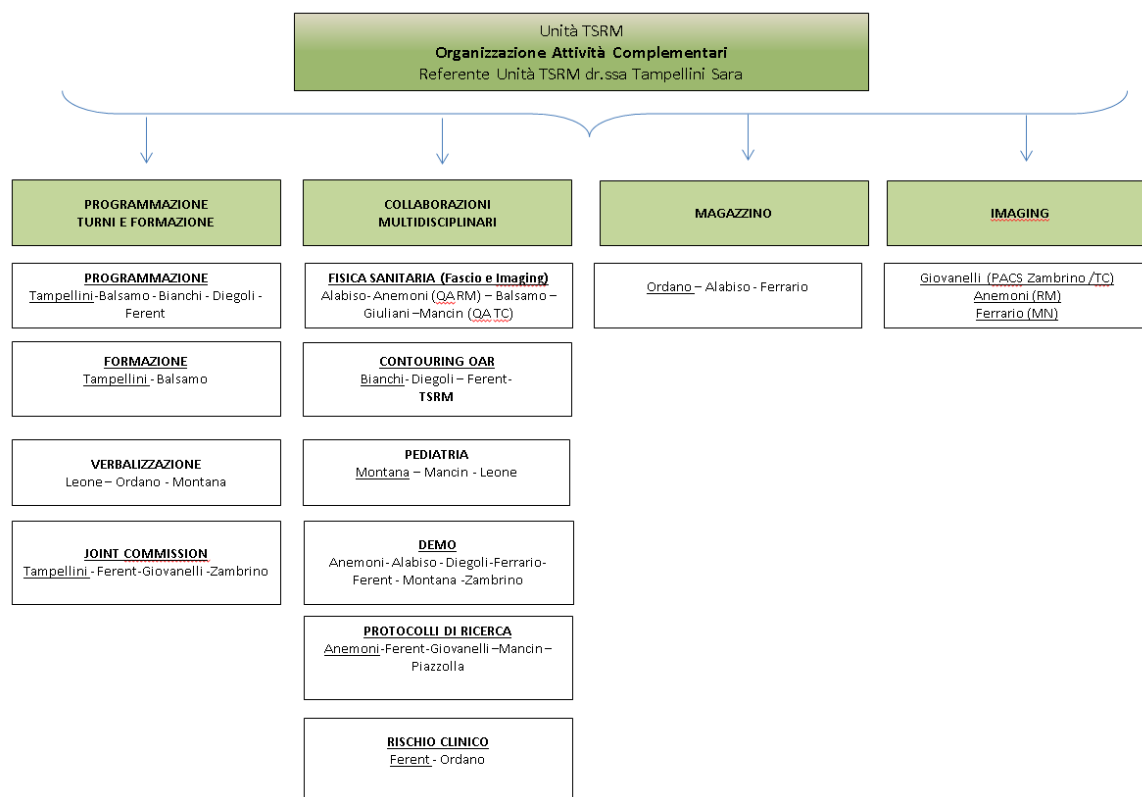
- 1) Meschini, Paganelli, Fontana, Pella, Mancin, Vai, Riboldi, Valvo, Baroni. PO-0976 Validation of respiratory motion modeling through repeated 4DMRI in the abdomen: preliminary results, European Society for Radiotherapy and Oncology conference (ESTRO) 2019



- 2) Vai, Meschini et al. EP-1968 Respiratory-gated carbon-ion beam treatments of abdominal targets: clinical introduction of 4DMRI, European Society for Radiotherapy and Oncology conference (ESTRO) 2019
- 3) Meschini, d'Arenzo, Comini, Huynh, Paganelli, Fontana, Mancin, Valvo, Preda, Baroni. Improvement of retrospective sorting for artefact reduction in 4DMRI of the abdominal site, Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) 2019
- 4) Meschini, Paganelli, Fontana, Molinelli, Mancin, Pella, Preda, Vitolo, Ciocca, Riboldi, Baroni. Validation of a respiratory motion model with MRI in case of inter and intra-fraction breathing variability, 4D Treatment Workshop for Particle Therapy 2019
- 5) Kalantzopoulos, Meschini, Paganelli, Fontana, Vai, Preda, Vitolo, Valvo, Baroni. Organ motion quantification and margins evaluation in carbon ion therapy of abdominal lesions, 4D Treatment Workshop for Particle Therapy 2019
- 6) ESTRO 2019 – Buizza G., Molinelli S., D'Ippolito E., Fontana G., Anemoni L., Preda L., Baroni G., Valvo F., Paganelli C., "PV-0311: MRI-based tumour control probability model in particle therapy" (Invitation to a mini-workshop «Diffusion-weighted MRI for radiotherapy»)
- 7) ESTRO 2019 - Buizza G., Paganelli C., Fontana G., Franconeri A., Raciti M.V., Pella A., Anemoni L., Iannalfi A., Preda L., Valvo F., Baroni G.; "EP-2051: A comparative analysis of MR signal normalization methods during proton therapy treatment" (Poster)
- 8) PTCOG 2019 – Buizza G., Paganelli C., D'Ippolito E., Fontana G., Pella A., Preda L., Orecchia R., Valvo F., Baroni G.; "MRI-based radiomics in carbon-ion therapy of skull-base chordomas: preliminary results for predicting local control" (Poster presentation)
- 9) ASTRO 2019 - Monti S., Paganelli C., Buizza G., Preda L., Valvo F., Magliulo M., Baroni G., Cella L., Palma G.; "A novel framework for spatial normalization of dose distributions in voxel-based analyses of brain irradiation outcomes" (Oral)
- 10) ECR 2019 - Raciti M.V., Franconeri A., Buizza G., Fontana G., Viselner G., Iannalfi A., D'Ippolito E., Farina L.M., Preda L.; "Early microstructural changes from diffusion-weighted MRI in meningiomas during and after proton therapy: preliminary results" (Oral)
- 11) ISMRM Italian chapter 2019 – Buizza G., Paganelli C., D'Ippolito E., Fontana G., Pella A., Preda L., Orecchia R., Valvo F., Baroni G.; "Radiomica MRI per cordomi della base-cranio trattati con ioni carbonio per la predizione di controllo locale: risultati preliminari" (Poster)
- 12) ISMRM Italian chapter 2019 – Franconeri A., Turpini E., Scalorbi F., Buizza G., Paganelli C., Viselner G., Ronchi S., Vischioni B., Baroni G., Valvo F., Preda L.; "MRI predictive role in patients with adenoid cystic carcinoma treated with carbon ion radiotherapy" (Oral)
- 13) AIRO 2019, ECR 2020 – Ballati F., Lomoro P., Sacco S., Paganelli C., Buizza G., Farina L., Bacila A., Iannalfi A., Preda L.; "The predictive power of Magnetic Resonance Imaging in identifying the pathological grading of meningiomas" (Oral for both)
- 14) ISMRM 2020 – Buizza G., Paganelli C., Preda L., Valvo F., Alexander D.C., Baroni G., Palombo M.; "Characterizing the ADC-microstructure relationship in meningiomas through computational modelling". Decision Pending. Collaborazione con il CMIC presso UCL (Londra).
- 15) ISMRM 2020 – Monti S., Paganelli C., Buizza G., Preda L., Valvo F., Baroni G., Cella L., Palma G.; "Spatial normalization of dose maps for voxel-based analyses of brain irradiation outcomes". Decision pending. Collaborazione con l'IBB presso il CNR di Napoli.
- 16) Elisei G, Via R, Pella A, Calvi G, Ricotti R, Tagaste B, Fontana G, Fiore M.R, Ciocca M, Valvo F, Baroni G. Development and commissioning of a set-up optimization routine for ocular proton therapy. European Society for Radiotherapy and Oncology conference (ESTRO) 2019.
- 17) Elisei G., Hargain L., Pella A., Mastella E., Calvi G., Ricotti R., Fiore M.R., Ciocca M., Valvo F., Baroni G. Preliminary study of intra-fraction gaze direction stability in ocular proton therapy. 4D Workshop.

## 9.5 Unità TSRM/Infermieristica

I paragrafi di questo capitolo descrivono le varie attività svolte dall'Unità la cui composizione è mostrata nell'organigramma funzionale qui di seguito riportato (Figura 21).



**Figura 21 – Organigramma Unità TSRM/Infermieristica.**

Nel corso del 2019 si sono svolte N. 3 riunioni dell'Unità che hanno definito le linee guida della gestione /organizzazione interna e valutato costantemente le attività in corso.

### Attività di gestione organizzativa e di programmazione

Coerentemente agli anni precedenti, tale attività è svolta dal coordinatore dei TSRM in collaborazione con i colleghi e consiste nella programmazione degli esami di centratura e del successivo trattamento. Gli appuntamenti vengono comunicati sia oralmente che per iscritto al paziente, al quale vengono date anche le istruzioni in merito alla preparazione da seguire. Tale attività è gestita principalmente dal CTSRM, che si avvale della collaborazione di altri quattro TSRM.

### Attività clinica

Ogni TSRM è direttamente coinvolto dal punto di vista professionale nel supporto al paziente durante il suo iter in CNAO. Questo si configura, dal punto di vista strettamente tecnico, nel seguire l'intero percorso di cura del paziente, dalla prima simulazione di terapia (sistemi e presidi di immobilizzazione idonei), per l'intera durata del trattamento (posizionamento e gestione trattamento), fino alle dimissioni e al successivo iter diagnostico di follow-up.

L'Unità TSRM ha riorganizzato il proprio organico in modo da supportare l'attività di contornamento da parte del medico radioterapista (OAR). È stato formato un gruppo di TSRM che si occupa dell'attività di contornamento degli Organi A Rischio e degli eventuali oggetti extracorporei del paziente (es. protesi, DVP, cateteri), affiancati in questo compito dall'Unità Clinica. Le immagini TC e RM di simulazione vengono fuse e si disegnano su di esse i contorni

degli OAR con l'obiettivo di fornire una loro stima nel calcolo della dose al tumore che sarà prevista dal Piano di Terapia ad opera dei fisici medici.

Tale attività viene sempre controllata e validata dal medico radioterapia assegnatario del piano di trattamento. Il contornamento di una determinata area permette all'Unità di Fisica medica di controllarne la dose ricevuta. L'attività deve seguire precisi criteri di correttezza e linee guida, che permettano di controllare in maniera sensata il constraint di dose relativo ad un determinato organo. Si tratta di un supporto all'attività di pianificazione di indubbia utilità, ma anche di un ampliamento dei compiti dei TSRM che allinea la Fondazione CNAO alle tendenze in atto nel resto dell'Europa e la eleva a modello per la realtà professionale italiana.

### **Attività di Imaging Diagnostico**

Ogni anno si verifica un incremento del numero di esami TC e RM legato principalmente all'incremento degli esami di follow-up. L'incremento è quantificabile in circa il 15% - 20%, confermandosi il trend degli ultimi anni.

Le attività svolte si distinguono nelle tre metodiche diagnostiche in uso in presso Fondazione CNAO: TC/RM/PET di simulazione e di tipo diagnostico, sia con e senza mezzo di contrasto, secondo i protocolli precedentemente formulati e condivisi con il responsabile della diagnostica. Tali esami vengono realizzati su pazienti adulti e pediatrici.

È stata inoltre stipulata una convenzione con l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano per l'esecuzione di esami del ginocchio sulla RM, nell'ambito del progetto europeo BIO-CHIP (grant Agreement n.681103) finanziato dal programma Horizon 2020.

Nel mese di settembre 2019 è stato effettuato un upgrade della RM comprensivo del software e delle componenti all'interno della sala magnete.

Per quanto riguarda la diagnostica PET è previsto un significativo incremento dell'attività, grazie all'utilizzo di un nuovo dispositivo che consente l'iniezione di traccianti differenti dal FDG quali la TIROSINA.

### **Attività dosimetrica**

Si collabora con i fisici medici per i QA del mattino e sulle metodiche CT e RM per i periodici controlli giornalieri e mensili secondo le indicazioni del fisico medico.

### **Attività di Gestione Magazzino e Sistemi di Immobilizzazione**

Si collabora per il controllo dei materiali utilizzati durante l'intero svolgimento delle attività tecniche perciò vengono periodicamente aggiornati registri e ddt, che attestano la quantità consumata e presente in struttura. Si segnala qualsiasi anomalia per poter far rispettare le gare d'appalto.

### **Attività del Rischio Clinico**

L'Unità TSRM è rappresentata all'interno del Gruppo Rischio Clinico da due suoi componenti. Il Gruppo, istituzionalizzato nel 2018, lavora su due fronti con l'obiettivo di ridurre al minimo il rischio sul paziente in sede delle procedure cliniche effettuate presso la Fondazione.

Il fronte RETROSPETTICO: analisi delle schede di segnalazione degli eventi avversi/quasi eventi e ed eventuale messa in atto di nuove procedure/ invio di raccomandazioni alle Unità interessate.

Il fronte PROSPETTICO: implementazione di una FMEA (metodologia utilizzata per analizzare le modalità di guasto o di difetto di un processo) per ogni segmento dell'iter del paziente. Nel corso del 2019 è stata definita la FMEA afferente alla fase di programmazione e simulazione ed è in atto l'analisi dei failure mode possibili durante il trattamento.

Le prossime attività del team saranno rivolte alla mitigazione del rischio tramite approccio prospettico (metodologia FMEA) nelle varie fasi del processo adroterapico (simulazione, planning, delivery, ecc.).

### **Attività di Ricerca Scientifica**

All'interno dei Team Multidisciplinari il coinvolgimento del TSRM per la parte di ricerca è sempre fondamentale poiché può intervenire (rispetto alle sue competenze) in molti ambiti: dalla semplice raccolta dati, alla stesura di un progetto di ricerca condiviso.

Nell'ambito del tutoraggio accademico siamo all'interno del corpo docente del Corso di Laurea di Tecniche di Radiologia per Immagini e Radioterapia dell'UniPv e del Corso di Laurea Magistrale delle Professioni Sanitarie UniMi.

Pertanto oltre ad essere sede di Ospiti provenienti da più parti d'Europa tramite i progetti Erasmus (Madrid, Liverpool, Vienna) l'Unità, accoglie gli studenti per il progetto di Tesi del Terzo anno accademico.

Nel 2019 sono stati 4 gli studenti che hanno realizzato la tesi con l'Unità TSRM.

- Nuove frontiere della professione TSRM: la gestione di un boost sequenziale di adroterapia dopo IMRT. Imaging, contornamento degli organi a rischio e dosimetria (Relatore Prof. Lorenzo Preda; Correlatore Proff. Sara Tampellini, Alexandra Ferent).
- Definizione del volume target con RM ad alto campo 3T e 68Ga-DOTATOC-PET / TC per pazienti affetti da meningioma trattati con Radioterapia con Protoni (Relatore Prof. Lorenzo Preda; Correlatore Proff. Sara Tampellini, Luca Anemoni).
- Applicazioni di tecniche avanzate DWI-RM nella caratterizzazione della sostanza bianca nei pazienti affetti da meningioma trattati con Protonterapia (Relatore Prof. Lorenzo Preda; Correlatore Proff. Sara Tampellini, Maria Elena Piazzolla).
- Definizione del target per la CIRT negli ACC: PET MET o RM 3T (Relatore Prof. Lorenzo Preda; Correlatore Proff. Sara Tampellini, Gaia Giovanelli).

Nel 2019 si sono prodotti lavori scientifici accettati presso i Congressi dei TSRM.

- AITRO 2019 – “IL VIAGGIO DI MeV SUPEREROE” – IL PROGETTO PEDIATRICO DI CNAO”.
- 1° Congresso Nazionale TSRM-PSTRP – “Valutazione della riproducibilità della compressione addominale con maschera termoplastica nel trattamento adroterapico con ioni carbonio e gating respiratorio”.
- 1° Congresso Nazionale TSRM-PSTRP –Progetto PET-INSIDE presso FondazioneCNAO: ruolo del TSRM, vincitore del premio Crocetta.

### **Attività Pediatrica**

Il progetto di Fondazione CNAO a sostegno dei piccoli malati oncologici avviato nel 2018.

“IL VIAGGIO DI MeV SUPEREROE” ha raccolto fondi per la realizzazione della stanza dedicata ai piccoli. La storia (dal testo alle immagini) è stato realizzato da due colleghe TSRM, alcuni passaggi sono stati riprodotti sulle pareti. Ad oggi presso la Fondazione Cnao, sono stati trattati n. 49 pz pediatrici, riuscendo ad eliminare la somministrazione di farmaci ed anestetici e creando le condizioni per un iter terapeutico più sereno e positivo per il piccolo paziente e la stessa famiglia.

### **Attività di Amministratore di Sistema**

Oltre alla consueta attività legata alla gestione del Pacs con la costante collaborazione con gli IT, è in corso il Progetto del DOCUMENTALE, ovvero la necessità di informatizzare ogni singolo modulo della cartella clinica secondo le normative della Regione Lombardia.

Si è resa necessaria una fase iniziale per definire i principali passi per la gestione del sistema e i TSRM sono stati coinvolti nella verifica dei criteri di esecuzione.

Dal mese di dicembre 2019 due TSRM di CNAO sono all'interno del Direttivo della Commissione d'Albo dei TSRM della Provincia di Pavia.

### **Clinico-Assistenziale e Gestione del Servizio Medico**

L'Unità Infermieristica è fondamentale per la buona riuscita delle attività tecniche, oltre che valido sostegno durante le attività sopra descritte. L'unità svolge:

- il controllo dello stato di salute del paziente, il monitoraggio del peso e l'osservazione di eventuali lesioni provocate dalla terapia;
- la somministrazione di terapie per os e/o endovena secondo la prescrizione dal medico radioterapista;
- la venipuntura e incanalazione dei pazienti per esami diagnostici con mezzo di contrasto e la corretta attuazione di preparazioni antiallergiche a pazienti che segnalano allergia al mezzo di contrasto;
- l'utilizzo dei sistemi di infusione per mezzi di contrasto, e la loro corretta conservazione;
- l'attività assistenziali di medicazione, di gestione della pulizia di cateteri, di pulizia e disinfezione nonché trattamento sotto controllo medico di lesioni radioterapiche di Grado I.

Oltre a tali attività gli Infermieri si occupano della gestione delle mail del Servizio Medico per la corretta valutazione dei pazienti al primo approccio al CNAO. Si occupano anche del controllo della documentazione clinica di ogni paziente in trattamento presente in cartella clinica prima che essa venga consegnata alla Direzione Medica per una seconda verifica e per ultimo alla Direzione Sanitaria per archiviazione.

### **Principali obiettivi per il 2020**

In aggiunta alle attività di routine a supporto del trattamento dei pazienti le attività 2020 sono di seguito elencate.

- Partecipazione come relatori al congresso annuale ECR 2020 (Vienna) "Evaluation of reproducibility abdominal compression with termoplastic mask in hadrotherapeutic treatment with carbon ions and respiratory gating".
- Partecipazione con Poster al congresso annuale ESTRO 2020 (Vienna) "Pediatric Mev".
- Partecipazione attiva al Gruppo di Studio ISS sull'Assicurazione di Qualità in protonterapia.
- Proseguimento dell'attività di collaborazione nella ricerca e sviluppo per il progetto PET INSIDE della seconda fase.
- Proseguimento dell'attività di collaborazione nella ricerca e sviluppo per il progetto sul 4D Gating Addominale.

Nel 2020 il gruppo pediatrico ha in programma un percorso di formazione che interessi il personale sanitario, con l'obiettivo di rendere l'assistenza dei piccoli pazienti oncologici ancor più "su misura", che affronti diversi aspetti della malattia oncologica in età pediatrica, dal supporto psicologico al tema del dolore, dalla valutazione e gestione dei sintomi durante il percorso di terapia seguito alle attività di intrattenimento bimbi.

Per quanto riguarda l'attività scientifica, l'obiettivo è quello di portare a pubblicazione almeno tre papers scientifici attualmente in fase di stesura.

Per l'anno 2020 sono pervenute tre richieste di frequenza per tesi da parte di studenti dell'Università di Pavia; ad essi è stato sottoposto un elenco di progetti, entro cui operare la scelta, che è ricaduta sui seguenti ambiti di studio:

- CONTORNAMENTO e PIANIFICAZIONE: ottimizzazione di diversi atlanti su RayStation per il contornamento degli organi a rischio in caso di patologie dell'addome;
- Confronto tra metodiche RM (T2\_SE\_FS vs SPACE) nel contornamento dell'ippocampo nei tumori encefalici;
- PET INSIDE – SECONDA FASE.

## 9.6 Progetto INSIDE

### Integrazione e Commissioning

Il commissioning del sistema INSIDE al CNAO è stato effettuato a giugno 2019 sia per trattamenti con protoni che con ioni carbonio. L'obiettivo delle misure effettuate su fantoccio era quello di verificare la corretta risposta del sistema nel suo complesso (rivelatori, elettronica, acquisizione dati, trasmissione dati, ecc.) e la possibilità di estrarre informazioni sul range delle particelle a partire:

- dalla distribuzione degli isotopi emettitori di positroni prodotti. Questo avviene tramite l'analisi dell'immagine acquisita con lo scanner in-beam PET.
- dalla distribuzione dei punti di emissione di particelle cariche secondarie (principalmente protoni) nel caso di irraggiamenti con ioni carbonio. Questo avviene tramite l'analisi dei dati raccolti con il rivelatore Dose Profiler.

L'integrazione del rivelatore DoseProfiler nella sala di trattamento n.1 del CNAO, nell'ambito del progetto di monitoraggio bimodale INSIDE, si è compiuta nella prima metà del 2019. I test di integrazione del DP si sono incentrati inizialmente sul collegamento del rivelatore con il DoseDeliverySystem, il sistema che fornisce in tempo reale le informazioni sulla posizione nominale del fascio di particelle necessaria alla ricostruzione dei profili di emissione dei frammenti secondari. Il commissioning del sistema, in condizioni di workflow clinico, è avvenuto tra Maggio e Giugno dimostrando che il DP era operabile in condizioni cliniche senza alcuna difficoltà, con delle performance (efficienza, tempo morto, rate capability, stabilità dell'hardware) in linea con quanto atteso.



*Figura 22 - Attività svolte nel corso dell'anno 2019 [in-beam PET scanner].*

### **Validazione clinica del sistema INSIDE**

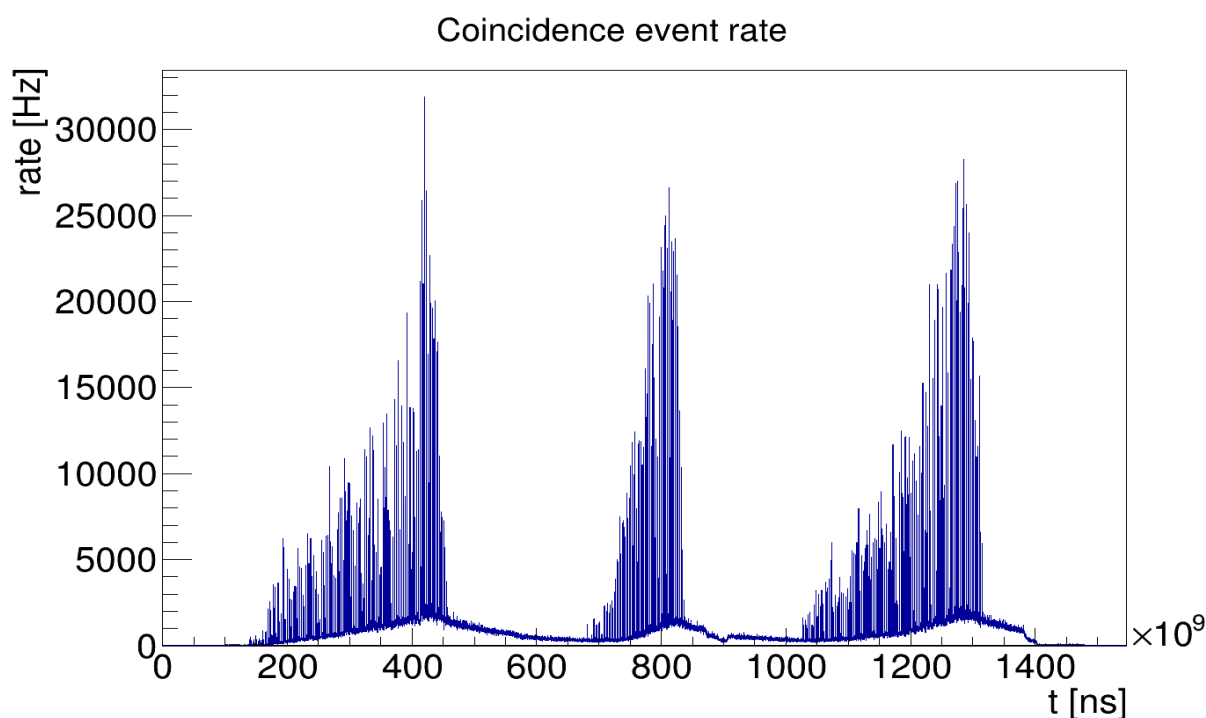
Il trial clinico (ClinicalTrials.gov, ID: NCT03662373) è iniziato a luglio 2019 e attualmente sono stati trattati o sono in corso di valutazione 17 pazienti dei 20 inizialmente previsti per la prima parte del trial. I due sistemi operano simultaneamente, ma acquisiscono dati in modo indipendente. Nel seguito la descrizione delle acquisizioni cliniche e delle analisi preliminari effettuate sui dati raccolti dai due sistemi in-beam PET e DP.

#### **In-beam PET**

Lo scanner in-beam PET è stato utilizzato nel trial clinico per monitorare un totale di 8 pazienti irraggiati con protoni e 9 pazienti irraggiati con ioni carbonio.

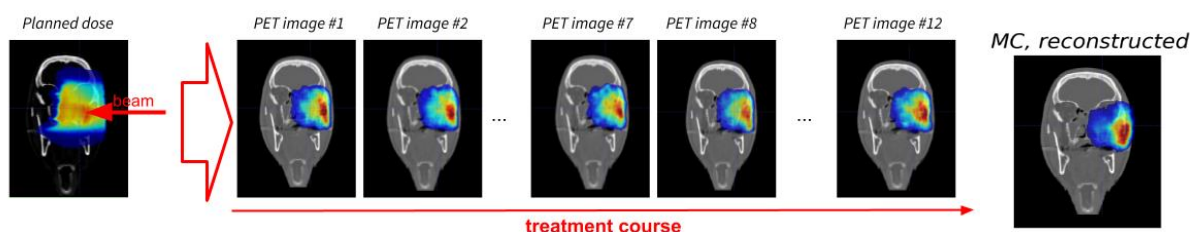
L'acquisizione delle immagini avviene solo durante l'irraggiamento, senza dilatare i tempi di permanenza del paziente sul lettino per acquisire maggiore statistica dal decadimento degli isotopi con tempo di dimezzamento più prolungato (es.  $^{11}\text{C}$  con tempo di dimezzamento di 20 min). Ciascun campo di irraggiamento viene quindi monitorato per circa 100-150 s.

Nella Figura 23 è riportato un tipico andamento delle coincidenze raccolte per un paziente irraggiato con protoni (trattamento con 3 campi).



**Figura 23** -Coincidenze di acquisizione PET durante irraggiamento con protoni

Ciascun paziente è stato seguito durante il trattamento con misurazioni ripetute. Nella Figura 24 è riportato il caso di un paziente affetto da Squamous Cell Carcinoma (SCC) trattato con protoni. Sono riportate le immagini acquisite con lo scanner in-beam PET e l'immagine ottenuta con la simulazione Monte Carlo sviluppata con FLUKA. Le immagini misurate si riferiscono al primo campo irraggiato in diverse sedute di trattamento (dalla frazione 16 alla 27).



**Figura 24** - Immagini acquisite dallo scanner PET e simulazioni Monte Carlo per paziente affetto da SCC trattato con protoni.

Tali immagini sono state confrontate tra loro definendo un indicatore del range delle particelle come riportato in Ferrero et al. (Scientific Reports 2018) e le singole immagini sono state confrontate con la prima acquisizione e con la simulazione Monte Carlo ottenendo i risultati riportati nella Tabella 13. La differenza media di range tra due acquisizioni o tra ciascuna acquisizione e la simulazione Monte Carlo è sempre entro i 2 mm, valore compatibile con la mancanza di cambiamenti morfologici significativi nel paziente in esame (come evidenziato dalla CT di controllo a cui è stato sottoposto durante il trattamento).



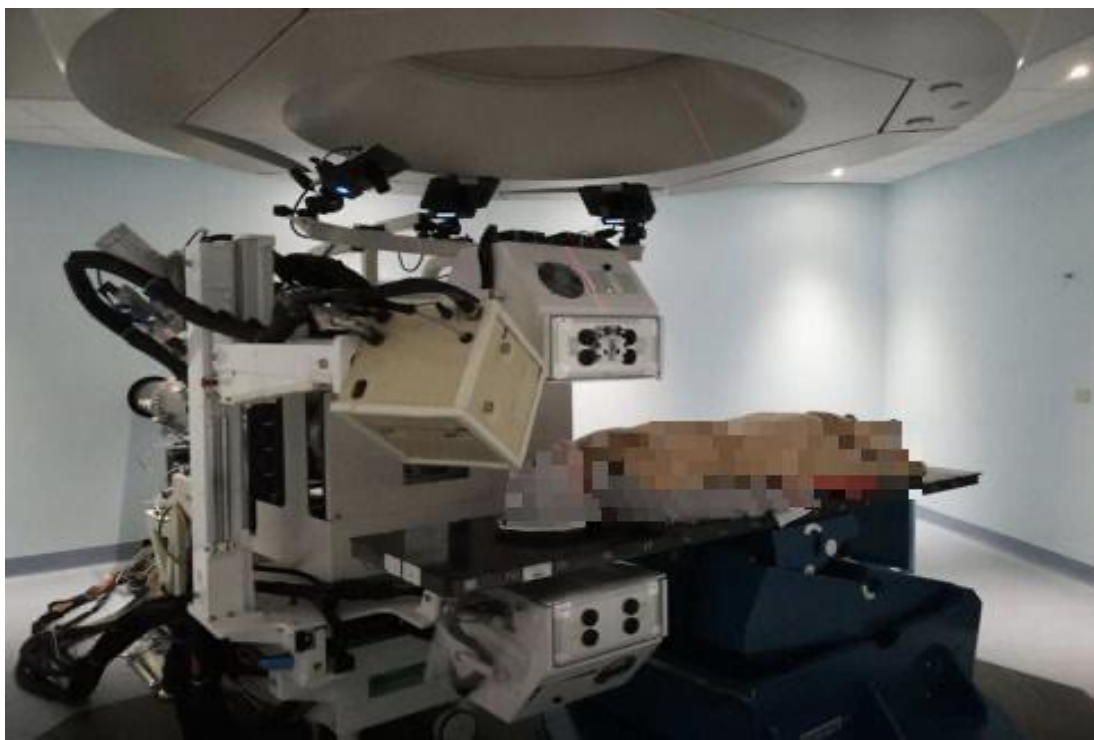
**Tabella 13** - Confronto dei range tra acquisizioni e rispetto a simulazioni Montecarlo.

Image comparison	Range difference	Range difference FWHM	Pearson correlation coefficient	Image comparison	Range difference	Range difference FWHM	Pearson correlation coefficient
frac 16 vs 17	-0.68 mm	8.0 mm	0.96	sim vs 16	-0.94 mm	6.4 mm	0.83
frac 16 vs 22	0.83 mm	8.0 mm	0.95	sim vs 17	-0.88 mm	8.0 mm	0.83
frac 16 vs 23	-2 mm	9.6 mm	0.96	sim vs 22	-1.45 mm	9.6 mm	0.77
frac 16 vs 24	0.05 mm	11.2 mm	0.96	sim vs 23	-0.99 mm	6.4 mm	0.79
frac 16 vs 25	-0.62 mm	8.0 mm	0.95	sim vs 24	-0.92 mm	9.6 mm	0.80
frac 16 vs 27	-0.75 mm	8.0 mm	0.95	sim vs 25	-1.26 mm	4.8 mm	0.82
				sim vs 27	-1.49 mm	11.2 mm	0.82

Nel caso dei pazienti irraggiati con ioni carbonio, il ridotto tempo di acquisizione riduce significativamente il numero degli eventi di annichilazione rivelati e quindi l'analisi del range sviluppata per i pazienti trattati con protoni non è direttamente applicabile alle immagini PET che si riferiscono a pazienti trattati con ioni carbonio. Per questo, si stanno sviluppando tecniche di analisi più avanzate che possano anche in situazioni di bassa statistica evidenziare cambiamenti morfologici in atto.

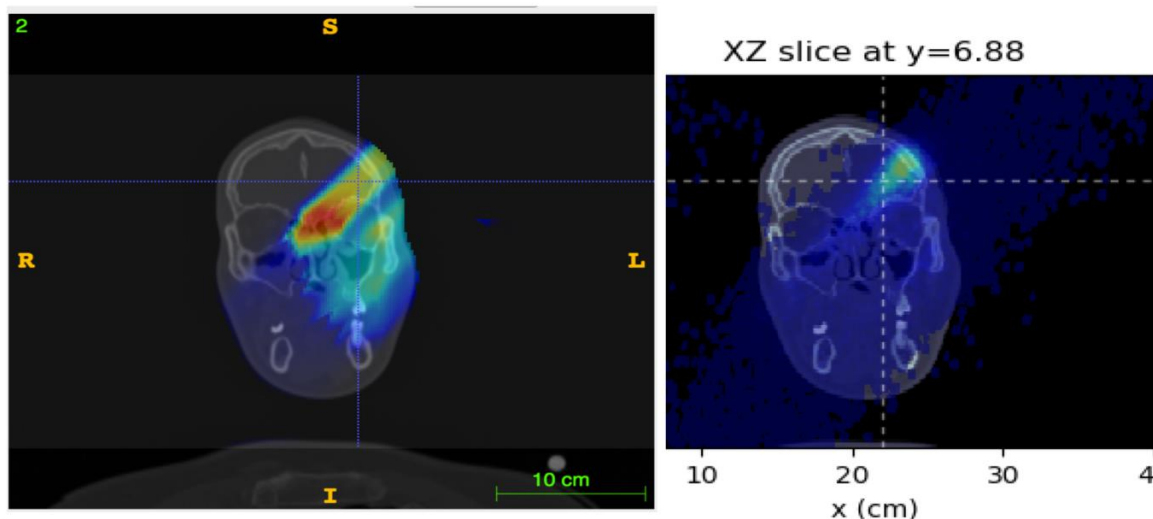
#### Dose Profiler

Nell'Agosto del 2019 il primo paziente trattato con ioni carbonio è stato monitorato dal DP nella sala di trattamento n.1 eseguendo il primo monitoraggio mai effettuato di un paziente tramite la rivelazione di frammenti carichi (Figura 25: il dose profiler è la scatola beige che 'guarda' verso il paziente). A partire da Agosto il DP è stato utilizzato nel trial clinico che prevede il monitoraggio di trattamenti con ioni carbonio di pazienti affetti da due patologie differenti: l'Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) in cui si aspettano delle modifiche morfologiche significative nel paziente durante lo svolgimento del trattamento e il Clival Chordoma, in cui non ci si aspettano modifiche morfologiche apprezzabili.



**Figura 25** - Immagine del Dose Profiler nella posizione di lavoro (scatola beige).

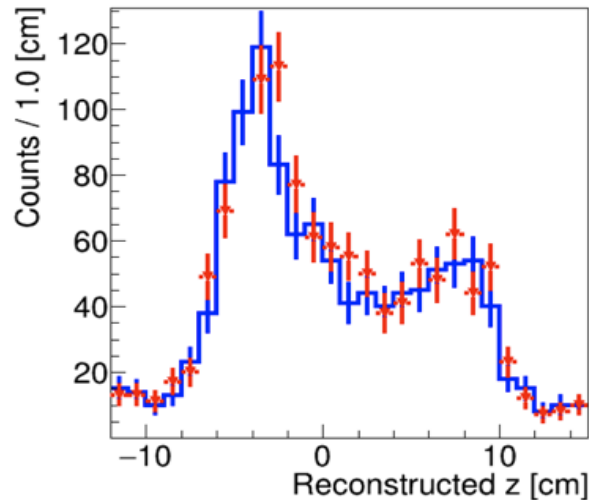
Il DP è stato utilizzato senza difficoltà per il monitoraggio di 2 - 3 frazioni a settimana per ogni paziente iscritto e selezionato per partecipare al trial. Un esempio della distribuzione spaziale dei punti di produzione di frammenti secondari è rappresentata nella Figura 26 a lato (dx) da confrontarsi con la dose pianificata (Figura 26, sx). I frammenti secondari che raggiungono il rivelatore sono prodotti, come è facile osservare, principalmente all'ingresso del fascio nel paziente. Con i dati raccolti sinora è già stato possibile effettuare una analisi preliminare di come le distribuzioni delle posizioni dei frammenti secondari prodotti durante le varie frazioni siano statisticamente compatibili nei casi in cui non si attendono variazioni morfologiche significative nel paziente.



**Figura 26** - Confronto tra acquisizione con il Dose Profiler dei frammenti secondari e dose pianificata (a sinistra).

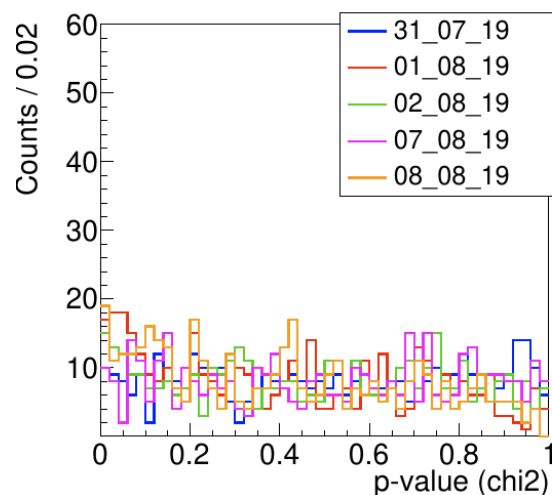
Per riuscire ad osservare differenze morfologiche che occorrono tra le varie frazioni e minimizzare l'impatto delle fluttuazioni statistiche, i Pencil Beams che interessano una stessa regione del

paziente (definita in un volume di circa 1cm x 1cm x 0.6 cm) vengono analizzati in modo cumulativo, sommando tutte le distribuzioni spaziali dei punti di produzione dei frammenti secondari. Tali distribuzioni vengono poi proiettate lungo la direzione incidente del fascio per ottenere distribuzioni monodimensionali. Nella Figura 27 sono rappresentate le distribuzioni proiettate lungo l'asse del fascio di un paziente in due frazioni consecutive. Le incertezze mostrate contengono sia il contributo statistico che quello sistematico.



**Figura 27** - Proiezione lungo l'asse del fascio della acquisizione dei frammenti secondari per due frazioni consecutive.

Lo studio preliminare del primo paziente monitorato, mostrato nella Figura 28, mostra come atteso che le distribuzioni osservate siano statisticamente compatibili fra di loro (la probabilità del test del  $\chi^2$  è infatti distribuita in modo 'piatto' tra 0 ed 1).



**Figura 28** - test  $\chi^2$  per distribuzioni osservate.

Lo studio del primo caso clinico in cui ci si aspettano delle modifiche (confermate dalla CT di rivalutazione effettuata dopo 9 frazioni) è in corso.

#### INSIDE Database Management System

Nell'ambito del progetto INSIDE è stato realizzato un Database Management System (DBMS) con lo scopo di immagazzinare, elaborare e condividere i dati collezionati all'interno del framework di INSIDE.

Il DBMS è installato su una rete di server e workstation fisicamente localizzati al CNAO di Pavia e all'INFN di Pisa. Il DBMS è composto da un sistema di "front-end" e un sistema di "back-end" per

permettere la memorizzazione dei dati ottenuti tramite il sistema di tracciatura installato al CNAO e la successiva analisi e condivisione dei dati stessi tra gli enti partecipanti al progetto INSIDE.

Il sistema di front-end è stato implementato utilizzando *Django 2.0*, un web framework open-source per lo sviluppo di applicazioni web. Il sistema è stato progettato per eseguire due istanze di Django, due applicazioni, una sul server installato al CNAO e una sul server installato all'INFN di Pisa. Entrambe le applicazioni eseguono l'anonimizzazione dei file DICOM attraverso un tool specifico che usa la libreria "DICOM Toolkit library".

Il sistema di back-end utilizza un unico Database, basato sul DBMS *PostgreSQL*, situato nel Centro di Calcolo Scientifico dell'INFN di Pisa alle cui risorse si può accedere, attraverso connessioni criptate, solo tramite il sistema di autorizzazione e autenticazione dell'INFN. Entrambe le applicazioni sono collegate a questo database e il server di INSIDE che si trova al CNAO può collegarsi in uscita solo alle macchine dell'INFN di Pisa all'interno di uno specifico intervallo di indirizzi IP.

Il primo prototipo dell'applicazione di front-end, che è stato già collaudato per essere utilizzato durante i trattamenti del trial clinico al CNAO, fornisce un'interfaccia "Administration" che permette di modificare il contenuto del database e di effettuare l'upload dei diversi file di acquisizione.

I dati descrittivi e i file di acquisizione vengono caricati sul server che si trova al CNAO tramite l'applicazione di front-end a cui ci si collega dalla workstation del CNAO. Su questo server viene eseguito anche il processo di anonimizzazione che elimina tutti gli attributi DICOM che accedono a informazioni personali critiche per la privacy del paziente. Dopo la fase di anonimizzazione, i dati vengono trasferiti al server che si trova all'INFN di Pisa attraverso connessioni punto-punto criptate usando il filesystem remoto AFS. I file sono memorizzati nello spazio di AFS */afs/pi.infn.it/group/insidedb* e solo gli amministratori (cioè coloro che contribuiscono allo sviluppo del DBMS di INSIDE) hanno accesso diretto a questa directory. Tutti gli altri utenti autorizzati possono accedere ai dati solo attraverso l'applicazione web di front-end che gira sul server di Pisa.

Solo gli utenti autorizzati possono accedere al database di INSIDE. Tali utenti ricevono le credenziali per l'autenticazione via e-mail e possono accedere al database collegandosi all'indirizzo web <https://insidedb.pi.infn.it>.

#### Situazione attuale del trial clinico

Sono stati reclutati 9 pazienti trattati con ioni carbonio e 8 pazienti trattati con protoni.

Nella Tabella 14 sono riportate le statistiche per patologia.

**Tabella 14** - situazione dei trattamenti per i differenti trial clinici.

Patologia	Protoni	Ioni carbonio
Meningioma	3	-
Cordoma Base Cranio	1	1
Condrosarcoma Base Cranio	-	1
Squamous Cell Carcinoma	1	-
Adenocistic Carcinoma	3	5
Intestinal Type Adenocarcinoma	-	1
Melanoma Mucoso Maligno	-	1

## **Attività 2020**

In accordo con quanto previsto dal protocollo di misura approvato dal Comitato Etico, si prevede di terminare nella prima parte dell'anno (gennaio-aprile) la prima sessione di misure con il reclutamento dei primi 20 pazienti.

### ***OO1 Trial clinico***

#### Prima sessione di misure

Data di inizio: luglio 2019.

Fine della prima sessione stimata: aprile 2020.

Gli obiettivi sono:

- testare un protocollo di monitoraggio longitudinale della qualità dei trattamenti in clinica;
- verificare la stabilità della misura confrontando misure di giorni successivi in cui si presuppongono scostamenti minimi per quanto riguarda la morfologia;
- sviluppare un'analisi dati robusta ed efficace dal punto di vista clinico con il supporto di simulazioni Monte Carlo;
- testare strategie per la valutazione del range delle particelle nei campi successivi al primo per lo scanner PET;
- studiare con il Dose Profiler, dopo il trattamento, la correlazione tra il rilascio pianificato di dose e la produzione osservata di frammenti secondari carichi in trattamenti con ioni carbonio;
- effettuare una valutazione preliminare della sensibilità del sistema di monitoraggio ai cambiamenti morfologici che occorrono nel paziente tra le varie frazioni di un trattamento;
- individuare e concordare con il personale medico e con i fisici medici del CNAO le osservabili significative sulle quali costruire gli indicatori di accordo tra piano terapeutico ed effettiva erogazione.

#### Seconda sessione di misure

Inizio della seconda sessione stimato: giugno 2020.

Fine del trial stimata: marzo 2021.

Gli obiettivi sono:

- aumentare la statistica della prima sessione di misura;
- testare le ottimizzazioni della procedura e dell'analisi dati sviluppate a seguito della prima sessione di misura;
- studiare correlazioni ed efficacia per patologia e per tipo di particella;
- testare strategie per la combinazione dell'approccio bi-modale;
- studiare l'efficacia di un sistema bi-modale per la verifica del range delle particelle sia per trattamenti con protoni che con ioni carbonio.

### ***OO2 Trasferimento Competenze e Know-how***

- Realizzazione di una interfaccia utente "user-friendly" per la visualizzazione dei risultati della misura sui singoli pazienti. L'interfaccia sarà collegata al DBMS sviluppato dalla collaborazione INSIDE nel corso del 2019.
- Trasferimento delle competenze e del know-how tecnico al personale CNAO che dovrà gestire INSIDE a partire dal 2021.

## **10      *DIPARTIMENTO FINANZIARIO AMMINISTRATIVO***

Il dipartimento finanziario amministrativo nel corso del 2019 ha consolidato la nuova organizzazione strutturata in tre centri di responsabilità, le cui attività specifiche vengono descritte nei paragrafi che seguono.

- 1) Contabilità, Bilancio e Fiscale: ha in carico le registrazioni dei documenti derivanti dal ciclo attivo e passivo, le registrazioni di prima nota, le scritture di assestamento, tutti gli adempimenti fiscali e le relazioni con il collegio dei revisori e assiste la società di revisione e certificazione del bilancio.
- 2) Amministrazione clinica: segue il front desk e tutti gli aspetti amministrativi legati ai pazienti, monitorando ed elaborando le statistiche sui trattamenti. Elabora il budget dei costi diretti legati all'attività clinica e ne monitora l'andamento.
- 3) Area Programmazione Acquisti e Servizi generali: si occupa della programmazione, dell'approvvigionamento di beni e servizi esterni, in conformità alle procedure dettate dalla normativa sugli appalti. Redige il budget dei costi legati a beni e servizi acquisiti all'esterno e di supporto all'attività tecnica del centro, e verifica quotidianamente la coerenza degli acquisti in corso con gli oggetti e i limiti previsti dal budget. Si occupa inoltre dei servizi generali di supporto al centro.

La Direzione Amministrativa si occupa del coordinamento, dei rapporti con le banche, della redazione del bilancio d'esercizio e dell'elaborazione periodica di piani economici finanziari, destinati alle banche e/o agli enti finanziatori.

Nel dipartimento operano complessivamente 11 persone.

Nel corso dell'anno 2019 la Fondazione CNAO ha trattato 501 pazienti. La valorizzazione dell'attività clinica derivante dall'adroterapia, ancora al lordo degli abbattimenti previsti dalla legge è pari a 12,8 Milioni di euro, di cui il 36% è rappresentata dai pazienti Lombardi. L'alta presenza di pazienti extra regione è legata al fatto che il Centro è un riferimento unico nazionale per l'adroterapia.

Le tariffe applicate nella valorizzazione rimangono nel 2019 quelle del nomenclatore di Regione Lombardia, stabilite con la Deliberazione di Regione Lombardia n. 1189 del Dicembre 2013. A livello di accesso alla terapia, i pazienti di Lombardia ed Emilia Romagna accedono automaticamente al trattamento, mentre i pazienti extraregione ancora ricorrono ad autorizzazioni specifiche delle ATS di provenienza. La remunerazione avviene attraverso ATS Pavia, con la quale viene ogni anno siglato il contratto con assegnazione di un budget per la produzione relativa ai pazienti Lombardi; ATS agisce anche come tramite erogando acconti sulla produzione complessiva, riferita anche ai pazienti extra regione, il cui valore viene poi recuperato attraverso il meccanismo della compensazione.

Per 95 pazienti extra regione, tuttavia, le ATS di provenienza o le regioni di competenza hanno richiesto fatturazione diretta, senza ricorso al meccanismo della compensazione, generando una serie di difficoltà legate all'incasso della fattura.

Nell'anno 2019 la produzione riferita ai pazienti Lombardi è stata pari a 4,3 Milioni, a fronte di un contratto con Ats Pavia con assegnazione di budget pari a 3,7 Milioni di Euro. I trattamenti di adroterapia sono stati per la quasi totalità in modalità Servizio Sanitario. 4 pazienti identificati come "solventi" sono in realtà riconducibili per 3 casi a pazienti stranieri per i quali il governo si è fatto carico della copertura della spesa sanitaria, mentre uno solo rientra nella categoria solvente privato.

7 pazienti sono invece stati trattati all'interno di protocolli clinici, AIRC e PIOPPO (adenocarcinoma del pancreas).

La remunerazione derivante dal servizio sanitario non compensa i costi della struttura. Per questo sin dall'anno 2017 è stato stabilito dal Ministero della Salute un contributo integrativo, deliberato

annualmente, denominato Funzione di Innovazione Tecnologica per remunerare la maggior complessità della terapia con ioni carbonio e le attività di ricerca.

Nella Conferenza Stato Regioni del 28 Novembre 2019 è stata sancita l'intesa sulla proposta del Ministero della salute relativa all'aggiornamento della ripartizione alle Regioni delle quote vincolate alla realizzazione degli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale per l'anno 2019 (Atto Rep. n. 89/CSR del 6 giugno 2019), confermando anche per il 2019 la Funzione di Innovazione Tecnologica destinata a CNAO.

### **Rapporti con le banche**

La Fondazione lavora con due gruppi Bancari, UBI e Intesa San Paolo, entrambe partner di CNAO nel finanziamento a lungo termine su fondi intermediati da BEI per la realizzazione del centro e nella gestione delle quotidiane operazioni di incassi e pagamenti.

Nel corso dell'anno 2019 sono state onorate tutte le rate dei mutui contratti per la costruzione del centro e la quota capitale restituita nell'anno è stata pari a 2.8 milioni di euro. Il debito residuo per i prestiti contratti a partire dal 2009 è ora pari a 39 milioni di euro.

La Funzione di Innovazione Tecnologica relativa all'anno 2018 è stata incassata nel mese di Ottobre 2019. Nel corso dell'anno la Fondazione ha progressivamente eroso la liquidità derivante dalla FIT anno 2017 e a sostegno del fabbisogno di cassa, nell'attesa dell'incasso della FIT2018, è intervenuto il gruppo UBI con una linea di credito a breve, utilizzata nel mese di Ottobre 2019.

### **10.1 Ufficio Contabilità Generale e Aspetti Fiscali**

A livello di operatività ordinaria in contabilità generale sono state effettuate 1950 registrazioni di documenti derivanti dal ciclo passivo fornitori, 1050 riguardanti il ciclo attivo (corrispettivi, fatture attive verso le ATS ed altri clienti), oltre a 1800 registrazioni diverse di prima nota.

Dal punto di vista contabile il 2019 è stato un anno di svolta per quanto riguarda il sistema di fatturazione delle aziende private titolari di partita IVA.

Si è completato il processo iniziato nel 2014 con l'obbligo di fatturazione elettronica verso le pubbliche amministrazioni che, dal 1 gennaio 2019, è stato esteso a tutte le aziende e soggetti privati italiani.

La corretta impostazione del sistema informatico alla fine dello scorso anno ha permesso a Fondazione CNAO di gestire in maniera adeguata e puntuale i documenti in formato elettronico, sia passivi da fornitori che attivi verso clienti, senza disagi legati alla fase di avvio della nuova metodica.

Novità fiscale nel 2019 è stata l'introduzione della trasmissione telematica mensile dell'Esterometro (informazioni relative a fatture emesse a clienti e ricevute da fornitori esteri).

Nel mese di Maggio è stato approvato il bilancio d'esercizio dell'anno 2018 revisionato da KPMG, affidataria del servizio di certificazione dei bilanci della Fondazione per gli esercizi 2017, 2018 e 2019.

In data 20.09.2019 è terminata la verifica da parte della Guardia di Finanza iniziata il giorno 11.07.2019 ed inerente le transazioni intracomunitarie degli anni 2018 e 2019. La verifica ha avuto esito finale di nessuna irregolarità rilevata.

Una grande quantità di tempo e risorse continua ad essere destinata all'attività di recupero crediti. Alcune regioni infatti, segnatamente il Piemonte, richiedono per i singoli pazienti trattati un regime di fatturazione diretta alle singole ATS di provenienza dei pazienti, non beneficiando quindi del regime della compensazione interregionale. Il pagamento di queste prestazioni non avviene attraverso il meccanismo di acconti complessivi mensili e saldi liquidati per il tramite di ATS Pavia, ma viene disposto ed erogato dalle singole ATS di provenienza dei pazienti. Ciò comporta una dispersione del credito e la gestione del pagamento in capo a soggetti estranei al procedimento

autorizzativo dei pazienti. I pagamenti sono subordinati all'ottenimento di informazioni in merito alla prestazione eseguita sul singolo paziente, con la conseguente necessità di gestire uno scambio di documentazione nel totale rispetto della privacy.

Il valore del fatturato realizzato con modalità di fatturazione diretta alle ATS di provenienza, e quindi oggetto di recupero crediti, è pari al 19% del valore della produzione totale annua per attività clinica. In questa fetta rientrano le ATS della Regione Piemonte. Su questa Regione rimane sospesa la questione di definizione delle tariffe, per cui i pagamenti delle prestazioni, le cui fatture vengono emesse con l'unica tariffa attualmente in vigore, quella di Regione Lombardia, non vengono effettuati per il totale del valore presente in fattura ma per un importo pari all'80% delle stesse, in attesa della definizione delle tariffe legate ai nuovi LEA.

## **10.2 Ufficio Amministrazione Clinica**

### **Controllo gestione attività clinica**

A livello trimestrale, vengono analizzati i dati di produzione dell'adroterapia, del reparto di diagnostica per immagini (RMN, TAC, PET) e degli ambulatori (prime visite e visite di controllo). L'adroterapia, in particolare, è ulteriormente osservata con dati consolidati, in corso e previsionali secondo i seguenti criteri di analisi:

- la tipologia dei trattamenti (tipo terapia, particella utilizzata, frazionamenti, distretto corporeo, utilizzo del gating respiratorio, volume tumorale, primo trattamento/ritrattamento...);
- la provenienza geografica dei pazienti;
- la provenienza in relazione a Istituto inviante o accesso spontaneo.

Infine, vengono monitorati dal controllo gestione i tempi di utilizzo effettivo del fascio di particelle (beam on), per particella, distretto corporeo, per dimensione tumorale e l'efficienza del centro in termini di uptime.

La reportistica sui ricavi è redatta a periodicità mensile. La reportistica viene fornita regolarmente alla Direzione Generale, alla Direzione Medica e alla Direzione Scientifica.

Il controllo gestione nel 2019, su richiesta della Direzione Generale e in collaborazione con le Risorse Umane, ha messo a punto uno strumento per la valutazione dei carichi di lavoro, che ha determinato il fabbisogno teorico di personale opportunamente calibrato sugli obiettivi aziendali.

Il controllo gestione nel 2019 ha inoltre affiancato la Direzione nella redazione di un business plan legato al progetto di sviluppo del CNAO mediante la realizzazione di una sala aggiuntiva di protoni, l'installazione di una terza sorgente e la realizzazione di un laboratorio per la ricerca.

### **Servizi amministrativi clinici**

L'amministrazione clinica ha in capo attività di front desk legate all'accoglienza dei pazienti, che hanno accesso al Centro, e attività di back office, che si declinano nelle diverse aree sotto elencate. Tutti gli operatori gestiscono telefonate in entrata e in uscita di competenza (circa 1500 chiamate al mese in entrata).

Il personale dell'amministrazione clinica lavora attualmente su tre turni giornalieri per permettere la copertura della fascia oraria che va dalle 7:20 circa alle 18:00.

Nelle attività di front office sono comprese l'accettazione amministrativa, comprensiva di raccolta di documentazione da parte dei pazienti e fatturazione attiva dove richiesta, le risposte ai pazienti presenti, l'emissione dei certificati, la gestione e chiusura della cassa giornaliera, la duplicazione di documentazione clinica, il supporto all'area clinica nella gestione dei diversi accessi ai reparti, la gestione delle prenotazioni per il servizio di supporto psicologico. È ad esclusivo carico del front office la gestione delle prenotazioni di tutta l'attività di follow-up.

A livello di back office si gestiscono le prenotazioni di prime visite ed esami extra CNAO, i pazienti internazionali, l'invio dei flussi informativi per Regione Lombardia, controllo conformità



dei referti di imaging di follow up con i codici di rendicontazione, reportistica clinica, popolamento sistema Mosaik per completamento dati amministrativi e inserimento informazioni legate alla statistica amministrativo-clinica, partecipazione a riunione dei casi clinici per recepimento delle informazioni legate all'agenda di prima visita o prenotazioni per approfondimenti clinici presso strutture esterne, gestione pratiche assicurative pazienti, quadratura mensile corrispettivi con contabilità. Nel corso dell'anno 2019 sono state attivate 3 nuove convenzioni assicurative a copertura delle prestazioni cliniche dei pazienti, portando quindi a 13 il numero degli enti (assicurativi o di previdenza) convenzionati.

A livello di pazienti stranieri l'amministrazione clinica ha in capo la prenotazione e la gestione degli interpreti e mediatori culturali, l'organizzazione logistica dei pazienti che ne fanno richiesta e il reperimento della documentazione clinica necessaria per la valutazione completa dei casi da sottoporre al personale medico.

Il lavoro quotidiano impone che almeno due persone siano sempre presenti (per garantire il minimo del front office e la gestione anche parziale del back office).

A supporto dell'attività clinica vengono elaborati settimanalmente report per monitorare la programmazione dell'operatività delle sale di trattamento, in modo da disporre sempre di un'attendibile previsione di chiusura mensile a 2 mesi. Viene poi monitorata anche la programmazione delle TAC di simulazione pre-trattamento e delle prime visite, con particolare attenzione all'esito di arruolamento dei pazienti visitati e successivamente simulati. Settimanalmente è reso disponibile anche un report che illustra il numero progressivo di trattamenti eseguiti per anno, divisi per PTA o per protocollo se si tratta di studi clinici.

A livello di debito informativo verso la Regione, vengono prodotti tutti i flussi obbligatori, in particolare:

- flussi mensili per Regione Lombardia ("28 SAN");
- flussi per l'elaborazione del 730 semplificato.

Per quanto riguarda la rendicontazione 28 SAN il controllo annuale dei NOC (Nucleo Operativo di Controllo) è stato reputato non necessario da parte di ATS Pavia in quanto all'esito del controllo dell'anno precedente non avevamo avuto nessun abbattimento alla remunerazione della produzione dell'esercizio.

Tra gli obiettivi specifici assegnati dall'ATS per l'anno 2019 e legati all'attività dell'amministrazione clinica, oltre alla correttezza e appropriatezza dei dati trasmessi tramite il flusso 28 SAN, è stata richiesta la redazione di una relazione sulla "Corretta gestione delle agende di prenotazione e corretta assegnazione priorità", funzionale ad un'indagine, che ATS Pavia sta conducendo sul territorio, in merito al tema dell'appropriatezza prescrittiva. Come l'anno precedente, è stato chiesto nuovamente di mantenere alta (oltre 98%) la registrazione delle ricette dematerializzate sul portale SISS (obiettivi SISS). Dall'esame dei record trasmessi e di alcuni feed back chiesti ad ATS in corso d'anno è possibile ipotizzare con ragionevole certezza che gli obiettivi assegnati siano stati raggiunti.

Tra i servizi non clinici offerti dalla Fondazione è stato possibile proporre, a partire dal mese di settembre, la "scuola in ospedale". Questo servizio totalmente a carico del Ministero dell'Istruzione si rivolge ai pazienti di tutte le fasce scolari, dai 6 ai 18 anni, e si svolge in una stanza appositamente adibita ad aula di studio.

Sul fronte delle convenzioni con altre strutture sanitarie, al fine di permettere ai nostri pazienti di avere l'assistenza clinica necessaria, collaterale al trattamento di adroterapia, abbiamo rinnovato e ampliato l'accordo con il San Matteo ed è in corso di definizione un analogo accordo con Fondazione Maugeri.

### **10.3 Ufficio Pianificazione Acquisti e Servizi Generali**

## **Programmazione e pianificazione acquisti**

Per quanto riguarda l'ufficio acquisti sono state gestite circa 1200 richieste di acquisto (RDA) relative agli impegni di spesa approvati nel budget, sotto forma di ordini diretti a fornitori, adesioni a convenzioni Consip, gare d'appalto.

Complessivamente sono stati effettuati:

- n. 3 adesioni a Consip;
- n. 7 procedure aperte;
- n. 4 procedure di affidamento per servizi infungibili;
- n. 1300 ordini a fornitori.

Di particolare rilievo nel corso dell'anno le procedure aperte relative al progetto di espansione del CNAO:

- procedura aperta per l'affidamento dei servizi di progettazione definitiva, progettazione esecutiva, direzione dei lavori, coordinamento della sicurezza in fase di progettazione e in fase di esecuzione inerenti ai lavori e alle opere da realizzarsi presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica;
- procedura aperta per l'affidamento della fornitura, posa in opera, messa in funzione, operazione, garanzia biennale full risk e manutenzione di un acceleratore con testata isocentrica per il trattamento con protoni dei tumori profondi;
- servizi di verifica del progetto definitivo, verifica e supporto alla validazione del progetto esecutivo e verifica dei relativi modelli BIM (Building Information Modeling) inerenti ai lavori e alle opere da realizzarsi presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica.

Il contesto normativo in cui si è operato è stato contrassegnato dall'evoluzione legata al Decreto Sblocca Cantieri n. 32/2019, che parzialmente modifica il Codice Appalti D.Lgs. 50/2016, e dalle Direttive Anac che ne precisano le modalità di attuazione.

Per quanto riguarda gli ordini diretti ai fornitori, i tempi di evasione delle richieste di acquisto per il 75% dei casi sono stati inferiori a 5 giorni.

L'attività di monitoraggio fornitori è proseguita con cadenza semestrale e si rafforzerà nel prossimo anno, al fine di meglio identificare le aree più critiche e contenere i rischi possibili nella catena di approvvigionamento.

Di pari passo e in sinergia con i dipartimenti tecnico e clinico, è continuata l'attività di scouting di nuovi fornitori anche ai fini dell'approntamento di uno specifico albo.

In corso d'anno, coerentemente con la creazione del nuovo dipartimento della ricerca e con le modifiche all'organigramma esistente, è stata realizzata anche una ridefinizione degli iter autorizzativi interni legati agli ordini. Nel 2019 in conformità al piano economico pluriennale, sono stati pubblicati i documenti di programmazione biennale di beni e servizi.

Per l'attività di programmazione, finalizzata all'organizzazione delle procedure di acquisto del periodo successivo, l'ufficio ha raccolto dai reparti la stima dettagliata dei fabbisogni per l'anno 2020, divisi per categorie merceologiche e tipologia di spesa, valorizzati sulla base dello storico degli ordini effettuati o sulla base di stime puntuali. Ciò ha permesso l'elaborazione del budget e permetterà nel corso dell'anno la verifica puntuale del suo rispetto in fase di impegno di spesa.

## **Gestione amministrativa, monitoraggio budget e rendicontazione costi legati ai progetti**

Nel corso del 2019 sono proseguite, in sinergia con il dipartimento della ricerca e grants, le attività legate ai partenariati per i progetti finanziabili / finanziati da fondi europei e da Regione Lombardia.

Si annoverano, fra le principali attività, la redazione della proposta budgetaria per i seguenti progetti:

- POR FESR 2014-2020: Call HUB Ricerca e Innovazione – INSPIRIT *Una facility INnovativa di irraggiamento con Sorgente per Ioni per Ricerca e studi di radiation hardness con applicazioni IndusTriali e cliniche (INSpIRIT)*;
- H2020-INFRADEV-2019-3 -HITRI, *Heavy Ion Therapy Research Infrastructure*;
- MAECI Grande Rilevanza Italia - Giappone - IRIS, *Predictive Radiomic features for disease control in Carbon Ion radiation therapy treatmentS (IRIS)*;
- FISIR Glitach; *An interdisciplinary approach for glioblastoma treatment: an in vitro and in vivo study for the identification of new therapeutic strategies*.

Per i progetti già attivi si è effettuato:

- il coordinamento dei partner di progetto in relazione agli stadi di avanzamento lavori per gli aspetti economici;
- il procurement;
- il costante monitoraggio dei costi di progetto;
- la rendicontazione economica sui portali dedicati.

In particolare, si è predisposta e inserita a sistema la rendicontazione finale del progetto OTERO ID144790 - LINEA R&S PER AGGREGAZIONI - finanziato da Regione Lombardia.

### **Monitoraggio costi**

Viene condotto con regolarità il monitoraggio dei costi, in particolare quelli legati alle utenze, ai costi di formazione, alle manutenzioni e all'attività commerciale.

### **Servizi generali**

All'interno dell'ufficio acquisti, la parte di servizi generali ha in carico la sorveglianza degli ordinari servizi di pulizia, posta, centralino, guardiania, derattizzazione, giardinaggio, vending (distributori per cibi e bevande), vetture aziendali. Inoltre dall'anno 2019 l'Ufficio ha in carico l'attività completa e gli adempimenti legati alla gestione rifiuti.

I servizi, in particolare quelli che hanno forte impatto sull'attività clinica, sono verificati mediante audit da parte sia del team interno di qualità che dell'organismo di vigilanza. Nel corso dell'anno il servizio di pulizia ha sostenuto n. 2 audit da parte della Direzione Sanitaria con esito positivo.

L'Ufficio è inoltre di supporto all'area clinica e tecnica nella gestione dei servizi direttamente legati sia al personale che ai pazienti (ordini farmaci, gestione del vestiario clinico, distribuzione ticket) ed effettua le verifiche periodiche di magazzino.

## **11 DIPARTIMENTO TECNICO**

Nel corso del 2019 sono state portate avanti, oltre alle operazioni di manutenzione programmate e alla gestione corrente del Dipartimento, diverse attività rispondenti agli obiettivi della direzione di migliorare le performance e l'affidabilità della macchina e degli impianti.

- Sono state implementate una serie di miglorie allo scopo di aumentare l'intensità del fascio per il trattamento oculare.
- Nell'ambito delle attività, in corso da circa due anni, con lo scopo di aumentare l'intensità dei fasci nelle sale trattamento:
  - è stato concepito, realizzato, installato e commissionato un prototipo di un monitor (GIM) in grado di misurare contemporaneamente il profilo e l'intensità del fascio nella HEBT. Attualmente è installato al posto del primo SFH dopo il punto di estrazione. Tecnicamente si tratta di un'implementazione in piccolo del DD (infatti si usa la stessa elettronica per rileggere i segnali). Questo strumento è strategico in quanto per la prima volta sarà possibile misurare direttamente l'efficienza di estrazione, andando a valutare quante particelle sono realmente estratte, senza doverlo indurre da quante ne arrivano in fondo. Se l'uso ne confermasse le caratteristiche e l'utilità questo potrebbe diventare il futuro monitor di riferimento per tutta la HEBT, al posto di SFH/SFP;
  - l'anno scorso si era trovato e applicato un algoritmo per lo steering globale del carbonio. Quest'anno si è lavorato all'algoritmo dedicato ai protoni, che è stato definito e validato per tutte le sale tranne che per la 2V. Però non è stato possibile applicarlo perché allo steering della linea di estrazione si accompagna lo steering del sincrotrone, in particolare dell'orbita verticale. Mentre per il carbonio aveva funzionato con successo, con i protoni lo steering verticale in sincro ha causato un detune alle basse energie che abbassa l'efficienza di estrazione. Conseguentemente l'applicazione dello steering globale è stato rimandato a quando sarà ottimizzata l'estrazione, ottimizzazione che sfrutta il monitor precedentemente descritto.
- L'attività di aumento della carica ha subito uno stop nell'ultima parte dell'anno perché un'attività che era stata abbozzata a cavallo tra fine 2018 e inizio 2019, e cioè i fuochi grandi di carbonio, è tornata prepotentemente alla ribalta su richiesta del Dip. Clinico che ne ha bisogno entro il primo trimestre del 2020 e ci si è dedicati soprattutto a quello, tanto più che ci sono state alcune difficoltà impreviste da affrontare e il tempo necessario a completare l'attività è più lungo del previsto.
- Si è lavorato alla definizione della struttura dei cicli (sequenze di eventi ed eventi nuovi) che saranno alla base del funzionamento con multiaccelerazione. Questo lavoro sta producendo due note tecniche in corso di finalizzazione che rappresenteranno i documenti di riferimento sulla base dei quali andare a modificare le macchine a stati di tutti i dispositivi coinvolti con la multiaccelerazione.
- È stata introdotta una modifica importante nell'algoritmo di feedback del BTrain: con la nuova versione è sparito il fenomeno per cui a certe energie veniva scatenato un ripple a bassa frequenza nella corrente di CNAO1 che causava interlock di posizione.
- È stato installato ed in stato avanzato il commissioning di una versione preliminare dell'hardware e del software per l'RFKO. La filosofia di funzionamento di questa modalità di estrazione è molto diversa da quella attualmente implementata e ha richiesto delle modifiche radicali all'ottica del sincrotrone. L'HW attuale è in grado di generare una singola frequenza di eccitazione. Se si dovesse sperimentare l'estrazione multitono sarebbe necessario anche un upgrade del generatore RF utilizzato.
- Sono stati sottoposti a ricommissioning i fuochi dei fasci di protoni in sala 1 e 3 che erano usciti di tolleranza.
- Sono state eseguite simulazioni e misure relative all'Intensity Modulation, cioè l'idea di raggruppare i voxel di una fetta in funzione della dose che deve essere rilasciata in modo da

irraggiare quelli che beneficerebbero di una intensità inferiore separatamente da quelli che beneficerebbero invece di un'intensità alta, introducendo una sola variazione di intensità per fetta (operazione "lenta" se eseguita con il betatrone). I risultati non hanno permesso di trarre conclusioni chiare circa l'opportunità di implementare questa strategia nei trattamenti, a maggior ragione con gli avanzamenti dell'RFKO, che potrebbe modificare l'intensità estratta praticamente ad ogni voxel.

- È stata iniziata e quasi completata la riscrittura del software di Pick-up del sincrotrone, che ora implementa anche ciò che serve per la multi accelerazione. Sono in corso i test finali e si potrebbe metterlo in produzione nelle prime settimane del 2020.
- Nel 2019 sarebbe dovuta entrare in funzione la nuova LLRF del LINAC sviluppata in collaborazione con il CERN. In realtà il progetto non è mai decollato. In particolare:
  - a febbraio sarebbe dovuto arrivare il nuovo master oscillator, ma non è mai stato spedito;
  - la ragione è che l'esperto CERN ha sviluppato dei dubbi riguardo alla fattibilità della versione digitale perché ha iniziato a temere, dopo aver meglio analizzato la situazione, che i ritardi di propagazione dovuti alla distanza tra amplificatore e cavità a cui si devono sommare i ritardi di calcolo del regolatore digitale potessero essere tali da non consentire l'implementazione di un guadagno d'anello sufficiente;
  - a giugno è venuto personalmente, dopo aver spedito a Pavia il rack con le schede che intende usare per la LLRF e alcuni strumenti, per misurare questi ritardi, e la conclusione è stata che non c'è molto margine ma che ancora la cosa sembrava fattibile;
  - in quell'occasione ha però comunicato che l'idea di calibrare e mettere in funzione le schede nuove in pochi w.e., secondo il piano originale, non era fattibile;
  - da quel momento è iniziata una discussione che ha avuto il punto di svolta in un incontro a Domodossola il 22 novembre durante il quale si è sostanzialmente giunti alla conclusione che la collaborazione difficilmente potrà sfociare in qualcosa di concreto, non solo per le difficoltà tecniche (il CERN propone di inviare a Ginevra una nostra persona che dopo un anno di formazione intensiva si dovrebbe occupare di sviluppare personalmente la LLRF in autonomia), ma anche perché il CERN non si assume responsabilità sul software fornito se usato in una macchina medica;
  - infine ci è stato comunicato che l'hardware che a giugno era stato spedito a Pavia è già diventato obsoleto.
- Sempre nel 2019 era prevista la messa in funzione anche del nuovo Timing, sviluppato all'interno del progetto OTERO. Questa attività ha subito dei ritardi per diversi motivi:
  - la fase di debugging hardware e software è stata più lunga dell'atteso;
  - il progetto prevede che il nuovo Master Timing sia in grado di interagire con le vecchie FTTR Sidea, che però hanno dei ricevitori/trasmittitori ottici che lavorano con una intensità molto inferiore ai nuovi. Inizialmente sembrava che fossero comunque compatibili, ma i vari test al banco hanno dimostrato che è invece necessaria una scheda di adattamento dei livelli, la cui progettazione e realizzazione ha occupato l'ultimo quarto dell'anno;
  - inoltre, benché non sia necessario dotare il Timing di marchiatura CE, è emersa la necessità di sottoporlo almeno ad alcuni test di compatibilità elettromagnetica. Questi test verranno eseguiti all'inizio del 2020.
- Nella prima metà del 2019 è stata completata l'installazione della linea sperimentale, che si è articolata in queste fasi:
  - trasporto in sala PS2 degli alimentatori della XPR e loro installazione (cavi AC, DC e segnale);
  - installazione e messa in funzione di un sistema temporaneo di distribuzione dell'acqua demi per gli alimentatori in XPR, che parte dal collettore di PS e arriva fino in PS2;
  - connessione dei magneti XPR in sincrotrone all'impianto di raffreddamento;
  - connessione e verifica dei cavi di interlock dei magneti verso gli alimentatori;

- posa della carpenteria di sostegno dei magneti di scansione con i relativi binari e piattaforma mobile; su di questa sono stati installati i magneti di scansione e sono stati collegati ai rispettivi alimentatori;
  - posa della carpenteria di sostegno della camera da vuoto per gli isocentri 2, 3 e 4;
  - posa del tratto di camera da vuoto che attraversa la parete di separazione tra sincrotrone e sala XPR e che in pratica definisce l'isocentro 1;
  - sono stati assemblati i tratti di camera da vuoto per i vari isocentri sui relativi carrelli;
  - tutte le parti precedentemente descritte sono state preallineate e, ove possibile, allineate definitivamente;
  - è stato messo in funzione il tavolo regolabile porta esperimento, che inizialmente è stato utilizzato per reggere il dose delivery, in attesa del supporto definitivo;
  - tutti i tratti della linea sono stati uniti tra loro;
  - nel frattempo sono state condotte e terminate le verifiche di buon funzionamento della versione del SIS espanso, cioè in grado di gestire anche la sala XPR, che sono sfociate in una check list conclusiva di accettazione del medesimo;
  - una volta che il SIS è risultato pienamente operativo la linea XPR è stata collegata al resto della macchina e messa sotto vuoto, attivando il dedicato sistema di gestione del vuoto basato su PLC Siemens;
  - in parallelo è stato installato e messo in funzione un sistema temporaneo di estrazione dell'aria che garantisca i 15 ricambi/ora richiesti per la radioprotezione. Il sistema è stato collegato al SIS e testato;
  - sempre in parallelo è stata installata una versione aggiornata del SW del timing in grado di gestire la nuova sala. Ugualmente è stata messa in funzione una nuova versione della treatment console per la gestione della XPR. Sono inoltre stati messi in funzione gli SFP, i nuovi dispositivi non intercettivi che misurano il profilo del fascio e che rappresentano un'evoluzione degli SFH attualmente installati sulla HEBT.
- Il 19 maggio è stato portato il primo fascio di protoni in sala XPR. Da quel momento è iniziata l'attività di commissioning della linea per tutti e 4 gli isocentri ed entrambe le particelle. Le attività di commissioning si sono intrecciate con le verifiche di radioprotezione, anche queste per tutti gli isocentri e per entrambe le particelle. Le attività si sono concluse alla fine di agosto. Mancano da fare gli steering finali, che sono possibili solo con il supporto definitivo del DD. Quest'ultimo è stato consegnato a dicembre; è stato installato e allineato prima di Natale.
  - Nel frattempo sono stati completati alcuni cablaggi, tra cui la connessione in fibra ottica tra PS scanning e rack DD.
  - In occasione del rinnovo dell'arredo della sala controllo principale, è stato installato l'arredo definitivo anche della sala controllo XPR.
  - Sono stati validati 20 software, tra cui il PIS che è uno di quelli molto critici.
  - Durante l'anno abbiamo partecipato al lavoro di preparazione della gara per l'UTA XPR dell'INFN e abbiamo partecipato ai lavori della commissione che ha aggiudicato il lavoro per l'installazione dell'UTA definitiva.
  - È stato fornito supporto a 360 gradi (meccanica, impianto elettrico, IT, sicurezza) al progetto INSIDE.
  - Sono state sostituite le centraline dell'impianto di rilevazione incendi; contestualmente sono stati provati i comandi di sgancio d'emergenza. Questa attività è stata particolarmente invasiva, richiedendo di disalimentare completamente tutto il Centro, ma ha permesso di fare manutenzione a parte dei quadri elettrici che non sono accessibili nemmeno durante i fermi di manutenzione per la stazione elettrica, in particolare quelli relativi al gruppo elettrogeno e al gruppo di continuità. È stata anche l'occasione per familiarizzare con l'impianto antincendio e di rilevare, anche a distanza di tutti questi anni, diverse discrepanze tra l'esistente e la documentazione. A seguito di questo intervento sono poi stati sostituiti tutti i dispositivi di due linee di rilevazione (sensori di fumo, pulsanti, etc.) con componentistica di nuova generazione, in

modo da costituire un parco ricambi per le altre linee, in quanto i dispositivi utilizzati nel nostro impianto sono obsoleti e non più disponibili da Siemens.

- Sono state sostituite le pompe P7, che alimentano il circuito dell'acqua fredda per i CDZ del sincrotrone e della sala PS, con un modello più grande in modo da essere in grado di gestire, su quel circuito, anche la portata aggiuntiva che sarà richiesta dai condizionatori di PS2 e dall'UTA della XPR.
- Sono stati eseguiti campionamenti e ispezioni in diversi rami dell'impianto di climatizzazione per verificare lo stato di pulizia/contaminazione dei medesimi e quindi valutare che interventi di bonifica organizzare per il 2020.
- Sono stati sostituiti alcuni strumenti dell'impianto ad osmosi per la generazione dell'acqua demi, in quanto non funzionanti, per ripristinare la completa funzionalità dell'impianto.
- Sono stati eseguiti i lavori per preparare la stanza SIM-CAP2 a ricevere il robot che la bioingegneria userà per sviluppare il nuovo sistema di imaging delle sale. Il robot stesso è stato consegnato, trasportato e installato nella sala.
- È stato fornito supporto all'attività di upgrade della risonanza magnetica, in occasione del quale sono state anche implementate delle migliorie all'impianto di raffreddamento della stessa e all'impianto di climatizzazione del locale tecnico.
- È stata installata l'illuminazione a LED in sala sincrotrone, con indubbi vantaggi in termini di qualità dell'illuminazione, tempestività dell'accensione e affidabilità (in considerazione della difficoltà pratica a sostituire le lampade guaste).
- È stata fatta la gara per la fornitura dell'illuminazione a LED dell'intero edificio.
- È stata avviata un'estesa attività di sistemazione, aggiornamento e correzione di documenti quali piantine edificio per impianti antincendio, diffusione sonora, schemi elettrici, impianti in genere. Nell'ambito di questa attività è stato praticamente completata una totale rinumerazione delle chiavi di tutte le porte, con una semplificazione della codifica (prima molte porte avevano due diversi codici, a seconda che le si considerasse porte di locali o dispositivi antincendio). L'attività proseguirà anche nel 2020.
- Sono state eseguite alcune manutenzioni straordinarie; in particolare:
  - sostituita la centrale Azoto in bombolaio che si era guastata con una potenziata per poter gestire il consumo di azoto che verrà causato dai GIM;
  - è stato sostituito un compressore del Frigo 2, che si è guastato, con uno che avevamo di scorta, immagazzinato presso il fornitore;
  - è stato sostituito l'olio di 4 dei 5 ascensori (quello dell'ascensore 3 era già stato sostituito nel 2018) per fine vita; sono stati anche completamente revisionati i gruppi valvole e la pompa di pressione.
- È iniziata una campagna di lavori edili di sistemazione per curare l'obsolescenza/usura dell'edificio, che riguarderanno pavimentazioni, rivestimenti, tinteggiatura, porte esterne di locali tecnici, etc.).

## **Attività 2020**

- Sarà completato il commissioning dei fuochi grandi di carbonio per le linee 2H e 2V, finalizzati al trattamento del polmone, come concordato con il Dipartimento Clinico.
- Una volta completata l'installazione del DD XPR sul nuovo supporto si procederà alla calibrazione del medesimo e in seguito allo steering definitivo della linea XPR.
- RFKO: verranno cercati i setting per tutte le energie di protoni e carbonio allo scopo di testare il meccanismo di multiaccelerazione. Per l'uso clinico potrebbe essere necessario modificare il generatore di RF e dotare il sistema di un feedback sulla corrente di fascio allo scopo di migliorare la qualità dello spill. Per l'uso clinico sarà poi necessario modificare le ottiche in sala di trattamento di tutti i fasci (recommissioning dei fuochi).
- Ottimizzazione della carica: la strategia da seguire dipenderà dall'evoluzione del commissioning dell'RFKO: infatti, come appena detto, la messa in funzione dell'RFKO richiederà un restyling

dei fuochi, ma anche lo steering globale con l'estrazione a betatrone richiederà un restyling dei fuochi. Poiché la sistemazione dei fuochi è un'attività molto lunga, se l'RFKO dovesse risultare capace di estrarre già con l'HW attuale fasci adeguati per la clinica allora vale la pena aspettare a fare lo steering HEBT con il betatrone e sistemare i fuochi una sola volta dopo aver attivato l'RFKO. Se invece il fascio estratto dall'RFKO non fosse immediatamente pronto all'uso e fosse necessario passare alla generazione multitono, la ricerca dell'HW necessario potrebbe essere lunga (attualmente stiamo usando una versione riprogrammata della LLRF della cavità, e per questo siamo stati così veloci a fare progressi, l'HW era pronto in casa): a quel punto varrebbe la pena lavorare sul fascio estratto con il betatrone e godere dei benefici che ne deriverebbero nell'intervallo di tempo in cui si attrezza la nuova versione dell'RFKO.

- Sarà testato e messo in funzione il nuovo timing: il target è entro la prima metà dell'anno, documentazione permettendo.
- Verranno modificati tutti i device della macchina per rendere l'acceleratore compatibile con i cicli di multiaccelerazione. Nel dettaglio verranno modificati:
  - Dose delivery;
  - LLRF;
  - Btrain;
  - GFD sincrotrone;
  - DCCT;
  - Pickup;
  - SFM, SFP, GIM, QBM, camera isocentro;
  - procedure di primo livello.
- Verranno fatti test di multiaccelerazione col timing attuale per definire la strategia fisica dei raccordi di rampa (se calcolarli online oppure precalcolarli). Se il nuovo timing funziona si può pensare, per la fine del 2020, di fare dei primi test di multiaccelerazione.
- Verrà studiato un sistema di monitoraggio di precisione della corrente dei dipoli HEBT: questo argomento è correlato alla qualità dei trattamenti in quanto è spesso capitato di avere interruzioni legate ad uno spostamento "spontaneo" del fascio in una sala, probabilmente dovuto ad un dipolo che poi rientra altrettanto spontaneamente. Il sistema di monitoraggio è uno strumento essenziale per cercare di indagare e riconoscere questo fenomeno, che ha un'incidenza abbastanza bassa ed è complicato dal fatto che una misura indipendente della corrente dei dipoli è molto difficile.
- Nuova LLRF del LINAC: da un lato bisogna capire che piega prende la collaborazione con il CERN. Contemporaneamente stiamo iniziando a valutare una soluzione indipendente basata su HW Analog Device di cui abbiamo una demo board. Questa soluzione sarebbe sviluppata completamente in casa.
- Proseguirà l'attività di validazione del software.
- Sarà attivato un database delle misure realizzato in casa. Originariamente le procedure che eseguivano misure generavano dei file ascii in una cartella ed era poi compito dell'operatore catalogarli in un'alberatura di cartelle opportune per la consultazione a posteriori. Quest'attività manuale era esposta ad un'elevata probabilità di errore. Successivamente Sidea aveva realizzato un primo database delle misure, che però è venuto fuori essere solo un database dei percorsi in cui sono salvati i file. Se da un lato si ha già un vantaggio, perché la procedura di salvataggio delle misure è automatizzata, dall'altra si ha lo svantaggio che i dati rimangono immagazzinati in una miriade di file piccoli (centinaia di migliaia l'anno) che ingolfano il sistema di storage e di backup. L'idea è di passare ad un database vero, che immagazzina le misure in tabelle interne e che quindi presenta al sistema di storage uno o pochi file grandi, di gestione molto più efficiente e semplice. Questa attività prevede di dover modificare un poco il codice delle procedure, in modo che possa scrivere nel posto giusto e interagendo con un database.



- Saranno realizzati dei test di porting da PVSS a WinCC: PVSS è un ambiente ormai obsoleto e che è stato sostituito da WinCC. Noi siamo in predicato da due anni di migrare sulla nuova piattaforma, ma i lavori di preparazione al salto sono andati a rilento. Nel 2020 vorremmo forzare la mano ai controllisti perché si inizi veramente a farlo. Uno dei vantaggi, a parte quello di avere un sistema aggiornato e che viene mantenuto dal fornitore, è il fatto che WinCC supporta in maniera nativa la comunicazione UPC-UA, il che ci permetterebbe di eliminare dal campo diversi terzi livelli, che sono storicamente elementi delicati e critici.
- Visti gli ottimi risultati ottenuti con l'implementazione della supervisione del vuoto XPR su piattaforma Siemens, vorremmo migrare il controllo del vuoto del sincro, attualmente implementato su HW National obsoleto e ormai introvabile, su Siemens. Simile discorso, per simili motivazioni, per quanto riguarda il PLC della cavità RF.
- Sarà testato un prototipo realizzato in Peek di una camera da vuoto non metallica per il sincrotrone: lo scopo è realizzare con questo materiale/tecnologia gli spare delle camere in ceramica. Attualmente non abbiamo spare e il Peek è assai più economico.
- Progetto INSPiRiT. Bisogna distinguere i temi:
  - per la terza sorgente si sta definendo la configurazione definitiva della LEBT, che ovviamente dipende dalle caratteristiche di AISHA. C'è quindi lavoro di studio e progettazione da portare avanti, oltre a seguire lo sviluppo della sorgente. In funzione della configurazione scelta ci saranno da progettare elementi di diagnostica e magneti;
- per quanto riguarda altre attività previste dal progetto, come nuovo alimentatore per il dipolo di switching, nuovi alimentatori per i correttori HEBT e setto elettrostatico, per il 2020 la nostra attività consisterà principalmente in scrittura di specifiche e interazione con i fornitori, ma non abbiamo attività di progetto da svolgere;
  - infine, per quanto riguarda il rifacimento delle DCU, c'è da capire come si possa realmente fare: abbiamo già fatto una riunione con HiFuture a fine 2019, da cui si è concluso che non potremo andare molto lontano senza il supporto di Jaeger il protocollo di comunicazione tra DCU e i loro alimentatori.
- Espansione Protonterapia: si collaborerà alla progettazione dell'espansione e dei relativi impianti, nonché alla preparazione della gara per la costruzione.
- Verrà studiata una soluzione per cercare di ridurre o addirittura eliminare dall'impianto elettrico l'effetto delle armoniche generate da CNAO1/12.
- Proseguimento e completamento dei lavori di sistemazione dell'edificio. In particolare saranno svolti i lavori di manutenzione straordinaria al cono di luce per eliminare le infiltrazioni in caso di pioggia, che non si sono potuti realizzare nel 2019.
- Installazione dei corpi illuminanti a LED in tutto l'edificio. Questa attività coinvolgerà diverse persone del dipartimento e sarà distribuita su tutto l'anno.
- Installazione della UTA dell'XPR.
- Sarà installato un nuovo estrattore per l'aria del sincrotrone che sarà messo in copertura invece che a fianco dei trasformatori di CNAO1/12.
- Saranno svolte attività varie per il mantenimento in salute o la sostituzione delle macchine della centrale frigorifera: è allo studio la soluzione migliore, da scegliere tra la revisione completa delle macchine esistenti o l'inizio dell'aggiornamento della centrale attraverso l'acquisizione di una prima macchina e relative modifiche all'impianto (o qualcosa di intermedio).
- Saranno svolte attività di bonifica degli impianti aeraulici in seguito ai risultati delle analisi fatte nel 2019.
- Sarà aggiornato l'Attestato Energetico, che scade nel 2020.
- Saranno installate in sincrotrone le linee per la distribuzione di azoto al GIM e alla sala XPR.
- Sarà eseguita la manutenzione straordinaria dell'impianto di aria compressa, previsto al raggiungimento dei 10 anni di funzionamento.

- Sarà installata l'ultima versione di Desigo (DesigoCC) per implementare la supervisione delle nuove centraline antincendio, che non sono compatibili con la versione attualmente in casa. Il nuovo server è dimensionato per poter gestire in un futuro anche il resto dell'impianto che, prima o poi, dovremo migrare sotto DesigoCC, visto che la nostra versione sta per essere messa in fine vita da Siemens.
- Continuerà l'attività di riordino della documentazione.

Nella Tabella 15 vengono infine riassunti i parametri prestazionali del CNAO che indicano la qualità e l'affidabilità raggiunta dal sistema.

**Tabella 15- Prestazioni globali del 2019 del sistema CNAO.**

<b>da Nov. 2011 a Dic. 2019</b>	<b>Anno 2019</b>
2745 gg di funzionamento macchina	329 gg
2003 gg di trattamento	240 gg
180 gg di manutenzione ordinaria	28 gg
36 gg persi per ragioni tecniche	0 gg
Disponibilità del sistema: 92,1%	92,1%
Affidabilità del sistema (giorni) 98,7%	100%
Affidabilità del sistema (sessioni)	98,6% *

\* Il valore tiene conto dei soli rinvii di sedute per motivi tecnici.

### **11.1 Unità Infrastruttura IT**

Nel corso del 2019 l'IT ha finalizzato le attività iniziate nel 2018. Riguardo alle nuove attività, le più significative sono state:

- il rinnovo del parco macchine dell'area "Networking" ormai obsoleto che ci ha permesso, dopo una minuziosa analisi e programmazione, di implementare dei nuovi più moderni e performanti Core Switch, Firewall interni e Switch di piano. Aspetti caratterizzanti di questo progetto sono riassunti nei seguenti punti:
  - acquisizione di apparati di ultima generazione;
  - consistente risparmio economico grazie ad una profonda indagine di mercato e successiva negoziazione;
  - sostituzione e riprogrammazione dei nuovi apparati senza alcun disagio per la struttura che, di fatto, non ha subito alcun disservizio.
- l'attività di ottimizzazione di alcuni software e servizi IT, tramite consulenze di aziende specializzate nelle specifiche aree di competenza, in modo da avere migliori performance dei sistemi, oltre che una razionalizzazione di alcune configurazioni che permetteranno un risparmio in termini economici per CNAO (es. meno costi di licenze o ridimensionamento nelle necessità di acquisizione hardware per lo storage);
- l'utilizzo sempre più approfondito del software di ticketing per iniziare un'opera di ottimizzazione nell'evasione delle richieste degli utenti. È stato creato inoltre un processo interno che evita agli utenti l'onere di aprire il ticket, non perdendo però la tracciabilità della richiesta e della successiva soluzione. Tutto questo è stato possibile anche grazie all'arrivo di una persona che si occupa a tempo prevalente delle richieste (e notifiche) degli utenti;
- il progetto seguito con una importante azienda di consulenze per testare in modo approfondito la sicurezza dei nostri sistemi Hardware e Software contro i tentativi di intromissione dall'esterno. A completamento di questo progetto, ne è partito un altro, che proseguirà per tutto il 2020, che si basa sulla sicurezza lato utente;
- il rinnovamento del parco macchine lato Server/CED, cominciato nel 2019 che si concluderà nel 2020 con:

- l'ottimizzazione di macchine già in nostro possesso che verranno riutilizzate per attività non Core;
- l'acquisizione di nuove macchine più performanti e sicure di quelle attuali.

Le attività più sfidanti di questo progetto sono:

- la riallocazione della maggior parte possibile delle macchine obsolete in modo da minimizzare i costi;
- la negoziazione con i fornitori per poter sfruttare al meglio il budget stanziato da CNAO (es. negoziazione pura, attesa della chiusura dell'anno fiscale di ogni fornitore, richiesta e applicazione di listini speciali ecc.);
- il trasferimento dei server, software, dati ecc. dalle vecchie macchine alle nuove creando il minor disservizio possibile alla struttura.

### **Attività 2020**

Il 2020 vedrà impegnata l'Unità nelle seguenti attività:

- finalizzazione dei progetti iniziati nel 2019;
- ottimizzazione dei software e delle attività in modo da permettere al personale IT di incrementare il controllo dei propri sistemi;
- rinnovamento del parco macchine lato server/CED;
- stesura dei manuali operativi;
- acquisizione di un PACS + RIS per l'Area Clinica con conseguente integrazione dei sistemi;
- prosecuzione del progetto di unificazione delle sorgenti dati. Questo porterà:
  - ad avere meno database possibili;
  - ad evitare la ridondanza di dati assegnando una sola sorgente ad ogni tipologia di dato;
  - a minimizzare gli errori di imputazione evitando, tra le altre cose, di inserire gli stessi dati in sistemi diversi;
  - alla messa a disposizione delle informazioni inserite, qualsiasi esse siano, in agglomerati di dati creati ad hoc (viste SQL o simili).

## 12 RICERCA E SVILUPPO

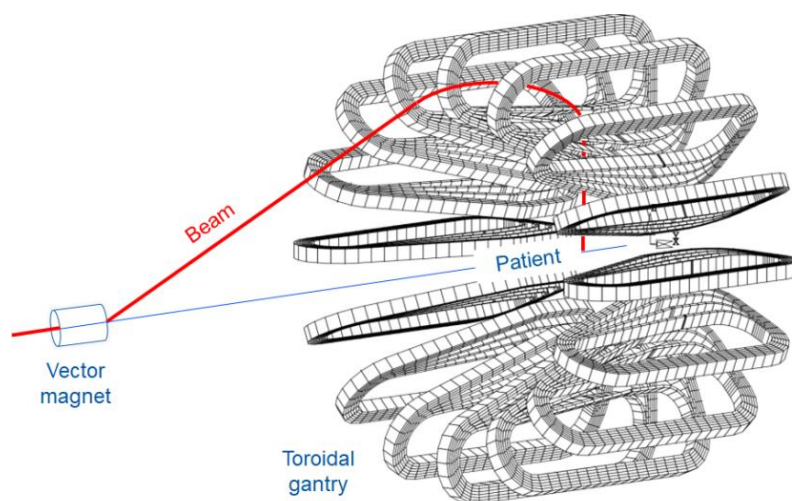
Il Dipartimento R&D ha svolto attività in diversi ambiti: due riguardano le attività di radiobiologia e le attività di survey/partecipazione a bandi per il finanziamento delle attività di ricerca e di formazione. Queste due attività sono descritte nei paragrafi dedicati. Le altre attività possono essere raggruppate in tre gruppi:

- 1) progetti di *nuove macchine* e/o installazioni (nuovi progetti);
- 2) possibili *miglioramenti* della macchina CNAO (upgrade CNAO);
- 3) partecipazione a esperimenti/*collaborazioni* con gruppi esterni;
- 4) sviluppi e attività del sistema di Dose Delivery.

### 1) Nuovi Progetti

Per quanto riguarda i “nuovi progetti” durante il 2019 il gruppo R&D ha svolto le seguenti attività:

- *partecipazione ai progetti SEEIIST e HITRI*. I progetti SEEIIST e HITRI riguardano la progettazione di un acceleratore di particelle da installare nel sud est europa per applicazioni cliniche e di ricerca e per dare impulso allo sviluppo della regione. Tali studi sono portati avanti in collaborazione con diversi partner internazionali tra cui il CERN, che li coordina;
- *supporto alla direzione per i progetti di espansione*. Nel quadro delle attività di studio dell’espansione del CNAO il Dip. R&D ha partecipato alle attività sia di studio, ad esempio mettendo insieme informazioni necessarie su possibili gantry, che di preparazione dei bandi di gara;
- *partecipazione alla progettazione di un nuovo gantry per carbonio*. I piani di sviluppo della fondazione CNAO prevedono la possibilità di realizzare un gantry per ioni carbonio da collegare al sincrotrone. A tal fine è stata instaurata una collaborazione con il CERN, MedAustron e INFN per selezionare e sviluppare un design adeguato alle necessità di CNAO e che possa eventualmente essere poi adottato anche altrove, ad esempio per HITRI/SEEIIST. Tra i possibili design è attualmente in fase di studio quello proposto dal CERN basato su un magnete toroidale fisso anziché un sistema rotante, come illustrato in Figura 29. Tale schema innovativo è meno conosciuto e studiato delle altre possibili varianti e si è dunque ritenuto di dover procedere a un’analisi preliminare per poterlo confrontare in modo efficace con le altre tipologie di gantry al momento di scegliere quale tipo di gantry sviluppare.



**Figura 29** - Gantry toroidale proposto dal CERN.

## 2) Upgrade CNAO

Tra i possibili upgrade del CNAO, il capitolo principale è rappresentato dalla costruzione della linea e della sala sperimentale in collaborazione con l'INFN (Figura 30). La linea di fascio è stata completata ed è stato effettuato il commissioning con la definizione dei setting di fascio ai quattro isocentri e la calibrazione dei magneti di scansione.

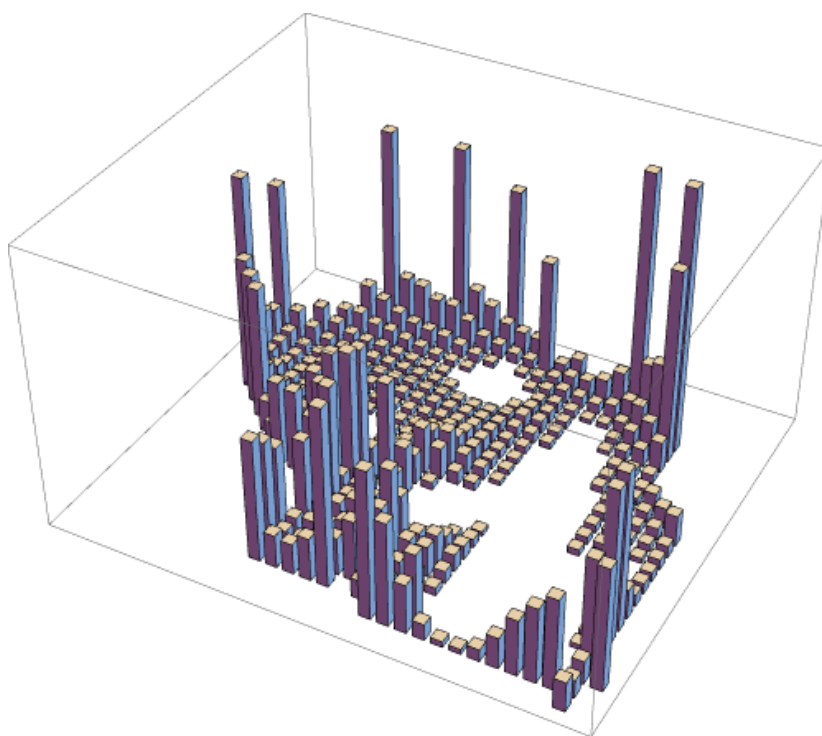


**Figura 30** – Interno della sala sperimentale del CNAO.

Oltre a tale attività principale, sono proseguite le attività di studio e di implementazione di alcuni metodi per migliorare le performance dell'acceleratore, che possono essere identificati come:

- 1) modulazione dell'intensità;
- 2) estrazione RFKO;
- 3) nuovi ioni/terza sorgente.

Per quanto riguarda il *punto 1*) l'attività era già in corso ed è proseguita nel 2019, anche se il tempo dedicatole è stato molto limitato. L'idea è quella di adattare l'intensità del fascio al numero di particelle richieste in ciascuno spot. Come illustrato ad esempio in Figura 31, il numero di particelle richieste in uno spot può variare di molto all'interno della stessa "fetta".



**Figura 31** - Numero di particelle richieste nei vari spot in una fetta isoenergetica di tumore.

Ad oggi l'intensità del fascio viene selezionata in base allo spot che richiede meno particelle risultando in un tempo di irraggiamento della fetta inutilmente lungo.

Raggruppando gli spot in "classi di intensità" che dipendono dal numero di particelle richieste, è possibile definire un nuovo percorso di scansione all'interno del quale aumentare l'intensità (senza doverla mai ridurre all'interno di una fetta) e permettendo di utilizzare anche intensità più alte di quelle usate abitualmente, senza nel contempo rischiare di irraggiare spot con intensità troppo elevata.

Per quanto riguarda il *punto 2*), si è ritenuto utile implementare un secondo schema di estrazione (RFKO) perché più adatto di quello al momento utilizzato nel caso si volessero riutilizzare le particelle non estratte al termine dell'irraggiamento di una fetta, riaccelerandole. Tale riaccelerazione permetterebbe di risparmiare tempo quando il numero di particelle accelerate sia sufficiente per più di una fetta, come capita spesso per le fette più superficiali di un tumore. Tali fette infatti ricevono una parte della dose prescritta durante l'irraggiamento delle fette più profonde e spesso sono anche di piccola dimensione.

Anche in questo caso l'attività era già iniziata ed è proseguita nel 2019 in collaborazione col gruppo operazione.

Per quanto riguarda il *punto 3*), la partecipazione a un bando della Regione Lombardia per il cofinanziamento di un upgrade del CNAO basato soprattutto sull'installazione di una terza sorgente per l'introduzione di nuovi ioni, dapprima nelle attività di ricerca ed in seguito nella pratica clinica, ha avuto successo ed il progetto INSPIRIT è stato finanziato. La nuova sorgente sarà sviluppata in collaborazione con l'INFN e la ditta HiFuture che già collabora con CNAO ad altri sviluppi. Con la messa in funzione della nuova sorgente, CNAO avrà a disposizione ioni He, O, Li e Fe. Questi ultimi avranno un range massimo di 44 mm e non se ne prevede l'uso per attività cliniche ma sono di grande interesse per attività di radioprotezione nei voli spaziali e nell'avionica.

### **3) Esperimenti e collaborazioni con gruppi esterni**

Il Dip. R&D collabora a diversi esperimenti con gruppi esterni, in particolare:

- 1) fragmentation of target (Foot);



- 2) space radiation (LIDAL-ALTEA, HERD);
- 3) monitor basse intensità;
- 4) spectron;
- 5) gantry MedAustron;
- 6) collaborazione con CERN su estrazione.

L'obiettivo principale dell'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) è di migliorare la conoscenza della interazione dei fasci di adroni con la materia al fine di migliorare la pianificazione dei trattamenti in adroterapia. FOOT misurerà con grande precisione (inferiore al 5%) la sezione d'urto di frammentazione nucleare di ioni mediamente leggeri, come quelli che più abbondano nel nostro organismo (Carbonio, Ossigeno, Azoto), per la quale sono assenti misure sperimentali alle energie utilizzate nei trattamenti di adroterapia. La precisione dei modelli teorici non è infatti sufficiente da sola a garantire un'accuratezza soddisfacente. Per alcuni tipi di misura e per alcuni rivelatori utilizzati all'interno di FOOT, sono necessarie intensità di fascio molto inferiori a quelle utilizzate per i trattamenti. A tale scopo sono state studiate e definite delle impostazioni di macchina in grado di erogare poche migliaia di particelle al secondo.

Tali impostazioni sono state utilizzate anche da altri esperimenti (*punto 2*), in particolare per testare rivelatori da usare sulla stazione spaziale internazionale (LIDAL-ALTEA messo in funzione a gennaio 2019) o sulla prossima stazione spaziale cinese (HERD).



**Figura 32 - LIDAL – ALTEA in fase di test al CNAO.**

Per flussi così bassi di particella, i rivelatori contenuti nei nozzle delle sale di trattamento non sono adeguati e degli speciali rivelatori saranno costruiti in collaborazione con l'INFN (*punto 3*).

Il progetto SPECTRON (*punto 4*) si inserisce nell'ambito delle tecniche di acquisizione dati per tomografia ad emissione di positroni (PET) per monitoraggio del percorso delle particelle cariche nel paziente durante un trattamento di adroterapia oncologica. La verifica del range tramite in-beam (cioè durante l'irraggiamento del paziente) PET è la più efficace ma anche la più difficile da attuare. Allo stato dell'arte gli eventi PET prodotti mentre il fascio è acceso non vengono acquisiti, benché il segnale sia il più alto possibile, poiché anche il rumore dovuto ai prodotti delle interazioni nucleari del fascio è massimo e dipende dalla precisione di temporizzazione del sistema di acquisizione. Con il progetto SPECTRON si propone una tecnica alternativa e originale per sincronizzare il sistema PET con l'acceleratore, che non richiede hardware aggiuntivo ma che si basa esclusivamente sull'analisi dei dati acquisiti dal sistema PET, permettendo così l'acquisizione dei segnali anche durante l'erogazione del fascio. Nel 2019 è stato effettuato il primo test con fascio con un prototipo di scanner in-beam PET composto da due teste PET planari  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  distanti 50 cm l'una dall'altra. Lo scanner è stato posizionato sul lettino e il centro del Field Of View (FOV) (a 25 cm da ciascuna testa) è stato posizionato all'isocentro (Figura 33).



**Figura 33** - Spectron in test al CNAO.

Nell'ambito delle collaborazioni internazionali, prosegue la collaborazione con MedAustron sullo sviluppo e messa in funzione del gantry per protoni previsto presso la loro facility (*punto 5*). All'interno di tale collaborazione CNAO sta partecipando alla definizione dell'ottica, dello schema di correzione e alla pianificazione del commissioning.

Infine è in via di definizione una collaborazione con il CERN su simulazioni e prove di ottimizzazione dell'estrazione lenta che possa essere utile sia al CNAO sia al SPS (*punto 6*).



#### 4) Sviluppi e attività del sistema di Dose Delivery

##### Nuova versione Dose Delivery per XPR e collaborazione con GSI

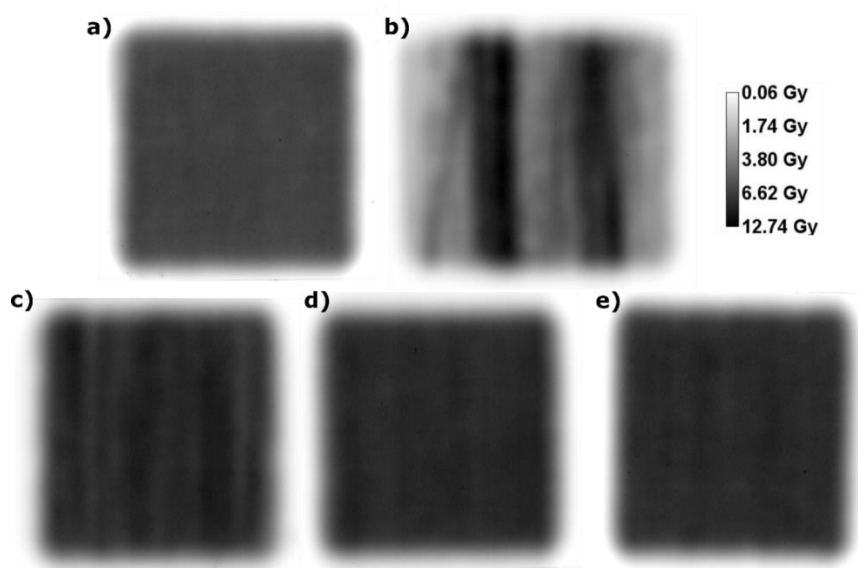
Nel corso del 2019 sono proseguite le attività di sviluppo di una nuova generazione del sistema Dose Delivery. A partire dalla collaborazione con il GSI è stato realizzato il Dose Delivery che gestirà i trattamenti nella sala sperimentale. Il sistema denominato Fast Control è stato aggiornato seguendo le nuove opportunità fornite dalle schede della National Instruments. Schede non più disponibili sul mercato sono state sostituite con altre schede di caratteristiche migliori in termini di velocità di acquisizione e potenza di calcolo. Sebbene il sistema abbia la stessa architettura di massima della versione clinica marchiata CE, dal punto di vista hardware e software sono state inserite nuove importanti novità. Il tempo necessario per passare da una fetta isoenergetica a quella successiva si è ridotto da circa 2 s a circa 100 ms rendendo il Dose Delivery adatto ad uno schema di multi-accelerazione. Inoltre si è ora sostanzialmente svincolati da una struttura di accelerazione tipo sincrotrone (basato su cicli macchina composti da accelerazione e estrazione) rendendo il Dose Delivery funzionante anche con ciclotroni che sono caratterizzati da fasci continui e un tempo di cambio energia più rapido.

La modifica hardware più importante è stata di rendere adattabile durante l'erogazione della dose il piano di trattamento stesso. Il piano di trattamento viene caricato su una scheda con FPGA a bordo, che ha la funzione di mandare le informazioni spot per spot alle altre schede che controlleranno l'erogazione. Tale scheda è interfacciabile con un sistema esterno che durante l'erogazione della dose manda le informazioni sul posizionamento del tumore. Utilizzando questa informazione gli spot vengono selezionati (nel caso di trattamenti multi-campo alla GSI) oppure modificati (nel caso di trattamenti tipo tracking) permettendo l'erogazione di campi in modalità 4D.

Il Dose Delivery di nuova generazione è stato installato sulla linea sperimentale ed è stato integrato nel sistema di controllo. Si possono quindi erogare piani di trattamento che vengono creati dalla QA consolle dedicata alla sala stessa.

Nella Figura 34 viene riportato il risultato delle misure effettuate con il Dose Delivery al CNAO durante una sessione di misura in collaborazione con il personale del GSI per verificare il funzionamento in caso di trattamenti multi-campo. Le pellicole sono state posizionate all'isocentro su un tavolo che poteva essere mosso con un movimento orizzontale sinusoidale.

Nella figura sono mostrate le scansione delle pellicole che sono state irraggiate nel modo seguente: a) campo singolo trattamento con tavolo fermo, b) campo singolo con tavolo in movimento, c) d) ed e) tavolo in movimento con l'erogazione di trattamenti con 3, 6 e 10 campi.



**Figura 34** - Risultati delle misure effettuate con DDS al CNAO nel Sistema di controllo.

Il nuovo Dose Delivery inoltre è stato installato nel cave M del GSI ed è in uso con i nuovi rivelatori sviluppati dal GSI stesso.

### **Manutenzione Dose Delivery a MedAustron**

Nell'anno sono proseguite le operazioni di manutenzione dei sistemi di Dose Delivery a MedAustron. In generale si può commentare che le operazioni di manutenzione stiano proseguendo senza particolari intoppi. Nel corso dell'anno sono stati effettuati due interventi di manutenzione correttiva per il guasto di due schede di slow control.

Per quello che riguarda il software è stata rilasciata la versione 2.1.0. Tale versione implementa un nuovo sistema di calibrazione geometrica richiesta da MedAustron che permette di compensare errori di posizionamento del fascio sulla loro linea verticale. Tale versione è stata rilasciata dopo il parere favorevole dell'Istituto Superiore di Sanità ed è in uso anche nelle linee CNAO.

### **Sviluppo sistema di acquisizione con fibra ottica**

In occasione della costruzione di un nuovo rivelatore di diagnostica di fascio, che è andato a sostituire un sistema SFH, si è lavorato allo sviluppo di un nuovo sistema di acquisizione basato sul trasferimento dati su fibra ottica. La motivazione nasce dalla richiesta di utilizzare la cablatura esistente del rivelatore sostituito, ma in prospettiva si pensa di poter utilizzare lo stesso sistema anche per i sistemi Dose Delivery di nuova generazione, inizialmente in sala sperimentale e in un secondo momento nelle linee di trattamento.

### **Partecipazione progetto Raptor**

CNAO partecipa al consorzio Raptor (Real-time Adaptive Particle Therapy Of cancer) nel quale sono presenti i centri europei di cura e di ricerca più importanti dedicati ai trattamenti radioterapici con particelle. Partecipano inoltre istituzioni quali il NIRS (Giappone) e il MGH (USA).

Scopo del consorzio è di lavorare nella direzione di creare le necessarie sinergie tra i vari sistemi presenti nelle sale di trattamento che molto spesso non sono in grado di lavorare in modo integrato.

Il primo compito che ci si è dati è la partecipazione ad un bando europeo di tipo ITN. In questo progetto CNAO partecipa come partner quindi offre la possibilità di effettuare esperimenti con il Dose Delivery nella sala sperimentale. CNAO è infatti nella posizione privilegiata di possedere un proprio sistema di Dose Delivery nel quale si possono implementare nuove metodologie di erogazione della dose.

### **Sviluppo di nuovi rivelatori per il conteggio delle particelle**

CNAO collabora con l'INFN e l'università di Torino (progetto MoVeIt) per lo sviluppo di una nuova generazione di rivelatori che permettano l'erogazione della dose contando le singole particelle che vengono erogate. Questi rivelatori si basano sulla tecnologia Ultra Fast Silicon Detector (UFSD) e in principio dovrebbero essere in grado di contare le particelle a intensità terapeutiche permettendo un cambio di paradigma sui metodi di monitoraggio della dose. Attualmente il monitoraggio viene effettuato tramite l'utilizzo di camere a ionizzazione.

CNAO partecipa inoltre al progetto di finanziamento europeo di tipo FET-Open chiamato Copernico (Counter for Particle Radiation in Oncology), che ha proprio lo scopo di supportare la ricerca e la costruzione di questo tipo di rivelatori. CNAO ha il ruolo di fornire le richieste cliniche e di rendere disponibile il fascio per effettuare le necessarie misure.

## **12.1 Unità di Radiobiologia Clinica**

Nel 2019 è iniziata l'attività scientifica con il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie di UniPv per valutare la possibilità di traslare le informazioni di epitrascrittomica derivate da RNA non codificante di campioni vegetali per comprendere i meccanismi di radioresistenza intrinseca delle

cellule tumorali umane. Infatti, è noto che le cellule vegetali esposte a radiazioni ionizzanti, accumulano meno danni al DNA rispetto alle cellule umane e i meccanismi di riparo sono più rapidi a causa della loro radioresistenza acquisita durante l'evoluzione. Le cellule staminali tumorali e le cellule vegetali possono quindi condividere caratteristiche di radioresistenza simili correlate. Questo progetto di ricerca innovativo ha quindi lo scopo di valutare se le piante possono essere utilizzate come modello sperimentale per decifrare il meccanismo molecolare alla base della radioresistenza delle cellule staminali tumorali. Trattandosi di un studio pilota, sono state messe a punto le condizioni di irraggiamento dei campioni biologici (dose di 50 Gy di ioni carbonio) e sono stati ottenuti i primi risultati. Sulla base di questi studi di fattibilità è stato sottomesso un progetto EU (EVEREST), con partecipanti CNAO, UNIPV, Grecia, Spagna e Portogallo.

Con il gruppo di Farmacologia dell'Università di Pavia è in corso una collaborazione scientifica per la validazione di nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori cerebrali mediante l'utilizzo di nanotecnologie combinate a tecniche di radioterapia con fasci di protoni e neutroni. Questo progetto mira a dimostrare la fattibilità di un nuovo approccio terapeutico per i tumori cerebrali ispirato ai principi della medicina di precisione. L'approccio combina la possibilità di raggiungere selettivamente il bersaglio terapeutico e nel contempo tracciarne la localizzazione e il destino attraverso l'utilizzo di nanovettori (visualizzabili tramite risonanza magnetica o PET) in grado di veicolare, selettivamente, molecole radiosensibilizzanti nelle cellule tumorali e di moderne tecniche di radioterapia di precisione basata sull'uso di fasci di protoni (disponibile al CNAO) o di neutroni (presso LENA).

Sempre nell'ambito delle strategie combinate per il trattamento del glioblastoma, con il dip. Di Biotecnologie dell'Università di Pavia, è iniziata nel 2019 e proseguirà per il 2020 una collaborazione per la valutazione di un nuovo agente chemioterapico, un composto di platino chiamato Pt (IV) Ac-POA. Tale composto agisce come un profarmaco nelle cellule tumorali, inducendo la morte cellulare attraverso percorsi diversi a una concentrazione inferiore rispetto a quelli testati per altri analoghi del platino, rappresentando così una promettente chemioterapia in grado di indurre una maggiore tossicità selettiva per le cellule tumorali. Grazie quindi alla possibilità di coinvolgere diversi laboratori di ricerca e diverse metodologie di studio è possibile avere un approccio interdisciplinare per studiare l'effetto della radioterapia con ioni Carbonio e di nuovi farmaci chemioterapici su diversi endpoints cellulari correlabili con l'aggressività tumorale.

Nel 2019 è partito il progetto NEPTUNE (Nuclear process driven Enhancement of Proton Therapy UNravEled), finanziato dall'INFN. Si tratta di un progetto triennale con lo scopo di studiare le reazioni nucleari p-11B e p-19F utili ad ottenere un incremento dell'efficacia biologica dei trattamenti di protonterapia. A questo progetto partecipano otto sezioni dell'INFN che investigheranno vari aspetti di tali reazioni, dalla modellizzazione alla microdosimetria, la radiobiologia e le tecniche di imaging utili alla quantificazione della biodistribuzione. CNAO parteciperà sia per gli irraggiamenti con i fasci di protoni che per la parte sperimentale con le cellule di adenocarcinoma pancreatico.

Ad oggi, al laboratorio di Radiobiologia afferiscono 3 studentesse tesiste per corso di Laurea Magistrale in Neurobiologia, una per il corso di Laurea Magistrale in Molecular Biology and Genetics ed un dottorando cinese di fisica della Nanjing University Aeronautics and Astronautics.

I risultati di tali attività sperimentali sono stati presentati e discussi nel 2019 in 1 tesi di Laurea Magistrale in Scienze Biomediche Molecolari, 1 tesi di Laurea Triennale in Biotecnologie, 2 pubblicazioni scientifiche *in extenso* e 6 comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali (presentazioni orali, posters).

Infine, nel corso del 2019 è stato garantito supporto scientifico e tecnico/logistico per le attività sperimentali dei ricercatori di radiobiologia esterni (vedi Tabella 16).

**Tabella 16** – Gruppi di ricerca esterni per attività di radiobiologia.

<b>Istituto</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Ore fascio 2019</b>	<b>Progetto</b>
ISS	Tabocchini, Dini	1 turno	Pre-clinical experimental and theoretical studies to improve treatment and protection by charged particles
INFN	Napoli, Manti	3 turni	Nuclear process-driven Enhancement of Proton Therapy UNraVeled (NEPTUNE)
INFN	Lascialfari, Antoccia, Bettega	2 turni	Combining Hadron Therapy with Magnetic Hyperthermia: a New Tool for Pancreatic Cancer Treatment (INFN Experiment: HADROCOMBY)
UT South western	Story, Pompos	6 turni	Determining the response of pancreatic and head and neck cancer cell lines to carbon-12 irradiation mimicking clinical setting
INT	Cicchetti	2 turni	Survival and Radiation Damage Analysis of Human Skeletal Muscle Cells after Photon and Heavy Ion Irradiation: Experimental Data and Monte Carlo Simulation
UNIPV	Alma Balestrazzi	1 turno	Evolution leap: can the epitranscriptome of plant non-coding RNAs decipher tumor radioresistance?

### **Tesi di laurea**

Tesi di Laurea Triennale in Biotecnologie di Veronica Alessia Gorla: “Radioimmunoterapia: conoscenze attuali e prospettive future” (Relatore: Nano R, Correlatore: Facoetti A).

Tesi di Laurea Magistrale in Scienze Biomediche Molecolari di Silvia Pupo: “Studio preliminare degli effetti del pretrattamento con L-DOPA su cellule di adenocarcinoma pancreatico a seguito di irraggiamento con ioni carbonio” (Relatore: Ballarini F, Correlatore: Facoetti A).

### **Partecipazione a progetti per attività di ricerca in Radiobiologia**

- Bando ricerca istituzionale INT (Milano) “Survival and Radiation Damage Analysis of Human Skeletal Muscle Cells after Photon and Heavy Ion Irradiation: Experimental Data and Monte Carlo Simulation” (Dott. Cicchetti).
- Nuclear process-driven Enhancement of Proton Therapy UNraVeled (NEPTUNE) (Prof. Cuttone).

### **Progetti sottomessi nel 2019 per attività di ricerca in Radiobiologia**

- Fondazione Chelegghin “Modulation of potassium and calcium channel handles cell migration in GBM: a new target for radio and chemotherapy?”.
- FET European project “<sup>7</sup>Be for neutron capture radiation therapy: proof of principle”. Capofila: Prof. Matteo Ceccarelli, Università degli Studi di Cagliari.
- ERC Synergy Grant 2020 “Evolution Leap: Translation of the Epitranscriptome of Plant Non-Coding RNAs into Tumor Radioresistance Knowledge” (EVEREST).
- Progetto di Grande Rilevanza Italia-Argentina: “Dosimetria per la RAdioterapia con Gamma e adrONi” (DRAGON).
- TREASURE: “study of the cellular and molecular mechanisms of immunostimulatory and immunosuppressive effects of high let radiation to boost abscopal effects” (ESR position).

### **Relazioni a congressi nazionali ed internazionali:**

- F. Pasi, M.G. Persico, M. Vigorito, M. Marengo, A. Facoetti, M. Hodolič, R. Nano, L. Lodola, C. Aprile. Effects of irradiation with photons and carbon ions on the  $^{18}\text{F}$ -DOPA uptake by T98G glioblastoma cell line. Comparison with  $^{18}\text{F}$ ET in vitro study. XIV Congresso Associazione Italiana Medicina Nucleare ed imaging molecolare, 11-14 Aprile 2019.
- Lodola L, Marengo M, Persico MG, Hodolič M, Cavenaghi G, Facoetti A, Aprile C. Targeting Neurotensin Receptor positive tumors: in vitro binding of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Neurotensin engineered fragment. XIV Congresso Associazione Italiana Medicina Nucleare ed imaging molecolare, 11-14 Aprile 2019.
- Salido I, Bezawy R, Ciocca M, Valvo F, Facoetti A, Gandellini P, Valdagni R and Zaffaroni N. Carbon ions and microRNAs: new insights into hadrontherapy biology in prostate cancer. ESTRO 2019 (Poster) 26 - 30 April 2019.
- Facoetti A, Aprile C, Cavagnini M, Ciocca M, Iannalfi A, Lodola L, Marengo M, Nano R, Pasi F, Persico MG, Valvo F, Orecchia R. Influence of L-Dopa pretreatment on cellular features in T98G cells. ESTRO 2019 (Poster) 26 - 30 April 2019.
- Brock J. Sishc, Liang-Hao Ding, Asaithamby Aroumougame, Benjamin Chen, Debabrata Saha, Angelica Facoetti, Mario Ciocca, Arnold Pompos, Anthony J. Davis, and Michael D. Story Enhancing  $^{12}\text{C}$  radiotherapy for head and neck cancer via biomarkers of radioresponse, targeted agents, and conditional vulnerabilities. PTCOG meeting in Manchester in June (oral presentation).
- A. Cicchetti, F. Ballarini, T. Rancati, M. Carrara, N. Zaffaroni, R. El Bezawy, M. Carante, A. Facoetti, M. Ciocca, R. Valdagni. Survival and radiation damage analysis of human skeletal muscle cells after photon/ion irradiation: Experimental data and Monte Carlo simulations. PTCOG meeting in Manchester in June (poster).

### **Attività 2020**

Nel corso del 2020 l'attività di ricerca di Radiobiologia continuerà le collaborazioni scientifiche in corso già nel 2019. Inoltre verrà caratterizzata la risposta alle particelle ad alto LET di linee cellulari particolarmente radio e chemioresistenti. In particolar modo, oltre a cellule di glioblastoma, si valuteranno cellule di melanoma mucoso. In questo ambito verranno anche condotti studi sperimentali *in vitro* per la valutazione del ruolo degli ioni Carbonio nell'induzione dell'effetto abscopale e/o nell'induzione di immunomodulazione.

Continuerà infine la collaborazione scientifica con i gruppi di ricerca esterna (INFN, UTSW, Università di Milano, GSI).

### **12.2 Progetti di Ricerca (Grants)**

In CNAO nell'anno in corso si sono conclusi due progetti e uno sta vivendo le sue fasi finali: in particolare, il progetto MEDICIS-PROMED, H2020-MSCA-ITN-2014, Grant agreement numero 642889, coordinato dal CERN, si è chiuso con il compimento della ricerca del giovane ricercatore (ESR), che ha sviluppato un tool GPU per ricalcoli di dose fisica e biologica sia per fasci di  $^{11}\text{C}$  che per protoni e  $^{12}\text{C}$ . A Gennaio 2020 l'ESR ha discusso la tesi di dottorato in Fisica, quale risultato del suo percorso di attività di ricerca e formazione in CNAO.

Il secondo progetto di International Training Network attivo in CNAO, Optimization of Medical Accelerators (OMA), H2020-MSCA-ITN-2015, Grant agreement numero 675265, coordinato dall'Università di Liverpool, si è concluso il 31 Gennaio 2020, con la discussione della tesi di dottorato in Ingegneria del giovane ricercatore che ha svolto con successo la sua attività di ricerca in CNAO nel gruppo dei Sistemi di Controllo.

A Marzo, al termine dei 18 mesi previsti di durata delle attività, è stata comunicata a Regione Lombardia, mediante la sottomissione della Relazione Finale di Progetto, la conclusione di OTERO, che ha coinvolto due organismi di Ricerca, CNAO e la sezione INFN di Milano, e due

piccole medie imprese lombarde (HiFuture ed Elesolutions). Il progetto si è concluso con la completa e soddisfacente realizzazione del sequenziatore, un dispositivo in grado di ridurre i tempi di erogazione del fascio adroterapico e della dose fisica, che ha una facile intercambiabilità con l'impianto esistente e permette di sviluppare ulteriormente l'acceleratore fornendo i meccanismi di ottimizzazione richiesti. La collaborazione con l'INFN all'interno di OTERO ha consentito di contribuire alla strumentazione a disposizione della linea di ricerca sperimentale al CNAO con un dispositivo (Dose Profiler) atto a misurare il profilo di dose rilasciata in un volume da irraggiare. Il Dose Profiler può essere ulteriormente ottimizzato dal punto di vista dell'ingegnerizzazione in vista di un possibile trasferimento tecnologico.

Nell'anno 2019 sono stati presentati 17 progetti di ricerca presso enti di finanziamento nazionali e internazionali, in collaborazione con istituti di ricerca, università e piccole medie imprese. Di questi, il progetto INSPIRIT, coordinato da CNAO e presentato a Marzo nell'ambito della Call "HUB Ricerca e Innovazione" all'interno del Programma Operativo Regionale di Regione Lombardia 2014-2020, è stato ammesso al finanziamento con decreto del 6 Ottobre 2019.

Il progetto INSPIRIT prevede l'implementazione della facility di irraggiamento di CNAO dotandola di una sorgente innovativa in grado di produrre nuove specie ioniche, come ossigeno, elio e litio, che verranno accelerati dal sincrotrone, indirizzati nella sala sperimentale e resi disponibili per attività sia di ricerca che clinica. Il progetto coinvolge un Organismo di Ricerca, INFN, con le Sezioni di Pavia e Catania, e la PMI HiFuture e si pone come obiettivo a lungo termine di dotare il territorio lombardo di un'adeguata struttura di ricerca. Questa rappresenterà un'unica opportunità europea per ricerca sperimentale e industriale in fisica nucleare, delle particelle, fisica atomica, del plasma e antimateria, radiation hardness per microelettronica, aerospazio e spettrometria, biologia e scienze biomediche.

Al contempo, nell'ambito del finanziamento ottenuto, verrà implementata l'infrastruttura dedicata alla ricerca (le facilities di laboratorio e di preparazione) al fine di adeguarla all'uso di un maggior numero di utenti. INSPIRIT amplierà la potenzialità di CNAO in campo di ricerca, con obiettivo a più lungo termine di introdurre nella pratica clinica nuove specie ioniche più efficaci per il trattamento dei tumori. La disponibilità di tali fasci permette la personalizzazione della terapia: un piano di trattamento che massimizzi l'efficacia terapeutica a seconda delle caratteristiche del tumore e del paziente stesso. Il contemporaneo utilizzo della macchina sia per i trattamenti adroterapici, sia per attività di ricerca clinica e industriale rappresenterà un notevole passo in avanti per il complesso di acceleratori di CNAO, che costituisce lo stato dell'arte nel suo settore e si configura come un significativo esempio di innovazione di servizio.

Da Gennaio a Novembre 2019 sono stati presentati 7 progetti Europei nell'ambito delle call di H2020, nella fattispecie un FETOPEN-01-2018-2020, due FETOPEN-02-2018-2020 e un H2020-MSCAITN-2019, in cui CNAO era partner. Il primo FETOPEN, dal titolo "COPERNICO" e coordinato dall'Università di Torino, non è stato approvato, ma il giudizio sostanzialmente positivo dei referee ha spinto i proponenti a ri-sottomettere il progetto, accogliendo le proposte di miglioramento suggerite. A Novembre è stato sottomesso un progetto H2020-INFRADEV-2019-3: Funding & Tenders, che ha come obiettivo il design innovativo di una facility per adroterapia nella Regione dei Balcani. CNAO è partner e al team della Ricerca è stato affidato il WP di design di un gantry per ioni Carbonio innovativo, compatto ed economico.

Il progetto ITN "TREASURE" sottomesso a Gennaio 2019, con coordinamento del CERN, è stato respinto, seppur con un giudizio complessivamente positivo. A fine 2019 il partenariato di TREASURE ha provveduto a una rielaborazione dei progetti di ricerca originariamente presentati e una nuova versione del progetto formativo internazionale incentrato sulla Regione dei Balcani è stato presentato a Gennaio 2020. A CNAO sono stati affidati due progetti formativi, uno di radiobiologia e uno di radiomica.

Nell'ambito dei progetti finanziati nazionali, CNAO è stato coinvolto come partner in 3 progetti AIRC, che non sono stati approvati.

Tra i vari progetti presentati, va menzionato il progetto IRIS, nell'ambito del finanziamento MAECI (Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale), che coinvolge CNAO e il NIRS (Chiba-Giappone) per un progetto il cui obiettivo principale è identificare un profilo di radiomica che predica le tossicità gravi radioindotte e la valutazione del tumore, in termini di controllo locale e sopravvivenza libera da metastasi a distanza, in pazienti con tumori radioresistenti sottoposti a CIRT.

Tra gli obiettivi strategici del 2020 permane l'interesse di CNAO ad applicare a bandi nazionali e internazionali, al fine di essere sempre all'avanguardia nell'ambito della ricerca tecnologica e clinica e al fine di accedere a fonti di finanziamento atte a promuovere i progetti di espansione del Centro.

Nella Tabella 17 seguente vengono elencati i progetti presentati nell'anno 2019, suddivisi per tipologia di finanziamento e con il dettaglio della durata della ricerca e del personale coinvolto.

**Tabella 17 –Progetti presentati nell'anno 2019.**

<b>STATUS PROGETTI</b>				
<b>Progetto</b>	<b>Titolo</b>	<b>Referente</b>	<b>Esito</b>	<b>Budget</b>
<b>H2020-MSCA-ITN-2019: Manjit Dosanjit (CERN)</b>	<i>Training Researchers for south-EASt eUrope with Enlight for the Future (TREASURE) 4 anni</i>	<i>M. Necchi, R. Orecchia</i>	Progetto sottomesso il 15 Gennaio 2019 <b>Progetto RESPINTO a Maggio 2019</b>	Budget CNAO: <b>€ 258.061,32 ESR qui in CNAO per 3 anni</b>
<b>H2020- FETOPEN-01-2018-2020: Roberto Cirio (UNIV. TORINO)</b>	<i>COUNTER for Particle Radiation In onCOlogy (COPERNICO) 3 anni</i>	<i>M. Ciocca, M. Donetti, R. Orecchia</i>	Progetto sottomesso il 24 Gennaio 2019 <b>Progetto RESPINTO a Giugno 2019</b>	Budget CNAO: <b>€ 185.000,00</b>
<b>H2020- ERC-2019-COG Simona Giordanengo (INFN Frascati)</b>	<i>Monitoring Advanced Treatments in particle RAdiotherapy (MATERA) 2 anni</i>	<i>M. Ciocca, M. Donetti</i>	Progetto sottomesso il 7 Febbraio 2019 <b>Progetto RESPINTO a Maggio 2019</b>	Budget CNAO: <b>€ 137.500,00</b>
<b>Progetto Human Frontier Science Program (Grecia, Giappone, UNIPV e CNAO)</b>	<i>Evolution leap: can the epitrascriptome of plant non-coding RNAs decipher tumor radioresistance? 3 anni</i>	<i>A. Facchetti</i>	Progetto sottomesso a Marzo 2019 <b>Progetto RESPINTO a Giugno 2019</b>	
<b>Progetto AIRC Anna Laurenzana (Università di Firenze)</b>	<i>Boosting the efficacy of magnetic hyperthermia and hadron therapy on pancreatic cancer by tuning macrophage polarization 3 anni</i>	<i>M. Ciocca, A. Facchetti</i>	Progetto sottomesso il 7 Marzo 2019 <b>Progetto RESPINTO a Dicembre 2019</b>	

STATUS PROGETTI				
Progetto	Titolo	Referente	Esito	Budget
<b>Progetto AIRC (MFAG)</b> <b>Elisa Fiorina (CNAO)</b>	<i>IVIPET: clinical validation of In-vivo treatment Verification Imaging in Particle Therapy</i> 3 + 2 anni	<i>E. Fiorina</i>	Progetto sottomesso il 2 Marzo 2019 <b>Progetto RESPINTO a Dicembre 2019</b>	
<b>Progetto AIRC (IG)</b> <b>G. Baroni (PoliMi)</b>	<i>A technical framework for combining multi-parametric imaging with advanced modelling in personalized radiotherapy</i>	<i>S. Ronchi, L. Preda, G. Viselner, E. Mastella</i>	Progetto sottomesso il 7 Marzo 2019 <b>Progetto RESPINTO a Dicembre 2019</b>	
<b>POR FESR 2014-2020: Call HUB Ricerca e Innovazione</b> <b>M. Necchi (CNAO)</b>	<i>Una facility INnovativa di irraggiamento con Sorgente per Ioni per Ricerca e studi di radiation hardness con applicazioni IndusTriali e cliniche (INSpIRIT)</i> 30 mesi	<i>Dip Tecnico e Ricerca + e amministrative e Regulatory Affairs</i>	Progetto sottomesso il 27 Marzo 2019 <b>Progetto APPROVATO il 6 Ottobre 2019</b>	<b>Budget Totale €9.916.695,00</b> <b>Di cui CNAO €7.337.760,00 (al 40%)</b>
<b>Fondazione Celeghin Dip. di Biologia e Biotecnologie “Lazzaro Spallanzani” (UNIPV)</b>	<i>Modulation of potassium and calcium channel handles cell migration in GBM: a new target for radio and chemotherapy?”</i> 24 mesi	<i>M. Ciocca, A. Facoetti, F. Carnevale</i>	Progetto sottomesso il 15 Settembre 2019	<b>Budget Totale €117.000,00</b> <b>Per CNAO: fascio + attività sperimentale.</b>
<b>H2020- FETOPEN-02-2018-2020: Roberto Cirio (UNIV. TORINO)</b>	<i>COUNTER for Particle Radiation In oncology (COPERNICO)</i> 3 anni	<i>M. Ciocca, M. Donetti, R. Orecchia</i>	Progetto sottomesso il 18 Settembre 2019	Budget CNAO: <b>€ 185.000,00</b>
<b>H2020- FETOPEN-02-2018-2020: Prof. Matteo Ceccarelli (UNIV. STUDI di CAGLIARI)</b>	<i>7Be for neutron capture radiation therapy: proof of principle</i> 3 anni	<i>A. Facoetti (come UNIPV con Altieri)</i>	Progetto sottomesso il 18 Settembre 2019	Attività scientifica
<b>INFN Sezioni di Pavia, Napoli, Catania, Roma1, Roma3, Legnaro, Milano, TIFPA (Prof. Cuttone)</b>	<i>Nuclear process-driven Enhancement of Proton Therapy UNRaVeled NEPTUNE</i>	<i>A. Facoetti, M. Ciocca</i>	Richiesta partecipazione CNAO al progetto a Settembre 2019 <b>Progetto APPROVATO</b>	Fascio + supporto ad attività sperimentale



STATUS PROGETTI				
Progetto	Titolo	Referente	Esito	Budget
<b>FISR Università di Pavia – Maria Grazia Bottone</b>	<i>An interdisciplinary approach for glioblastoma treatment: an in vitro and in vivo study for the identification of new therapeutic strategies GLITACH 3 anni</i>	<i>A. Facoetti</i>	Progetto sottomesso 11 Ottobre 2019 <b>Progetto RESPINTO a Dicembre 2019</b>	CNAO è subcontractor. Ore fascio (se approvato si farà gara europea)
<b>ERC Synergy Grant 2020 University of Pavia (UNIPV), Department of Biology and Biotechnology (Alma Balestrazzi)</b>	<i>Evolution Leap: Translation of the Epitrascriptome of Plant Non-Coding RNAs into Tumor Radioresistance Knowledge EVEREST 5 anni</i>	<i>A. Facoetti</i>	Progetto sottomesso il 5 Novembre 2019	Budget CNAO: <b>€ 920.000,00</b> , (500K€ di costo fascio ed un dottorando per il laboratorio)
<b>Progetti di Grande Rilevanza Italia – Argentina Università di Pavia-Silva Bortolussi</b>	<i>Dosimetria per la RAdioterapia con Gamma e adrONi DRAGON 3 anni</i>	<i>A. Facoetti, M. Ciocca, M. Ferrarini</i>	Progetto sottomesso il 3 Novembre 2019	Attività scientifica
<b>H2020-INFRADEV-2019-3</b>	<i>HEAVY ION THERAPY RESEARCH INFRASTRUCTURE HITRI 3 anni</i>	<i>S. Rossi, M. Necchi, M. Pullia</i>	Progetto sottomesso il 12 Novembre 2019	4 dottorandi in CNAO per 3 anni per lavorare sul gantry ioni C; budget a CNAO: <b>€ 208.040,00</b> ,
<b>MAECI (Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale) Grande Rilevanza Italia – Giappone L. Preda</b>	<i>Predictive Radiomic features for disease control in Carbon Ion radiation therapy treatmentS. (IRIS) 3 anni</i>	<i>L. Preda, S. Ronchi</i>	Progetto sottomesso a Novembre 2019	Collaborazione per attività scientifica e clinica con NIRS. Budget per CNAO: <b>€ 285.900,00</b> .

### **13 IMPEGNI FINANZIARI**

Nel corso dell'anno 2019, sono stati eseguiti e conclusi trattamenti per 501 pazienti.

Il valore dei ricavi generati dall'attività clinica è stato pari a 12,1 milioni di euro, di cui 262 migliaia di euro sono riferiti a pazienti solventi. La quota di produzione derivante da pazienti privati rimane marginale rispetto al servizio sanitario ed è per lo più riconducibile a pazienti stranieri che provengono da paesi non appartenenti alla Comunità Europea o non in regime di convenzionamento.

Oltre all'attività clinica, la Fondazione ha svolto nel corso dell'anno 2019 le attività connesse con il contratto di manutenzione quinquennale del Dose Delivery di EBG MedAustron, fornendo assistenza e pezzi di ricambio.

Il valore dei ricavi del 2019 derivanti da questa attività accessoria all'attività clinica e alla ricerca è stato pari a 365 mila euro.

Dal punto di vista operativo, con particolare riferimento all'entrata in vigore dei LEA, si è ancora in attesa della pubblicazione del nuovo tariffario della specialistica ambulatoriale, da cui dipende la loro piena messa in atto. Pertanto il regime di erogazione per le prestazioni di adroterapia destinate ai pazienti italiani è ancora di automatica copertura da parte del Servizio Sanitario per i soli pazienti lombardi e provenienti dall'Emilia Romagna, copertura invece con autorizzazione della Regione di provenienza (tramite ATS o Rete Oncologica Regionale specifica) per tutti gli altri.

Nel corso dell'anno la Fondazione ha sostenuto costi di gestione per 17,3 milioni di euro, così ripartiti: 373 migliaia di euro per materie prime sussidiarie di consumo e merci, 7,5 milioni di euro per servizi, 46 migliaia di euro per godimento beni di terzi, 6,9 milioni di euro per il personale, 1,9 milioni di euro di costi per ammortamenti. E' stato inoltre accantonato a fondo il valore di 541 mila euro per oneri di manutenzione già pianificate e non incrementative del valore dell'attivo immobilizzato a cui si riferiscono. A questi si aggiungono 1,7 milioni di euro per oneri finanziari e 196 migliaia di euro per imposte.

Come nello scorso esercizio, anche per la competenza dell'anno 2019 è stata riconfermata la FIT (Funzione di Innovazione Tecnologica) per un valore di 12,5 Milioni di euro. La concezione della FIT è legata alla volontà da parte del Ministero della Salute di non differenziare le tariffe tra ioni carbonio e protoni, ma di creare una tariffa unica indistinta e calmierata per l'adroterapia, e riconoscere a CNAO una contribuzione integrativa per la remunerazione della complessità e dell'innovazione dei trattamenti qui effettuati, in particolare degli ioni carbonio, nel quadro degli obiettivi legati all'implementazione dei nuovi livelli essenziali di assistenza. La Funzione di Innovazione Tecnologica 2019 ha trovato attuazione nell'art.38 comma 1 novies del Dlgs 34/2019 (Decreto Crescita).

L'incasso per tale contributo è previsto avvenire nel corso dell'anno 2020.

La FIT dell'anno 2019, come avvenuto nel 2018, contribuisce a colmare il disavanzo di esercizio per un importo pari a 5,8 milioni di euro.

In aggiunta alla Funzione di Innovazione Tecnologica, e "...al fine di consentire la prosecuzione delle attività di ricerca, di assistenza e di cura dei malati oncologici, mediante l'erogazione della terapia innovativa salvavita denominata «adroterapia»", l'art.1 comma 559 della legge di Bilancio 2019 autorizza un contributo pari a 5 Milioni di Euro per l'anno 2019 e a 10 Milioni di Euro per ciascuno degli anni 2020 e 2021 a valere sulle risorse di cui al comma 555 (edilizia sanitaria). Per la concessione di tale contributo è espressamente previsto che il CNAO debba presentare al Ministero della Salute, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, il piano degli investimenti in conto capitale da effettuare per il perseguimento degli scopi istituzionali del Centro e alla fine di ogni anno il rendiconto del processo di avanzamento progettuale. L'erogazione dei contributi avviene in base allo stato di avanzamento dei lavori".

Nel mese di febbraio 2019 è stato presentato al Ministero il documento intitolato “Il nuovo progetto di ricerca assistenza e cura” che prevede la realizzazione di una sala aggiuntiva per protonterapia, equipaggiata con un sistema “Gantry” per protoni, con conseguente ampliamento dell’edificio per ospitare la nuova tecnologia.

Nel mese di maggio la documentazione è stata nuovamente sottomessa per mancanza di riscontro al primo invio.

Nel mese di giugno il Comitato tecnico Sanitario del Dipartimento Ricerca del Ministero della Salute ha invitato la Fondazione ad un’audizione a seguito della quale nel mese di Luglio ha espresso un giudizio positivo rispetto all’articolazione e al contenuto del piano per quanto attiene alla ricerca sanitaria.

Nel mese di agosto la Direzione Generale della programmazione Sanitaria del Ministero della Salute con nota protocollo 23940 ha chiesto al Ministero dell’Economia e delle Finanze di esprimere l’assenso tecnico finanziario al piano degli investimenti presentato. Il Ministero dell’Economia e delle Finanze, con nota protocollo 17752 del 1° ottobre 2019, acquisite le valutazioni del Dipartimento della Ragioneria dello Stato, ha espresso parere positivo.

Secondo le indicazioni ricevute dal Ministero della Salute nei mesi seguenti si è proceduto ad inserire il Progetto nel portale dell’Osservatorio degli Investimenti Pubblici in Sanità. In data 24 Febbraio 2020 il Ministero della Salute ha emesso il Decreto di Ammissione al Finanziamento per l’importo totale di 25 Milioni di Euro, che ha consentito alla Fondazione di effettuare la richiesta del primo Stato Avanzamento lavori, pari a 5 Milioni, liquidato il giorno 12 marzo 2020.

Relativamente al progetto di espansione e cura nel corso dell’anno 2019 sono state indette le gare d’appalto europee per la progettazione definitiva, esecutiva e direzione lavori dell’ampliamento edificio, per l’acquisizione della tecnologia per il Gantry per protoni e per la validazione del progetto definitivo. Le operazioni di selezione delle ditte delle prime due procedure si sono svolte nel mese di ottobre 2019 e ad inizio dicembre 2019 è stato possibile firmare il contratto d’appalto con lo Studio Calvi di Pavia per la parte di progettazione edilizia e con la ditta HITACHI per la fornitura e manutenzione della tecnologia.

Nel mese di ottobre 2019 Regione Lombardia, nell’ambito della Call Hub Ricerca e Innovazione ha emesso un decreto di ammissione al finanziamento per il progetto presentato da CNAO denominato INSPIRIT che verrà condotto in partenariato con una PMI lombarda e l’Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Il progetto consiste nella realizzazione di una sorgente di ioni, in upgrades di macchina necessari all’attività sperimentale che verrà generata dalla presenza della nuova sorgente e all’installazione di un laboratorio completo di radiobiologia destinato agli esperimenti conseguenti.

Nel 2019 l’operatività è stata condizionata come negli esercizi precedenti dalla mancata completa operatività dei LEA, dalle difficoltà nel reclutamento dei pazienti, e dal mix di situazioni cliniche caratterizzate da un’alta percentuale di pazienti complessi.

Sul fronte dell’operatività è stata avviata una convenzione con l’Istituto Tumori per la partecipazione dei medici specialisti CNAO alla discussione di pazienti con patologie suscettibili di trattamento con adroterapia. Questa collaborazione facilita il reclutamento di pazienti pre-selezionati da oncologi e radioterapisti di riferimento che, valutando le caratteristiche specifiche del singolo caso, possono già individuare pazienti che con alta probabilità possono trovare risposta positiva alla prima valutazione di eleggibilità al trattamento.

La situazione patrimoniale di fine esercizio risulta così costituita:

		2019	2018
<b>Stato patrimoniale attivo</b>	A) Crediti verso soci per versamenti ancora dovuti	-	-
	B) Immobilizzazioni	46.629.731	47.292.902
	C) Attivo circolante	52.234.773	44.326.353
	D. Ratei e risconti	191.747	195.594

<b>Stato patrimoniale attivo Totale</b>		<b>99.056.251</b>	<b>91.814.849</b>
<b>Stato patrimoniale passivo</b>	A) Patrimonio netto	- 623.591	- 523.820
	B) Fondi per rischi e oneri	- 24.057.928	- 26.385.760
	C) Trattamento di fine rapporto di lavoro subordinato	- 2.122.245	- 1.877.568
	D) Debiti	- 51.240.166	- 48.514.195
	E) Ratei e risconti passivi	- 21.012.321	- 14.513.506
<b>Stato patrimoniale passivo Totale</b>		<b>- 99.056.251</b>	<b>- 91.814.849</b>

Come dettagliato nella Nota Integrativa allegata al presente bilancio d'esercizio, nell'attivo circolante è registrato il credito verso il Ministero della Salute per 12,5 milioni di euro, relativo alla Funzione Innovazione Tecnologica 2019 da liquidarsi nell'anno 2020, il contributo in conto impianti ex art.1 comma 559 Legge finanziaria 145/2018 per 25 Milioni di Euro e il credito relativo al contributo di Regione Lombardia per il progetto Inspirit per 2.9 Milioni di Euro.

I crediti verso clienti (qui compreso il saldo contrattuale 2019 con ATS Pavia e le fatture dirette emesse verso le singole ATS) sono stati decurtati dell'importo di 112 migliaia di euro per effetto della svalutazione di alcune posizioni ritenute irrecuperabili e dalla differenza tra quanto Regione Piemonte ha momentaneamente autorizzato le proprie ASL a pagare e quanto fatturato dalla Fondazione.

La voce "Debiti" del passivo risulta invece costituita da 39 milioni di debiti verso le banche, interamente rappresentati dal capitale oggetto dei mutui contratti per la realizzazione del Centro. Al 31 dicembre 2019, 2,9 milioni di euro risultavano esigibili entro l'esercizio successivo, e 36 milioni di euro oltre l'esercizio successivo. A seguito dell'emergenza legata all'epidemia Coronavirus, nel mese di marzo la Fondazione ha chiesto agli Istituti di Credito di poter beneficiare della moratoria prevista dal Decreto Cura Italia o da ABI e adottata dagli Istituti di Credito, al fine di ottenere la sospensione delle rate, per capitale e interessi, in scadenza fino al 30 Settembre 2020. Le richieste sono state accolte da entrambi gli istituti di credito. La quota di debito esigibile entro l'esercizio successivo risulta quindi pari a 1.9 Milioni di euro e quella esigibile oltre l'esercizio sale a 38 Milioni di euro.

I debiti verso fornitori sono pari a 11 milioni di euro, con un incremento di 5 milioni rispetto al saldo dell'esercizio precedente, dovuto alla fattura d'acconto della ditta HITACHI per la fornitura del Gantry per protonterapia, pari a 5 Milioni complessivi, emessa alla sottoscrizione del contratto nel mese di Dicembre 2019. La voce risconti passivi include l'importo di 20,6 milioni di euro relativo alla quota parte di FIT che sarà utilizzata per la realizzazione delle attività connesse all'implementazione dei nuovi livelli essenziali di assistenza negli esercizi futuri.

### **Evoluzione prevedibile della gestione e fabbisogno finanziario esercizio 2020**

Per l'anno 2020 la Fondazione ha previsto un budget di 560 pazienti. Il primo trimestre dell'anno ha confermato il trend di pazienti dello scorso esercizio. Dalla metà del mese di febbraio l'emergenza COVID non ha interrotto i trattamenti in corso di adroterapia, in quanto terapia oncologica non differibile. Ha avuto effetto invece sulle attività di controllo per le quali, ove compatibile con la singola situazione clinica, si sono invitati i pazienti ad effettuare l'imaging presso il proprio domicilio e a far pervenire i referti in CNAO per l'analisi. Per quanto riguarda il reclutamento dei pazienti, nei mesi di emergenza COVID si è registrato un rallentamento delle attività del servizio medico. Nonostante questo il mese di aprile e il mese di maggio prevedono una chiusura che si attesta a 52 pazienti trattati, in linea con le previsioni di budget.

Permangono le incertezze già presenti al termine dello scorso anno relative ai LEA, alla definizione delle tariffe, alla difficoltà a reclutare nuovi pazienti e alla quota di ritrattamenti, associati quindi a una generale complicazione della situazione clinica del paziente.

I ricavi attesi per i 560 pazienti sono stati stimati in 12,4 milioni di euro, calcolati con le seguenti assunzioni di base: quota pazienti solventi 1% (incidenza storica rilevata: 1%), entrata in vigore delle nuove Tariffe SSN ribassate a partire da luglio 2020 con l'ipotesi di 25% di pazienti non rimborsati in quanto facenti parte di protocolli ancora non inclusi nell'allegato D del Decreto Lea 2017.

Per contro sono previsti 17,4 milioni di euro di costi operativi, 1,7 milioni di euro di oneri finanziari, 2,2 milioni di euro di ammortamenti e 213 migliaia di euro di imposte. A questi si aggiungono altri 1,3 milioni di euro di costi legati alla dotazione di upgrade degli attuali sistemi, quali manutenzioni migliorative, 7 milioni di investimenti legati al Progetto di espansione del Centro e 800 migliaia di euro legati al progetto Inspirit.

Il fabbisogno di liquidità della Fondazione per l'anno 2020 si compone quindi:

- di un fabbisogno per pagamenti di costi derivanti da budget 2020 pari a circa 18,9 milioni di euro, oltre ad oneri finanziari per 600 mila euro (dopo richiesta moratoria COVID) e 11,5 milioni di debiti derivanti da bilancio 2019;
- di un fabbisogno nell'anno per rimborso del capitale del mutuo contratto per la realizzazione del Centro per 1 milione di euro (dopo richiesta moratoria per COVID);
- di un fabbisogno per pagamento di investimenti previsti per l'anno 2020 pari a 7 milioni di Euro per il progetto di espansione e 800 migliaia di euro per il progetto Inspirit.

A fronte quindi di un fabbisogno totale pari a 39,8 milioni di euro, la Fondazione nell'anno si avvale:

- dell'incasso derivante dall'attività clinica e commerciale dell'anno 2020 pari a 9,8 milioni di euro;
- dell'incasso della Funzione di Innovazione tecnologica di competenza dell'anno 2019 pari a 12,5 milioni di euro;
- della liquidità residua di fine 2019 pari a 8,3 milioni di euro;
- dell'incasso prudentemente stimato dei crediti da bilancio 2019 pari a 3 milioni di euro;
- dell'incasso della prima tranches del contributo ex lege 145/2018 art.1 comma 559 pari a 5 milioni di euro;
- dell'anticipazione prevista contrattualmente e richiesta a regione Lombardia per il progetto Inspirit pari al 40% del finanziato totale pari a 1.2 milioni di euro

per un totale di 39,5 milioni di euro, con un saldo di liquidità sostanzialmente in pareggio.

Si riconfermano anche per il 2020 le azioni per assicurare sostegno all'operatività anche nel medio lungo periodo, quali:

- convenzioni con IRCCS a supporto del reclutamento dei pazienti e dell'attività clinica in generale; partecipazioni a riunioni collegiali di altri istituti per diffondere la conoscenza dell'adroterapia tra gli oncologi e i radioterapisti;
- sviluppo di nuovi protocolli clinici;
- prosecuzione dell'azione di sviluppo intrapresa per la realizzazione della sala con Gantry per protonterapia;
- individuazione di opportunità progettuali in ambito Europeo e in partenariato con gli altri centri di adroterapia, in particolare con quelli che hanno la possibilità di trattare i pazienti con gli ioni carbonio;

- avvio e prosecuzione delle attività del progetto Inspirit che consentono nel medio periodo un'ottimizzazione della funzionalità della macchina acceleratrice e la possibilità di proseguire con la ricerca potendo utilizzare nuove specie di ioni.

Le attività di comunicazione nell'anno 2020 saranno volte in particolare al target degli oncologi, radioterapisti, medici di base e specialisti (es otorini, oculisti, ortopedici), oltre ad azioni specifiche verso le associazioni di pazienti.

Sul fronte finanziario:

- un emendamento al decreto milleproroghe (D. Lgs 162/2019 31/12/2019 5-ter convertito con L.n. 8 del 28 Febbraio 2020) ha previsto anche per la competenza dell'anno 2020, l'assegnazione di risorse per i medesimi obiettivi richiamati all'articolo 38 comma 1 novies del decreto legge 30 Aprile 2019, n. 34. Ciò conferma l'attenzione del Ministero della Salute agli specifici obiettivi di ricerca e cura associati ai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza, di cui fa parte l'adroterapia;
- sono sempre in corso azioni per mantenere il sostegno delle banche mediante il mantenimento delle linee di credito di cassa;
- è stato recuperato il contatto con BEI per potenziali sviluppi in ambito di ricerca ulteriori rispetto al progetto presentato al Ministero della Salute.

Pertanto la Fondazione, in considerazione del rinnovo per l'anno 2019 della Funzione di Innovazione Tecnologica, unita alla volontà del Ministero della Salute di darne continuità anche per la competenza dell'anno 2020, ai risultati clinici positivi sui pazienti trattati, ai finanziamenti deliberati da Ministero della Salute e Regione Lombardia su progetti specifici di ricerca, ritiene di poter redigere il bilancio 2019 nella prospettiva della continuità aziendale

#### ***14 EVENTI RILEVANTI ACCADUTI DOPO LA FINE DELL'ESERCIZIO***

- Nel mese di febbraio 2020 con la L 8/2020 di conversione del Dlgs 162/2019 "Milleproroghe" viene esteso anche per l'anno 2020 l'assegnazione delle risorse destinate agli specifici obiettivi del piano sanitario nazionale indicati all'articolo 38 comma 1 novies della Legge 58/2019 (FIT);
- Nel mese di marzo 2020 è stata incassata la quota di Euro 5 milioni relativo al Contributo ex art.1 Comma 559 Legge 145/2018;
- Nel mese di marzo 2020 a seguito dell'emergenza COVID Fondazione CNAO ha richiesto agli istituti bancari la possibilità di utilizzare una moratoria con sospensione delle rate in scadenza dei mutui in essere fino al 30 settembre, per un importo pari a 1,9 Milioni di euro di capitale e 1,1 Milioni di euro per interessi;
- Nel mese di aprile è stato pubblicato l'elenco dei beneficiari del 5 per mille 2018 dove CNAO risulta destinatario di donazioni pari ad euro 128.841,77;
- Nel mese di aprile 2020 Regione Lombardia ha erogato il contributo finale a saldo del progetto Otero pari ad euro 177.563,98.

#### ***15 RISCHI***

La Fondazione non risulta soggetta ad alcun rischio derivante da cambi valuta, non svolgendo alcuna attività in valuta estera e analogamente non risulta soggetta a significativi rischi di credito, seppur caratterizzata da una significativa concentrazione del credito verso un unico cliente (ATS di Pavia). Le posizioni verso le singole ATS a cui fanno capo pazienti assistiti di provenienza Extra Regione Lombardia sono valutate puntualmente e risultano esigibili e recuperabili secondo le

normali procedure. Per quanto riguarda i rischi riguardanti le tematiche della liquidità, si rimanda a quanto evidenziato nel paragrafo Impegni Finanziari.

#### ***16 SEDI SECONDARIE DELLA FONDAZIONE***

Non vi sono sedi secondarie della Fondazione.

#### ***17 ALTRE INFORMAZIONI***

Si segnala che il bilancio, ai sensi dell'articolo 6 dello Statuto, è stato assoggettato a revisione contabile volontaria da parte della Società di revisione KPMG S.p.A.

Pavia, 23 aprile 2020

Il Direttore Generale