



Ing. Giancarlo Salomone

Studio di fattibilità di un Centro Regionale di Protonterapia, da realizzarsi nell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

In adempimento della
Deliberazione della Giunta Regionale 20 marzo 2018, n. 428.





Ing. Giancarlo Salomone

Studio di fattibilità di un Centro Regionale di Protonterapia, da realizzarsi nell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

In adempimento della

Deliberazione della Giunta Regionale 20 marzo 2018, n. 428, "DPCM 12/1/2017. Nuovi livelli di assistenza. Istituzione del Centro Regionale di Protonterapia. Affidamento all'IRCCS Giovanni Paolo II di Bari dello studio di fattibilità.

indice

1.	Premesse.....	5
1.1.	Inquadramento della esigenza.....	5
2.	Generalità sulla protonterapia	5
2.1.	Differenza tra protonterapia e radioterapia	5
2.2.	Campi di applicazione	7
2.2.1.	Studi pubblicati	8
2.2.2.	Studi in corso.....	13
3.	Elementi di base per la progettazione di un nuovo centro per la Protonterapia presso l'IRCCS Oncologico. 14	
3.1.	Generalità	14
3.2.	Strumenti amministrativi per la indizione di una gara.....	14
3.2.1.	Possibilità di affidare alle Ditte la progettazione esecutiva.	14
3.2.2.	Fasi preliminari alla gara: opportunità del ricorso alla consultazione preliminare di mercato... 15	
3.2.3.	Strumenti amministrativi che consentirebbero la realizzazione dell'opera anche in caso di insufficienza del finanziamento iniziale.	16
3.3.	Requisiti tecnologici del nuovo Centro.	17
3.3.1.	Numero di sale di trattamento.....	17
3.3.2.	Funzioni da implementare nel Centro.....	18
3.3.3.	Tipologie di impianti possibili.....	19



3.3.4.	Ulteriori elementi tecnologici	21
3.3.4.1.	Definizione delle tecnologie	21
3.3.4.2.	Attrezzature per la simulazione	21
3.3.4.3.	Risonanza magnetica	22
3.3.4.4.	Piani di trattamento.....	22
3.3.4.5.	Radioprotezione.....	24
3.3.4.6.	IMPT.....	24
3.3.4.7.	IGPT.....	25
4.	Ipotesi di definizione del nuovo edificio per Protonterapia	26
4.1.	Dati urbanistici	26
4.2.	Descrizione del lotto di intervento	27
4.3.	Posizione dei sottoservizi.....	29
4.4.	Correlazione tra il nuovo Centro e la attuale Radioterapia.	29
4.5.	Ipotesi di Layout del nuovo Centro di Protonterapia.....	31
5.	Ipotesi di fattibilità economica	37
5.1.	Fabbisogno di prestazioni di protonterapia nella Regione Puglia.....	37
5.2.	Valore del DRG per attività di protonterapia utilizzato nel presente studio di fattibilità.....	37
5.3.	Valutazione del fabbisogno in termini di personale.	39
5.4.	Valutazione dell’investimento iniziale.	42
6.	Conclusioni.....	44
	Allegato 1 – Centri di Protonterapia nel mondo	45
Allegato 2	Rassegna di alcune realizzazioni.....	48

*(*allegato n. 2 non pubblicato in allegato alla DGR di presa d'atto del presente documento)*



Indice delle illustrazioni

Figura 1 – distribuzione di dose in radioterapia tradizionale e protonterapia.....	5
Figura 2 - Picco di Bragg	6
Figura 3 – numero di pazienti trattati in impianti multisala.....	18
Figura 4 – diagramma a blocchi delle funzioni da implementare	18
Figura 5 – Esempio di impianto	20
Figura 6 – Magneti superconduttori di diversi fornitori	21
Figura 7 – l'IRCCS rispetto alle principali vie di comunicazione cittadine	27
Figura 8 – IRCCS Oncologico	27
Figura 9 – edifici presenti nel lotto di intervento	28
Figura 10 – posizione dei sottoservizi.....	29
Figura 11 – attuale posizione dei bunkers (piano interrato), della zona simulazione e della diagnostica (piano seminterrato).....	30
Figura 12 – Stato attuale del lotto di intervento	31
Figura 13 – spostamento di un asse viario interno	32
Figura 14 – ipotesi di allocazione del building.....	33
Figura 15 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano terra.....	34
Figura 16 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano primo	35
Figura 17 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano interrato	36



1. Premesse

1.1. Inquadramento della esigenza.

Il presente documento costituisce lo studio di fattibilità del progetto "Nuovi livelli di assistenza. Istituzione del Centro Regionale di Protonterapia", affidato all'IRCCS Giovanni Paolo II con deliberazione della Giunta Regionale 20 marzo 2018, n. 428.

Tale Deliberazione, in particolare, richiede la elaborazione di *"un approfondimento tecnico-economico per confermare la fattibilità dell'opera, definire le risorse necessarie ed individuare la copertura finanziaria da rinvenirsi nei fondi comunitari (POR Puglia 2014-2020 Azione 9.12) e/o Patto per la Puglia (FSC 2014/2020)"*.

In particolare, il presente documento affronterà gli argomenti di competenza dell'IRCCS Oncologico (fattibilità dell'opera e relative ipotesi di costo), in modo da consentire, di concerto con i competenti uffici regionali, di procedere successivamente alla individuazione della copertura finanziaria.

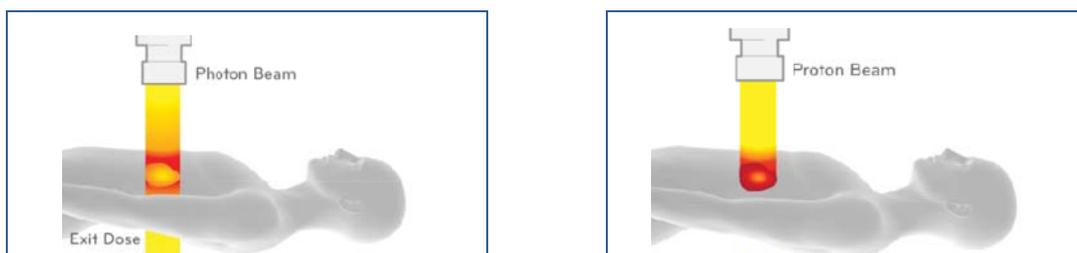
2. Generalità sulla protonterapia

2.1. Differenza tra protonterapia e radioterapia.

La protonterapia, o *radioterapia con protoni*, è un radioterapia di alta qualità, effettuata con protoni, invece che con raggi gamma, come avviene in quella tradizionale. A differenza dei raggi gamma (o raggi X o fotoni, come talora vengono impropriamente chiamati), che rilasciano la loro energia attraversando tutto il corpo umano e quindi non solo nella parte tumorale, i protoni, che sono particelle pesanti, cedono la maggior parte dell'energia al termine del loro percorso all'interno del corpo. Così, dosando la loro energia e quindi la profondità di penetrazione nel corpo, la maggior parte della dose è impartita al tumore, mentre nessuna dose è impartita agli organi ancora più profondi, e una minima dose è impartita agli organi più superficiali. Quindi è una radioterapia che risparmia molto di più, di quella convenzionale, gli organi sani, a parità di effetto sulla massa tumorale.

Grazie alle proprietà fisiche dei protoni, la protonterapia permette, rispetto alla radioterapia convenzionale con fotoni, di rilasciare la dose con estrema precisione sul tessuto tumorale e, conseguentemente, di irradiare il tumore con dose più elevata, riducendo l'esposizione e quindi i danni radio indotti sui tessuti normali.

Figura 1 – distribuzione di dose in radioterapia tradizionale e protonterapia





Tali caratteristiche determinano, nel lungo periodo, una più elevata percentuale di esiti positivi per i pazienti.

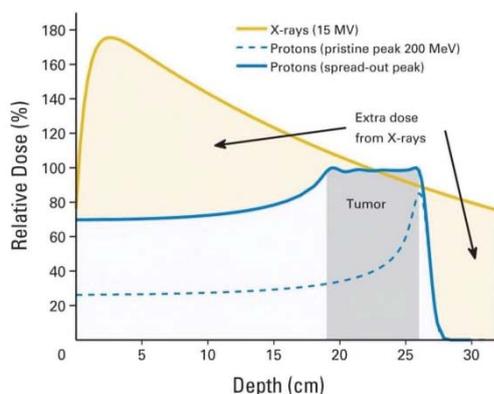
Esattamente come nella radioterapia convenzionale il dosaggio è stabilito dal medico radioterapista, e le modalità di irradiazione sono calcolate da uno staff di fisici definendo il piano di trattamento per ciascun paziente. Il dosaggio viene anche verificato sperimentalmente mediante misure di dose prevista e impartita. Gli effetti collaterali, come spiegato, sono inferiori a quelli della radioterapia convenzionale, perché la terapia è maggiormente conforme alla zona tumorale e risparmia molti tessuti sani.

Purtroppo la protonterapia è più costosa della radioterapia convenzionale poiché i protoni sono più difficili da accelerare degli elettroni su cui si basa la radioterapia convenzionale. Ciò comporta che:

- gli impianti sono strutturalmente più grandi e complessi; hanno maggiori costi di investimento e l'ammortamento è lungo;
- la complessità degli impianti comporta un maggiore onere di manutenzione (sia in termine di manutenzione ordinaria che straordinaria).
- Il costo ordinario per la energia elettrica è maggiore.

Quindi riassumendo, la protonterapia è una tecnica oncologica radioterapica di precisione che consente di effettuare trattamenti più efficaci e meno tossici sui tumori complessi che ad oggi non si possono trattare

Nella protonterapia i protoni, particelle molto più pesanti dei fotoni, vengono accelerati tramite un'apparecchiatura chiamata Ciclotrone, fino ad una velocità pari a circa metà della velocità della luce. Quindi vengono concentrati in fasci, trasportati e rilasciati con estrema precisione sulla sede del tumore da una testata isocentrica rotante (chiamato Gantry). L'accelerazione dota i protoni di un'energia che raggiunge i 230 MeV (Mega Electron Volts), rispetto ai 30 MeV della fotonterapia, e che permette di colpire dall'esterno i tessuti tumorali che si trovano fino a 30 cm di profondità all'interno del corpo.



L'energia viene rilasciata a una particolare profondità del tessuto, in corrispondenza del cosiddetto Picco di Bragg.

Il picco di Bragg è la curva che si ottiene disegnando l'energia persa da una particella che penetra nella materia in funzione della profondità che essa raggiunge man mano che avanza. La forma di "picco" dei protoni mostra che queste particelle rilasciano la maggior parte della sua energia alla fine del percorso e questa importante caratteristica è sfruttata in medicina per curare i tumori senza operare, utilizzando le particelle come delle "bombe di profondità".

Figura 2 - Picco di Bragg

Gli operatori sanitari cambiando l'energia dei protoni ottengono il controllo del fascio di protoni, che così rilascia la dose tumoricida solo negli ultimi millimetri del suo tragitto, quindi esattamente sul bersaglio.

L'irradiazione misurata in Gray, pur definendo la quantità di energia assorbita per unità di massa tissutale, non tiene conto della differenza di efficacia biologica nei diversi tipi di tessuto.

A tal fine si ricorre al concetto di Efficacia Biologica Relativa, Relative Biologic Effectiveness (RBE). La RBE dei protoni è compresa tra 1,08 e 1,15. Questo valore viene utilizzato per convertire le



dosi di raggi X in dose di protoni che vengono prescritte in Gray Equivalenti di Co-60, Cobalt Gray Equivalent (CGE).

Tuttavia nella parte finale del picco di Bragg vi è un aumento della RBE che è stato stimato raggiungere valori fino a 2,5.

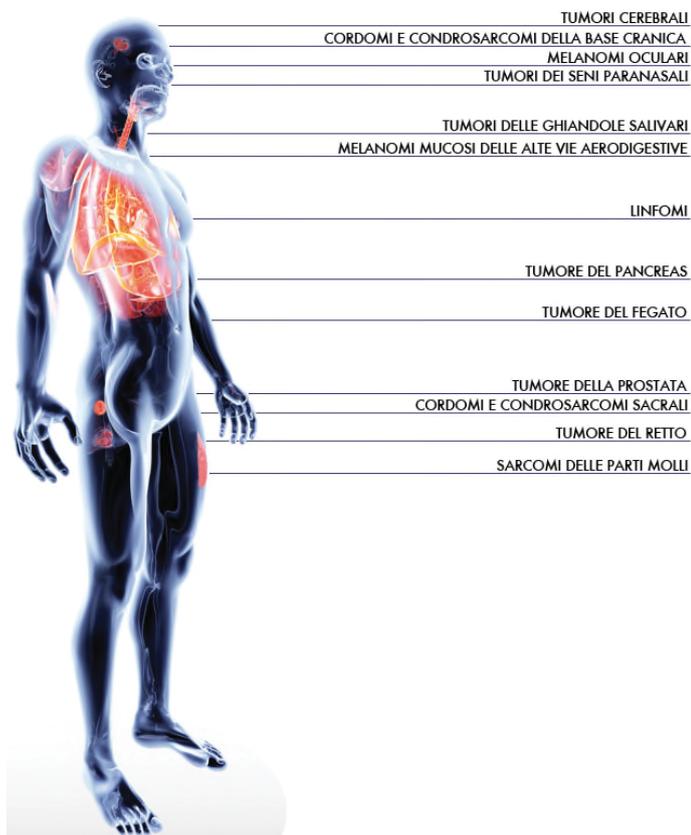
Strettamente correlato alla RBE è il concetto di Trasferimento Lineare di Energia, Linear Energy Transfer (LET), con il quale si definisce l'energia persa per unità di lunghezza da una particella che viaggia lungo il percorso e per quanto riguarda i protoni essi tendono a comportarsi come i raggi X sino a che non arrivino verso la fine del loro percorso. Infatti, in un fascio di protoni di alta energia la dose depositata in corrispondenza del picco di Bragg è più di quattro volte la dose all'ingresso del fascio.

Le dosi di radiazioni necessarie a dare un determinato effetto in condizioni di anossia rispetto a quelle necessarie in condizioni ottimali di ossigenazione vengono confrontate come loro rapporto in termini di Oxygen Enhancement Ratio (OER). Per i protoni non vi è differenza sotto questo aspetto in confronto ai raggi X.

Si ribadisce quindi che i vantaggi dei protoni rispetto ai raggi X sono dovuti soprattutto alle loro proprietà fisiche.

2.2. Campi di applicazione

In teoria la terapia con i raggi protonici può essere utilizzata per tutti i casi in cui attualmente si utilizza la radioterapia convenzionale. Risulta particolarmente efficace contro i tumori vicini a organi vitali, come quelli, a geometria complessa, del distretto testa-collo; vicino al cervello o alla spina dorsale; nei casi di tumori cosiddetti radio-indotti, cioè tumori sorti in pazienti precedentemente trattati con radioterapia convenzionale; tutti i tumori che sviluppano radioresistenza, cioè che non rispondono alla radioterapia; e, soprattutto, contro tutti i tumori solidi pediatrici. La ridotta tossicità, beneficio fondamentale per gli organismi in crescita che con la radioterapia convenzionale troppo spesso, sopravvissuti alla patologia oncologica, vedono nei bambini compromessa per sempre la qualità della vita.



La Protonterapia è in continua evoluzione a livello clinico, sia come numero di trattamenti che come tipologia. Le esperienze già maturate permettono già di tracciare una linea di demarcazione in cui risultano evidenti i vantaggi in termini di dose al tumore e di riduzione della tossicità agli organi sani.

Inoltre numerosi studi controllati in itinere, con documentazione osservazionale prospettica su vasta scala ed in certi casi attraverso studi randomizzati, implementerà quanto si sta facendo e si farà nei prossimi anni nel campo della terapia con protoni: esiste già oggi una vasta documentazione in letteratura che sostiene quanto fatto clinicamente in circa 150.000 pazienti sinora trattati con protoni.



2.2.1. Studi pubblicati

Di seguito, come esempi rappresentativi, sono citate alcune pubblicazioni, suddivise per i vari distretti. Da tale sintesi emerge come la radioterapia con protoni sia in grado di ottimizzare la distribuzione di dose al volume bersaglio (per quanto in modo variabile per sede e dimensioni), e di ottenere il massimo risparmio dei tessuti sani.

CORDOMI

(Habrand JL. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):672-675).

Orsay 2008. Studio retrospettivo su 30 pazienti pediatrici con estensione al canale cervicale. Dose media totale 68.4 CGE. Risultati: a 5 anni controllo locale nel cordoma 21/26 (81%), 3/3 (100%) nel condrosarcoma.

Sopravvivenza libera da progressione a 5 anni nel cordoma 77% e 100% nel condrosarcoma.

Tossicità: auditiva grado 3 in 1 paziente, insufficienza pituitarica grado 2 in 7 pazienti.

Conclusioni: buona tolleranza, eccellente controllo locale.

MEDULLOBLASTOMA

Yuh GE. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beam to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 2004; 10(6):386-390.

Loma Linda 2004. Studio retrospettivo 3 pazienti trattati con irradiazione craniospinale a dosi di 36 CGE e 18 CGE di Boost alla fossa cranica posteriore.

Risultati: dose sostanzialmente ridotta alla coclea e ai corpi vertebrali; assenza di dose in uscita al torace, addome e pelvi. Tossicità: modesti effetti acuti.

Conclusioni: riduzione molto soddisfacente dell'irradiazione ai tessuti normali.

CRANIOFARINGIOMA

Winkfield KM. Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):716-21. Harvard 2009

Studio retrospettivo in 17 pazienti pediatrici.

Risultati: Crescita nel 24% dei casi oltre i margini originali dei campi.

Conclusioni: Imaging di routine è indispensabile durante il trattamento.

Luu QT. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J* 2006;12(2):155-159. Loma Linda 2006.

Studio retrospettivo in 16 pazienti con dosi di 50,4 – 59,4 CGE. Risultati: Controllo locale in 14/15 pazienti (93%). Sopravvivenza globale 12/15 (80%).

Tossicità: panipopituitarismo

Conclusioni: La terapia protonica frazionata è efficace nel craniofaringioma.

RETINOBLASTOMA

Lee CT. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):362-372. MD Anderson 2005.

Studio includente 3 pazienti con retinoblastoma.



Risultati: miglior copertura con i protoni insieme al maggior risparmio delle ossa orbitare (dosi superiori a 5 Gy: 10% protoni, 25% elettroni, 41% campo 3D laterale, 51% campo anterolaterale con blocco sul cristallino, 69% IMRT.

Conclusioni: Superiorità dei protoni sia nella copertura del bersaglio sia nel risparmio delle strutture normali.

Krengli M. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(2):583-593. Harvard 2005.

Studio di pianificazione su retinoblastoma a differente sede di localizzazione, posizione dell'occhio, disposizione dei fasci.

Conclusioni: Copertura omogenea del target, reale risparmio del cristallino. Minimizzazione delle dosi alle strutture orbitare in base alla sede di localizzazione del tumore.

NEURINOMA ACUSTICO

A. Weber DC. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity. Neurosurgery 2003;53(3):577-586. Harvard 2003.

Studio retrospettivo su 88 pazienti con radiochirurgia stereotassica con protoni.

Risultati: Controllo locale a 5 anni 94%, riduzione visibile all'immagine nel 95%.

Tossicità: 33% di conservazione di udito utile. Normale funzione facciale nel 91% e trigeminale nell'89% a 5 anni.

Conclusioni: la radiochirurgia stereotassica con protoni è efficace, con riduzione della dose prescritta associata a diminuzione della neuropatia facciale.

Bush DA. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. Neurosurgery 2002;50(2):270-273. Loma Linda 2002.

Studio retrospettivo in 30 pazienti con follow up di circa 3 anni. Dose di 54 CGE se presente capacità uditiva utile altrimenti 60 CGE.

Risultati: Progressione 0%. Risposta parziale 38%.

Tossicità: Conservazione di utile capacità uditiva 31%. 0% disfunzioni del V o VII paio nervi cranici.

Conclusioni: Eccellente controllo locale con terapia frazionata con protoni.

GERMINOMA

MacDonald SM. Proton Radiotherapy for Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: Early Clinical Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(1):121-129. Harvard 2010.

Studio retrospettivo in 22 pazienti con tumori a cellule germinali del sistema nervoso centrale.

Risultati: Controllo locale 100% con f.u. mediano di 2,3 anni. 0% recidive nel sistema nervoso centrale, Sopravvivenza libera da Progressione 95%, Sopravvivenza globale 100%.

Conclusioni: Favorevole controllo di malattia preliminare; superiore distribuzione di dose in confronto alla ripianificazione IMRT.

ASTROCITOMA PILOCITICO

Hug EB. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. Strahlenther Onkol 2002;178(1):10-17. Loma Linda 2002.

Studio retrospettivo in 27 pazienti su lesioni recidive o in progressione. Radioterapia frazionata 50,4 - 63,0 CGE in 1,8 CGE/fr.

Risultati: controllo locale 78%, sopravvivenza globale 85%. Tossicità: Buona tolleranza; in 6 pazienti con tumori delle vie ottiche mantenimento o miglioramento della visione.



Conclusioni: La terapia con protoni è efficace e sicura, necessario follow up più lungo.

GLIOMA AD ALTO GRADO

Fitzek MM. Accelerated fractionation proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. J Neurosurg 1999;91(2):251-60. Harvard 1999.

Studio fase II in 23 pazienti su residuo di Glioblastoma in dose escalation mista fotoni e protoni sino a 90 CGE.

Risultati: Sopravvivenza globale a 2 anni 34%, sopravvivenza mediana a 20 mesi superiore di 5 - 11 mesi ai dati storici di controllo. Ricrescita tumorale nell'area di 60-70 Gy; solo 1 recidiva nell'area di 90 Gy.

Conclusioni: la dose di 90 CGE previene la recidiva centrale in quasi tutti i casi.

TESTA COLLO

Castro JR. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):647-655.

Lawrence Berkeley Laboratory 1994. Studio retrospettivo 233 pazienti con tumori del basicranio.

Risultati: Controllo locale a 5 anni 85% meningioma, 78% condrosarcoma, 63% cordoma.

Conclusioni: Terapia con Particelle efficace nel controllare le lesioni del basicranio.

Tokuuye K. Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba. Strahlenther Onkol 2004;180(2):96-

Tsukuba 2004. Studio retrospettivo su 33 pazienti tumori del testa collo trattati esclusivamente con protoni più ev. fotoni in base alla disponibilità di fasci. Dose mediana 76 Gy, dose per frazione mediana con protoni 2,8 Gy.

Risultati: A 5 anni controllo locale 74%, sopravvivenza globale 44%. Tossicità: Acuta Grado 3+ 3%, Tardiva 18%.

Conclusioni: Elevato controllo locale con minori tossicità se confrontati con la RT convenzionale.

Steneker M. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. Radiother Oncol 2006;80(2):263-267.

Paul Sherrer Institute. Confronto di piani di trattamento in 5 pazienti tra protoni ad intensità Modulata (IMPT) e Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT).

Risultati: miglior risparmio negli organi a rischio usando IMPT a 3 campi.

Conclusioni: la IMPT possiede una migliore capacità di risparmiare organi a rischio della IMRT agli stessi livelli di omogeneità di dose.

ESOFAGO

Mizumoto M. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. Strahlenther Onkol 2010;186(9):482-488. Tsukuba 2010.

Studio retrospettivo dell'impiego dei protoni in 51 pazienti con carcinoma localmente avanzato dell'esofago a dosi superiori a 79 CGE.

Risultati: a 5 anni controllo locale 38%, sopravvivenza globale 21%.

Tossicità: nessuna interruzione del trattamento per tossicità.

Conclusioni: efficacia; necessari ulteriori studi.



Zhang X. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):278-287. MD Anderson 2008.

Confronto di piani con protoni e IMRT in 15 pazienti

Conclusioni: La terapia con protoni permette un risparmio dei polmoni significativamente migliore della IMRT.

MAMMELLA

Johansson J. Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol* 2002;65(2):89-98. Uppsala 2002. Confronto di piani di trattamento convenzionali con IMRT e protoni in 11 pazienti con carcinoma della mammella Sin con linfonodi positivi.

Conclusioni: I piani con protoni sono significativamente migliori per quanto riguarda la dose al polmone e al cuore.

Ares C. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):685-697. Paul Scherrer Institute.

Confronto di piani di trattamenti in 20 pazienti con carcinoma mammario a Sin, su diversi volumi bersaglio.

Risultati: Buona copertura del PTV con i protoni ad intensità modulata (IMPT) che riducono la dose agli organi a rischio rispetto alla radioterapia conformazione ed alla radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

Conclusioni: Ruolo potenziale dei protoni per la radioterapia locoregionale estesa del carcinoma della mammella Sin.

POLMONE

Nakayama H. Proton beam therapy for patients with medically inoperable Stage I Non-small-Cell Lung Cancer at the University of Tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):467-471.

Tsukuba 2010. Studio retrospettivo in 55 pazienti con Stadio I inoperabile.

Risultati: a 2 anni controllo locale 97%, sopravvivenza globale 98%.

Tossicità: polmonite grado 3 4%, deterioramento nella funzione polmonare 4%.

Conclusione: la terapia con protoni è sia efficace sia ben tollerata.

Wang C. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D conformal x-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung. *Cancer.Strahlenther Onkol* 2009;185(4):231-234.

Tsukuba 2009. Confronto di piani di cura in 24 pazienti. Risultati: l'isodose 90% copre più del 99% del CTV sia nei protoni sia nella 3DCRT ma l'isodose 95% copre l'86% del CTV nei protoni contro il 43% nella 3DCRT.

Conclusioni: la radioterapia con protoni riduce la dose a polmoni, cuore, esofago e midollo spinale rispetto alla 3DCRT.

Zhang X. Intensity-Modulated Proton Therapy reduces the dose to normal tissue compared with Intensity-Modulated Radiation Therapy or Passive Scattering Proton Therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):357-366. MD Anderson 2009. Confronto di piani di cura in 10 pazienti con malattia bulky in Stadio IIIB. IMRT a 60-63 Gy, protoni modulati in intensità (IMPT) a 74 Gy.

Risultati e Conclusioni: la IMPT risparmia più polmone, cuore, midollo spinale ed esofago rispetto alla IMRT permettendo una dose escalation a 83,5 Gy.



FEGATO

Bush DA. High dose proton-beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127(5):S189-193.

Loma Linda 2004. Studio di fase II in 34 pazienti con carcinoma epatocellulare non resecabile. Dimensione media 5,7 cm. Dose di 63 CGE in 15 frazioni.

Risultati: a 2 anni controllo locale 75%, sopravvivenza globale 55%. Diminuzione dell'alfa-fetoproteina nell'85%. Su 6 trapianti di fegato i 2 non focali residui di carcinoma epatocellulare.

Tossicità: Modesta diminuzione dell'albumina ed aumento della bilirubina, 3 episodi di sanguinamento duodenale o del colon.

Conclusioni: la maggioranza dei pazienti ha risposto al trattamento che è stato ben tollerato.

PANCREAS e le VIE BILIARI

Zurlo A. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):277-288. Paul Sherrer Institute 2000.

Confronto di piani di trattamento in 2 pazienti con carcinoma pancreatico e 2 pazienti con tumori delle vie biliari.

Conclusioni: La terapia con protoni si è dimostrata superiore in distribuzione di dose in confronto alla IMRT.

CERVIC UTERINA

Kagei K. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1265-1271. Tsukuba 2003.

Studio retrospettivo su 25 pazienti in stadio IIB- IVA di carcinoma squamoso della cervic uterina. RT esterna seguita da boost con protoni sino a 86 Gy.

Risultati: a 10 anni sopravvivenza globale IIB 89%, IIB/IVA 40%; a 5 anni controllo locale IIB 100%, IIB/IVA 61%. Tossicità: grado 4+ nel 4%

Conclusioni: la RT esterna più boost con protoni è efficace nelle pazienti non selezionabili per la brachiterapia endocavitaria.

PROSTATA

Slater JD. Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999;53(5):978-984.

Loma Linda 1999. Studio retrospettivo in 319 pazienti T1-T2b e PSA <15, Dose sino a 75 CGE. Nessuna terapia ormonale sino a progressione di malattia.

Risultati: a 5 anni bNED 88%, NED clinica 97%.

Conclusioni: risultati confrontabili con la prostatectomia radicale, senza significativa tossicità.

Mayahara H. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):434-443. Kobe University (Hyogo).

Studio retrospettivo in 287 pazienti. cT1-T4N0. 74 CGE tramite campi laterali contrapposti. Ormonoterapia neoadiuvante nel 71%. Tossicità acuta: gastrointestinale (GI) G2+ 0%, genitourinaria (GU) G2 39% e G3 1%. Fattori predittivi di tossicità acuta: grande Clinical Target Volume e ormonoterapia neoadiuvante.

Conclusioni: bassa incidenza di tossicità GI, tossicità GU simile ai fotoni.

Zietman AL. Randomized Trial comparing conventional- dose with high-dose conformal radiation therapy in early- stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-1111. PROG 95-09 Harvard e Loma Linda.



Studio randomizzato in 392 pazienti, stadio T1-T2b, PSA < 15 ng/ml; braccio 1: boost di protoni 19,8/11 GyE seguito da 50,4/28 Gy fotoni cfr. braccio 2: boost di protoni 28,8/16 seguito da 50,4/28 Gy fotoni. CTV protoni = prostata + 5 mm; PTV protoni = CTV + 7- 10 mm. CTV fotoni = prostata/vescichette seminali + 10 mm.

Risultati: a 10 anni sopravvivenza libera da recidiva biochimica (ASTRO) bassa dose 68%, alta dose 83%. Non differenze in sopravvivenza globale.

Tossicità: tardiva grado 2+ bassa dose 29%, alta dose 39%; grado 3+ 2% in entrambi i bracci.

Conclusioni: vantaggi a lungo termine per l'alta dose nel rischio intermedio/basso con confrontabile tossicità G3.

2.2.2. Studi in corso

Sono in corso 122 studi con un arruolamento di più di 40.000 pazienti.

Gli studi di tipo sperimentale sono 96, con un campione mediano di 68 pazienti ciascuno, mentre i 26 studi osservazionali raccolgono da soli quasi 30.000 pazienti.

Nel caso di un confronto diretto tra protoni e fotoni si pone il problema della eticità in rapporto alla possibile mancanza della Clinical equipoise che però esiste se vi è autentica incertezza nella comunità medico scientifica.

Il dibattito in corso è ancora molto aperto tra coloro che sostengono che i vantaggi dei protoni, già ampiamente dimostrati in termini di risparmio di dose ai tessuti sani e di aumento di dose ai volumi tumorali, debba essere dimostrato nella sua componente clinica attraverso studi randomizzati di confronto con i fotoni, analogamente a quanto si farebbe con il confronto tra due farmaci diversi.

Tabella 1 - Esempi di studi clinici randomizzati di confronto protoni-fotoni

ID clinicaltrials.gov	sede tumorale	esito principale	n. pazienti	anno termine
NTC 00915005	polmone NSCLC	tempo alla ricaduta	250	2017
NTC 01511081	polmone NSCLC	tossicità organo specifica	100	2017
NTC 01512589	esofago	sopravvivenza libera da progressione e tossicità globale	180	2018
NTC 01617161	prostata	efficacia e tossicità	400	2018
NCT 01854554	encefalo GBM	tempo alla comparsa di deficit cognitivo	90	2018
NCT 01893307	orofaringe	tossicità tardiva	360	2023
NCT 01993810	opolmone NSCLC	sopravvivenza globale	560	2020
NCT 02603341	mammella	efficacia e tossicità cardiovascolare	1720	2020

Dall'altra parte vi sono invece quelli che ricordano che il passaggio dalla telecobaltoterapia all'impiego degli acceleratori lineari, e più recentemente il passaggio da tecniche Tridimensionali Conformazionali (3D-CRT) a quelle a Modulazione di Intensità (IMRT) con fotoni sia avvenuto su vasta scala senza la necessità di studi clinici controllati, ma semplicemente sul presupposto di fornire ai pazienti la migliore terapia disponibile al momento e soprattutto quella meno tossica a breve e lungo termine, vale a dire in assenza di Clinical equipoise, così appare essere in molti casi la situazione dei fotoni rispetto ai protoni.

Infine una posizione molto equilibrata appare quella di chi propone attraverso un metodo di valutazione derivato dal mondo economico di affrontare l'impiego della terapia con protoni secondo il principio "adopt and trial", che garantisce il corretto impiego delle risorse unito alla garanzia dello studio controllato.



3. Elementi di base per la progettazione di un nuovo centro per la Protonterapia presso l'IRCCS Oncologico.

3.1. Generalità

La individuazione dell'IRCCS Oncologico quale sede destinata ad ospitare il nuovo Centro di Protonterapia, statuita con DGR 428/18, è avvenuta in coerenza con la precedente DGR 221/2017, con la quale la Giunta regionale ha approvato il modello organizzativo ed il funzionamento della Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.). In particolare, con tale DGR, l'IRCCS Oncologico di Bari, riconosciuto "*Centro di Riferimento Oncologico Regionale*" è individuato quale sede della Consulta Oncologica Regionale, per la quale assicura le funzioni di segreteria, ed è sede della Unità di Coordinamento della Rete oncologica (UcooR), di cui è presidente il Direttore Generale dell'IRCCS Oncologico.

Tale organizzazione consente di ipotizzare una immediata diffusione e condivisione della Protonterapia in ambito regionale attraverso la ROP.

E' altresì possibile immaginare uno scenario di diffusione delle attività di studio preliminari alla erogazione dei fasci, coinvolgendo in tale attività, laddove risulti organizzativamente possibile, i diversi centri di Radioterapia regionali.

In particolare, attualmente nella Regione Puglia vi sono n. 20 acceleratori lineari, di cui 15 pubblici e 5 privati, dislocati in otto sedi (Ospedale "Perrino" di Brindisi, IRCCS Oncologico di Bari, AO Policlinico di Bari, Ospedale "Dimiccoli" di Barletta, AO "Ospedali Riuniti" di Foggia, AO "Vito Fazzi" di Lecce, AO "SS Annunziata/Moscati" di Taranto, Casa di Cura "Città di Lecce").

Potrebbe risultare interessante se, dotando ciascuno di tali centri delle attrezzature (TPS, attrezzature di simulazione) e della formazione necessarie, si potesse far confluire verso di essi parte delle attività di studio preliminari, relative alla definizione dei piani di trattamento. In tal modo si diminuirebbe il disagio per i pazienti regionali che dovrebbero spostarsi verso il centro di protonterapia solo per le fasi di irradiazione.

3.2. Strumenti amministrativi per la indizione di una gara.

3.2.1. Possibilità di affidare alle Ditte la progettazione esecutiva.

La particolare complessità della tecnologia utilizzata, e gli elevatissimi costi di investimento necessari per ricerca e sviluppo, hanno determinato la attuale configurazione del mercato, che vede la presenza di un ristrettissimo numero di operatori commerciali in grado di fornire un sistema per protonterapia.

Tali sistemi si caratterizzano per la adozione di specifiche e ben distinte scelte progettuali, che volta per volta privilegiano taluni aspetti a scapito di altri.

Una delle complessità dello studio di fattibilità, quindi, consiste nel definire gli elementi progettuali necessari e sufficienti per avviare un percorso di selezione, ma senza adottare scelte tecnologiche che inibiscano ad alcun operatore commerciale la possibilità di partecipazione.

La realizzazione di un centro per la Protonterapia all'interno dell'IRCCS Oncologico, infatti, dovrà avvenire con tutte le formalità necessarie nei casi di realizzazione di un'opera pubblica. Ciò significa che la progettazione dell'opera dovrà mantenere in primo piano i principi di trasparenza, pari trattamento e massima apertura alla partecipazione che sono sanciti dal vigente d.lgs 50/2016 (Testo Unico in materia di Contratti e Appalti, nel seguito anche T.U.).



Si richiamano le disposizioni dell'art. 59 del d.lgs 50/2016:

Art. 59. (Scelta delle procedure e oggetto del contratto)

1. (...) E' vietato il ricorso all'affidamento congiunto della progettazione e dell'esecuzione di lavori ad esclusione dei casi di affidamento a contraente generale, finanza di progetto, affidamento in concessione, partenariato pubblico privato, contratto di disponibilità, locazione finanziaria, nonché delle opere di urbanizzazione a scomputo di cui all'articolo 1, comma 2, lettera e). Si applica l'articolo 216, comma 4-bis.

1-bis. Le stazioni appaltanti possono ricorrere all'affidamento della progettazione esecutiva e dell'esecuzione di lavori sulla base del progetto definitivo dell'amministrazione aggiudicatrice nei casi in cui l'elemento tecnologico o innovativo delle opere oggetto dell'appalto sia nettamente prevalente rispetto all'importo complessivo dei lavori.

1-ter. Il ricorso agli affidamenti di cui al comma 1-bis deve essere motivato nella determina a contrarre. Tale determina chiarisce, altresì, in modo puntuale la rilevanza dei presupposti tecnici ed oggettivi che consentono il ricorso all'affidamento congiunto e l'effettiva incidenza sui tempi della realizzazione delle opere in caso di affidamento separato di lavori e progettazione.

3.2.2. Fasi preliminari alla gara: opportunità del ricorso alla consultazione preliminare di mercato.

La particolare complessità tecnologica degli impianti di Protonterapia, e le notevoli differenze tra le proposte commercializzate dai diversi operatori del mercato, comportano la necessità di verificare ogni scelta progettuale, ad evitare che la medesima possa costituire per alcuno preclusione alla partecipazione alla successiva gara.

Per tale motivo, si ritiene opportuno far precedere alla definitiva stesura della documentazione di gara una opportuna fase di consultazione preliminare di mercato, secondo quanto previsto dall'art. 66 del d.lgs 50/2016:

Art. 66. (Consultazioni preliminari di mercato)

1. Prima dell'avvio di una procedura di appalto, le amministrazioni aggiudicatrici possono svolgere consultazioni di mercato per la preparazione dell'appalto e per lo svolgimento della relativa procedura e per informare gli operatori economici degli appalti da esse programmati e dei requisiti relativi a questi ultimi.

2. Per le finalità di cui al comma 1, le amministrazioni aggiudicatrici possono acquisire consulenze, relazioni o altra documentazione tecnica da parte di esperti, di partecipanti al mercato nel rispetto delle disposizioni stabilite nel presente codice, o da parte di autorità indipendenti. Tale documentazione può essere utilizzata nella pianificazione e nello svolgimento della procedura di appalto, a condizione che non abbia l'effetto di falsare la concorrenza e non comporti una violazione dei principi di non discriminazione e di trasparenza.

La opportunità di fare ricorso alla consultazione consentirebbe, prima dell'avvio delle procedure di gara vere e proprie, di definire alcuni aspetti fondamentali, sottoponendoli al vaglio del mercato, quali:

- congruità della base d'asta;
- effettiva trasparenza della procedura e sua apertura alla partecipazione senza esclusione di alcun operatore commerciale;
- formule per la gestione dei contratti di servizio post-realizzazione, quali il contratto di manutenzione e, laddove possibile, la fornitura di energia;
- strumenti per verificare in fase progettuale il contenimento dei consumi di energia

eccetera.



3.2.3. Strumenti amministrativi che consentirebbero la realizzazione dell'opera anche in caso di insufficienza del finanziamento iniziale.

L'art. 65 descrive le condizioni per il ricorso al partenariato per l'innovazione:

Art. 65. (Partenariato per l'innovazione)

1. *Le amministrazioni aggiudicatrici e gli enti aggiudicatori possono ricorrere ai partenariati per l'innovazione nelle ipotesi in cui l'esigenza di sviluppare prodotti, servizi o lavori innovativi e di acquistare successivamente le forniture, i servizi o i lavori che ne risultano non può, in base a una motivata determinazione, essere soddisfatta ricorrendo a soluzioni già disponibili sul mercato, a condizione che le forniture, servizi o lavori che ne risultano, corrispondano ai livelli di prestazioni e ai costi massimi concordati tra le stazioni appaltanti e i partecipanti.*

2. *Nei documenti di gara le amministrazioni aggiudicatrici e gli enti aggiudicatori fissano i requisiti minimi che tutti gli offerenti devono soddisfare, in modo sufficientemente preciso da permettere agli operatori economici di individuare la natura e l'ambito della soluzione richiesta e decidere se partecipare alla procedura.*

3. *Nel partenariato per l'innovazione qualsiasi operatore economico può formulare una domanda di partecipazione in risposta a un bando di gara o ad un avviso di indizione di gara, presentando le informazioni richieste dalla stazione appaltante per la selezione qualitativa.*

4. *L'amministrazione aggiudicatrice e l'ente aggiudicatore possono decidere di instaurare il partenariato per l'innovazione con uno o più operatori economici che conducono attività di ricerca e sviluppo separate. Il termine minimo per la ricezione delle domande di partecipazione è di trenta giorni dalla data di trasmissione del bando di gara. Soltanto gli operatori economici invitati dalle amministrazioni aggiudicatrici o dagli enti aggiudicatori in seguito alla valutazione delle informazioni fornite possono partecipare alla procedura. Le amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori possono limitare il numero di candidati idonei da invitare alla procedura in conformità all'articolo 91. Gli appalti sono aggiudicati unicamente sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo conformemente all'articolo 95.*

5. *Il partenariato per l'innovazione è strutturato in fasi successive secondo la sequenza delle fasi del processo di ricerca e di innovazione, che può comprendere la fabbricazione dei prodotti o la prestazione dei servizi o la realizzazione dei lavori. Il partenariato per l'innovazione fissa obiettivi intermedi che le parti devono raggiungere e prevede il pagamento della remunerazione mediante congrue rate. In base a questi obiettivi, l'amministrazione aggiudicatrice o l'ente aggiudicatore può decidere, dopo ogni fase, di risolvere il partenariato per l'innovazione o, nel caso di un partenariato con più operatori, di ridurre il numero degli operatori risolvendo singoli contratti, a condizione che essa abbia indicato nei documenti di gara tali possibilità e le condizioni per avvalersene.*

6. *Salvo che non sia diversamente disposto dal presente articolo, le amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori negoziano le offerte iniziali e tutte le offerte successive presentate dagli operatori interessati, tranne le offerte finali, per migliorarne il contenuto. I requisiti minimi e i criteri di aggiudicazione non sono soggetti a negoziazioni.*

7. *Nel corso delle negoziazioni le amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori garantiscono la parità di trattamento fra tutti gli offerenti. A tal fine, non forniscono in maniera discriminatoria informazioni che possano avvantaggiare determinati offerenti rispetto ad altri. Essi informano per iscritto tutti gli offerenti le cui offerte non sono state escluse ai sensi del comma 8, delle modifiche alle specifiche tecniche o ad altri documenti di gara diversi da quelli che stabiliscono i requisiti minimi. A seguito di tali modifiche, le*



amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori concedono agli offerenti un tempo sufficiente per modificare e ripresentare, ove opportuno, le offerte modificate. Nel rispetto dell'articolo 53, le amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori non rivelano agli altri partecipanti informazioni riservate comunicate da un candidato o da un offerente che partecipa alle negoziazioni senza l'accordo di quest'ultimo. Tale accordo non assume la forma di una deroga generale ma si considera riferito alla comunicazione di informazioni specifiche espressamente indicate.

8. Le negoziazioni nel corso delle procedure di partenariato per l'innovazione possono svolgersi in fasi successive per ridurre il numero di offerte da negoziare applicando i criteri di aggiudicazione specificati nel bando di gara, nell'invito a confermare interesse o nei documenti di gara. Nel bando di gara, nell'invito a confermare interesse o nei documenti di gara, l'amministrazione aggiudicatrice o l'ente aggiudicatore indica se si avvarrà di tale opzione.

9. Nel selezionare i candidati, le amministrazioni aggiudicatrici o gli enti aggiudicatori applicano in particolare i criteri relativi alle capacità dei candidati nel settore della ricerca e dello sviluppo e nella messa a punto e attuazione di soluzioni innovative. Soltanto gli operatori economici invitati dalle amministrazioni aggiudicatrici o dagli enti aggiudicatori in seguito alla valutazione delle informazioni richieste potranno presentare progetti di ricerca e di innovazione. Nei documenti di gara l'amministrazione aggiudicatrice o l'ente aggiudicatore definisce il regime applicabile ai diritti di proprietà intellettuale. Nel caso di un partenariato per l'innovazione con più operatori, l'amministrazione aggiudicatrice o l'ente aggiudicatore non rivela agli altri operatori, nel rispetto dell'articolo 53, le soluzioni proposte o altre informazioni riservate comunicate da un operatore nel quadro del partenariato, senza l'accordo dello stesso. Tale accordo non assume la forma di una deroga generale ma si considera riferito alla prevista comunicazione di informazioni specifiche.

10. L'amministrazione aggiudicatrice o l'ente aggiudicatore assicura che la struttura del partenariato e, in particolare, la durata e il valore delle varie fasi, riflettano il grado di innovazione della soluzione proposta e la sequenza di attività di ricerca e di innovazione necessarie per lo sviluppo di una soluzione innovativa non ancora disponibile sul mercato. Il valore stimato delle forniture, dei servizi o dei lavori non deve essere sproporzionato rispetto all'investimento richiesto per il loro sviluppo.

3.3. Requisiti tecnologici del nuovo Centro.

3.3.1. Numero di sale di trattamento.

Analizzando i dati statistici disponibili si osserva che nel mondo non ci sono impianti che, nel loro complesso, siano riusciti a trattare un numero superiore a 450 pazienti/anno per ciascuna sala di trattamento. Tale valore, pur nella sua empiricità, può essere considerato sufficientemente attendibile per approfondire la fondamentale questione del numero di sale del nuovo Centro.

E' opportuno rilevare che dalla analisi dei casi trattati in centri esistenti, si può rilevare che il numero di pazienti trattato per anno decresce (seppure di poco) con l'aumento del numero di sale.

numero sale	2	3	4
pazienti trattati per anno	890	1.300	1.650
media pazienti trattati annualmente per ciascuna sala	445	433	413



Considerando quindi la domanda di prestazioni annue prevedibili nella regione Puglia (pari, come si vedrà nel successivo paragrafo 4.1, a **1.286¹**), si avrebbe una ipotesi massima di n. **3 sale**.

Tale numero deve essere considerato quale massimo limite, da verificare alla luce delle considerazioni che saranno svolte successivamente in ordine alla incidenza, con il crescere della dimensione dell'impianto, del **costo dell'intervento**, sia in termini di investimento iniziale (da



confrontare con le risorse disponibili) e dei **costi di gestione**, da suddividere nelle voci principali relative ai costi di gestione tecnologica (manutenzione ordinaria e straordinaria, costi per energia elettrica e altre forniture di servizi) e ai costi di personale.

Figura 3 – numero di pazienti trattati in impianti multisala

Non è impossibile, laddove le risorse lo richiedano, ipotizzare la realizzazione di una Centro di Protonterapia con una sola sala di trattamento, ma con la possibilità di ampliare in futuro il numero delle sale di trattamento in maniera modulare senza interrompere l'attività clinica avviata.

Il presente studio, anche a seguito degli incontri di studio avuti con i tecnici di AreSS Puglia, riguarda un centro regionale per **n. 2 sale di trattamento**.

3.3.2. Funzioni da implementare nel Centro

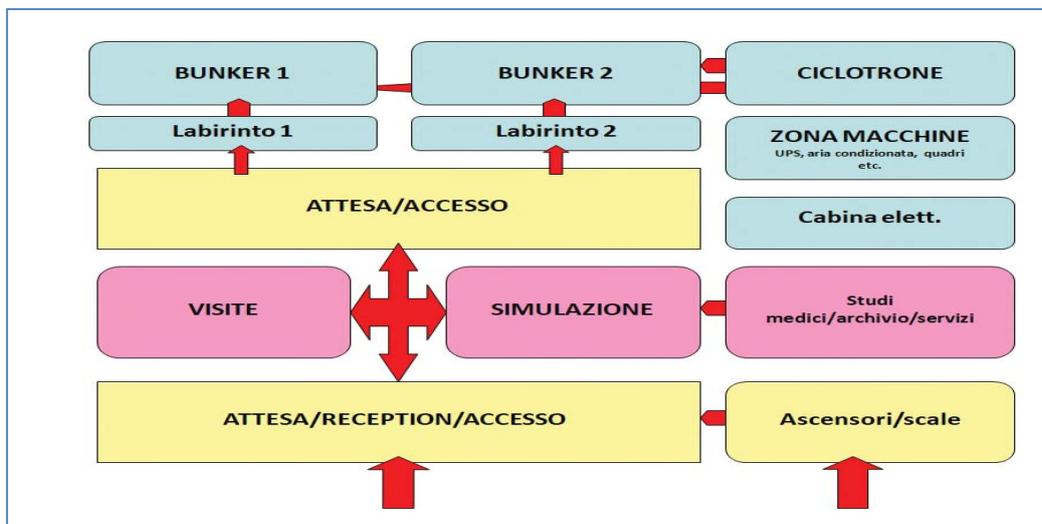
Per quanto detto in precedenza, il Centro di Protonterapia dovrà essere articolato in modo da poter operare in modo autonomo, senza dover utilizzare le infrastrutture già presenti nell'IRCCS Oncologico utilizzate per le attività di Radioterapia.

Ciò sia per non determinare un incremento delle liste di attesa di queste ultime, sia per non risentire della obsolescenza di alcune delle dotazioni tecnologiche esistenti (ad esempio il TC simulatore, installato nel 2009, non è adeguato alle nuove esigenze).

Nella figura seguente si riporta un possibile diagramma a blocchi della organizzazione del nuovo Centro, nella ipotesi di due sale di trattamento (va precisato che l'ambiente destinato ad accogliere il ciclotrone è o meno necessario a seconda della tipologia della attrezzatura che, al termine della opportuna procedura di gara, sarà selezionata).

Figura 4 – diagramma a blocchi delle funzioni da implementare

¹ studio AReSS citato nella deliberazione della Giunta Regionale 20 marzo 2018, n. 428



3.3.3. Tipologie di impianti possibili

Parzialmente interrato, il volume riservato alla terapia protonica vera e propria, è una struttura monolitica privo di aperture verso l'esterno. I componenti di un impianto di protonterapia sono simili a quelli di un impianto per la radioterapia tradizionale, ma presentano un grado di complessità molto più elevato. Tale impianto è costituito essenzialmente da:

1. (almeno) un ciclotrone che accelera un fascio di protoni ad alta energia (230 MeV);
2. un sistema di trasporto del fascio (beam line) che utilizza magneti per dirigere i protoni ove richiesto;
3. un sistema di deposizione del fascio (gantry), composto da una struttura isocentrica che dà forma al fascio di protoni e, ruotando intorno al paziente, può dirigerli da ogni direzione (360°) sul bersaglio;
4. un sistema informatico, che controlla il funzionamento di tutte le apparecchiature, garantendone anche la sicurezza.

Pur non facendo parte strettamente dell'impianto, devono essere considerate parte integrante della realizzazione le infrastrutture tecnologiche per fornire l'alta energia. Quindi, completa l'elenco precedente:

5. cabina elettrica.

Prima di approfondire quali soluzioni siano oggi disponibili sul mercato è opportuno analizzare alcuni schemi di impianti di Protonterapia esistenti.

Questi ovviamente hanno avuto tempi di realizzazione diversi, interpretando volta per volta lo stato dell'arte specifico del momento storico in cui sono stati realizzati. Di conseguenza, si vedrà che gli impianti più datati si caratterizzano per le maggiori dimensioni e per la complessità soprattutto del sistema ciclotrone-sistema di trasporto del fascio, che sicuramente rappresenta il campo di innovazione maggiore, e la cui evoluzione consente oggi di ipotizzare un impulso alla diffusione della metodica.

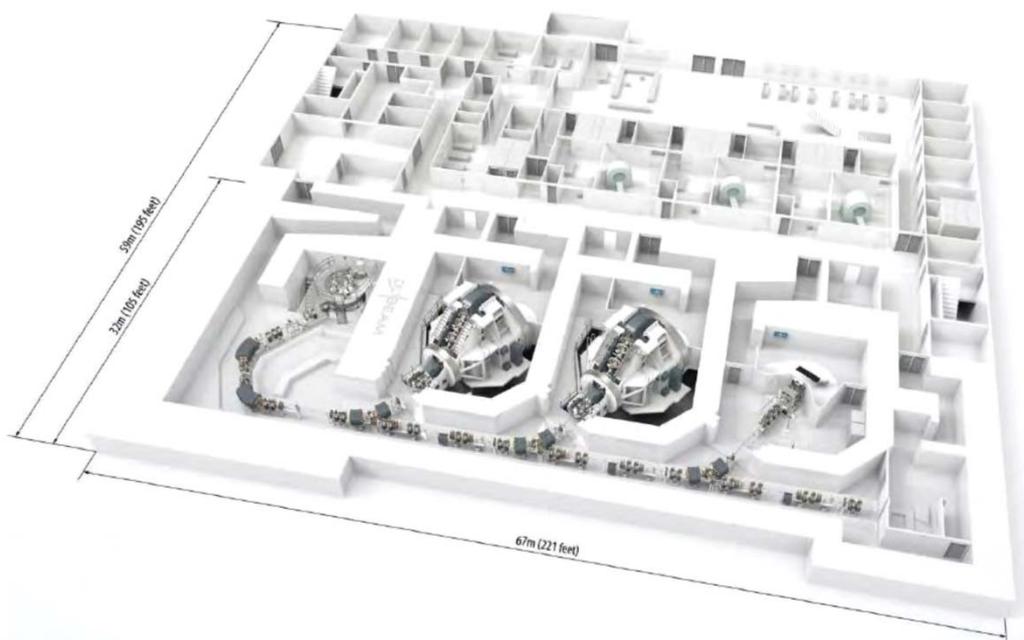


Figura 5 – Esempio di impianto

Nella figura sopra riportata è rappresentato lo schema di un impianto con 2 sale di trattamento; come si può osservare, comprendendo anche l'area destinata a servizi di supporto, si è resa necessaria un'area di circa 4.000 mq.

Negli anni, si sono avute molte realizzazioni impostate su una pluralità di sale di trattamento, arrivando fino a 5 sale presenti in uno stesso impianto.

Realizzazioni di questi tipo hanno un notevole impatto, sia in termini di costo complessivo (prima di impianto e poi di gestione), sia in termini di superficie (e volumetria) effettivamente necessari. In particolare, impianti di questo tipo:

- hanno costi di fornitura che spesso hanno superato i 100Mln €;
- richiedono consumi di energia elettrica di circa 1 Mln € / anno;
- richiedono personale, necessario per gestire tali complessità e ampiezza, che in alcuni casi è arrivato anche a 100 unità (tra interne ed esterne);
- richiedono tempi di realizzazione > 36/48 mesi dal momento dell'ordine (esclusi quindi i tempi di gara).

L'efficacia della Protonterapia e la sua validità intrinseca a livello clinico hanno permesso a tale tecnologia non solo di sopravvivere nonostante le problematiche in precedenza elencate, ma di evolversi. I numerosi fallimenti, conseguiti o di fatto evidenti, dovuti ad una bassa efficienza e a un bilancio via via sempre meno sostenibile nel tempo, hanno favorito una maggiore attenzione sia dei fornitori, che hanno perfezionato le proprie proposte tecnologiche, sia dei committenti, che hanno affinato gli studi di fattibilità analizzando i costi complessivi degli interventi in un periodo di tempo sufficientemente lungo.

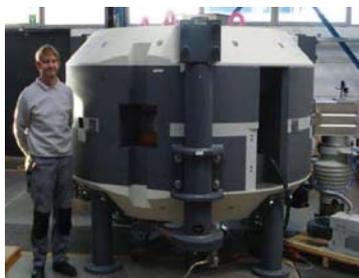
Le caratteristiche che si vanno affermando sono:

- Tempi d'avvio e Commissioning più ristretti (possibilmente entro 30/36 mesi);
- Tempi per la effettuazione della prestazione più rapidi (capaci di eseguire un trattamento in 30 min circa attraverso strumenti evoluti HW e SW per posizionare il target del paziente);



- IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) attraverso tecnologia Spot Scanning o Pencil Beam;
- IGPT (Image Guided Proton Therapy) con Digital X-Ray, CBCT, etc....
- Attenzione al problema del consumo in termini di energia elettrica;
- attenzione ai costi di gestione, comprendendo non solo la spesa annua per i contratti di manutenzione ma anche i minori tempi di fermo macchina (che permettono di migliorare la produttività).
- Design compatto del ciclotrone, in modo da poter essere inserito e/o adattato in strutture Oncologiche già in essere e consentire costi d'infrastruttura ridotti;
- Magnet superconduttori: La rigidità magnetica a 230 MeV è 2.33 T m: se desideriamo che l'impianto sia compatto allora necessitiamo di alti campi magnetici ossia il Magnete deve essere Superconduttore: tale tecnologia è matura e già collaudata negli impianti di Protonterapia.

Figura 6 – Magnet superconduttori di diversi fornitori



Magnete SC di IBA (50 Ton, Synchrocyclotron)



Magnete SC di Varian (90 Ton, Isochronous Cyclotron)



Magnete SC di Mevion (15 Ton, Synchrocyclotron).

3.3.4. Ulteriori elementi tecnologici

3.3.4.1. Definizione delle tecnologie

L'interazione tra i Medici di Radioterapia ed il paziente non si esaurisce necessariamente al termine del ciclo radiante (terapia), in quanto è possibile eseguire un percorso di follow-up post-trattamento, che prevede solitamente l'esecuzione di TC e RM di controllo a determinate scadenze.

Tali esami, che a differenza di quelli eseguiti in fase di simulazione del trattamento, hanno in tal caso uno scopo strettamente diagnostico, per le attuali funzionalità della Radioterapia tradizionale vengono oggi eseguiti all'interno dell'edificio ospedaliero.

Si ritiene di confermare tale impostazione organizzativa, assicurando anche al nuovo centro di protonterapia le funzionalità di MR oltre a quelle di TC simulatore; non sarà possibile, però, immaginare di condividere la attrezzatura già esistente, ma dovrà provvedersi alla acquisizione di un anuova macchina. Tale scelta, anche se onerosa, consentirà di dotare il centro di protonterapia di assoluta autonomia rispetto alla diagnostica dell'IRCCS, installando tutte le necessarie attrezzature diagnostiche al suo interno. Inoltre, le due attrezzature di MR potranno fungere reciprocamente da backup nei casi di interruzione di servizio (cosa attualmente non consentita dalla unica attrezzatura esistente).

3.3.4.2. Attrezzature per la simulazione

L'impianto da realizzare deve comprendere sia la parte di Trattamento che la parte di Preparazione al trattamento stesso. Tra le apparecchiature impiegate per la simulazione dovrà



essere presente n.1 TC simulatore di alta precisione. Non dissimile dalla TC utilizzata per la radiodiagnostica, il TC-Simulatore offre immagini molto dettagliate dei volumi del paziente da irradiare per ottimizzare le terapie, in modo da avere a disposizione sia i dati che le immagini necessarie a pianificare e ottimizzare il trattamento con acceleratore protonico. Sul TC simulatore sarà possibile simulare i campi di trattamento che verranno poi impiegati sulle macchine per protonterapia ed identificare il posizionamento più idoneo che il paziente dovrà tenere al fine di concentrare completamente la dose sul tumore. Per poter ottimizzare le fasi di pianificazione l'apparecchiatura dovrà disporre anche di un sistema che consente di acquisire le immagini del torace del paziente sincronizzate con il suo respiro.

3.3.4.3. *Risonanza magnetica*

Per quanto detto, si prevede la installazione di una nuova MR da 1,5 Tesla. L'integrazione della metodica di MR può essere utile ad evidenziare con maggiore accuratezza il volume da trattare, le aree tumorali maggiormente attive eventualmente da irradiare con dosi più elevate, la definizione degli organi a rischio, soprattutto con riferimento a patologie neurologiche.

Tale completamento diagnostico, non necessariamente con finalità di diagnosi di patologia (già confermata) quanto ai fini della raccolta di maggiori informazioni di carattere biologico e morfologico sui volumi corporei di interesse per il trattamento, permette un più accurato contouring delle strutture da parte del Medico e le stesse potranno essere "fuse" con le immagini tomografiche acquisite in TC.

3.3.4.4. *Piani di trattamento.*

Particolare attenzione al contornamento dei volumi bersaglio nella radioterapia con protoni deve essere posta al Planning Target Volume (PTV). Infatti, a differenza dei raggi X, non solo sono importanti i margini laterali, ma anche e soprattutto i margini in profondità per le incertezze relative al percorso del fascio. E' quindi necessario selezionare un'energia che fornisca un margine al Clinical Target Volume (CTV) che tenga conto sia del movimento che dell'incertezze del percorso del fascio. Ciò non è valido per i margini laterali, nei quali si deve tener conto dell'incertezza del movimento. Ne consegue una espansione da CTV a PTV non uniforme nella maggior parte dei pazienti. Ciò vale nella stesura del piano a campo singolo. Se usiamo campi multipli il calcolo della distribuzione di dose è più complesso a causa dei differenti margini laterali e distale per cui l'incertezza del margine distale viene preliminarmente inserita negli algoritmi di calcolo permettendo all'utilizzatore di definire il PTV solo in base alle incertezze laterali.

E' necessario inoltre considerare anche il fatto che la RBE relativa alla parte distale del SOBP è più alta e può comportare un maggior effetto biologico al margine distale del fascio e di questo si deve tener conto soprattutto in corrispondenza di strutture critiche in vicinanza del margine distale.

Per quanto attiene gli organi a rischio, la procedura è simile a quella per i raggi X nel passaggio da organo a rischio (OAR) a Organ at Risk Volume (PRV) per tener conto del movimento e del set-up.

I volumi non rientranti nel CTV e nel OAR vengono classificati come Volume at Remaining Risk (RVR).

Le eterogeneità dei tessuti influenza il percorso dei protoni, per cui, nella scelta della angolazioni dei campi, conviene evitare sia i tessuti con importanti disomogeneità, sia, se possibile, le strutture a forma complessa che necessitano di compensatori, p. es. le cavità sinusali.

Tra gli algoritmi utilizzati per il calcolo di dose, il più semplice e veloce è quello definito a fascio di intensità uniforme (uniform- intensity beam), in quanto basato sulla distribuzione di dose ottenuta mediante un fascio con queste caratteristiche che incide su un fantoccio piano acqua equivalente. Allo stesso tempo, è il meno accurato, soprattutto nella valutazione delle conseguenze di eterogeneità complesse e nell'utilizzo di pencil beam.



L'algoritmo a pencil beam multiplo (multiple pencil beam) invece, considerando l'intero fascio e la possibilità di usare la fluenza in qualunque punto del fascio stesso, può essere impiegato anche in fasci disomogenei, come nel caso della terapia con protoni ad intensità modulata (IMPT), come pure nella valutazione degli effetti delle disomogeneità tissutali.

Anche in questo campo, si conferma che gli algoritmi più accurati siano quelli di Monte Carlo, in quanto, in pratica, seguono l'interazione di ogni singolo protone con la materia mediante la valutazione delle migliori approssimazioni della sua probabilità di interazione. Ciò vale sia per le interazioni con gli elettroni, sia con i nuclei, e vale anche per le particelle secondarie. Una volta ottenuta la distribuzione di dose, gli strumenti di valutazione e confronto tra piani sono nella pratica sostanzialmente sovrapponibili a quelli impiegati nelle tecniche complesse con raggi X, come p. es., l'uso di DVH, della dose media e della dose mediana alle diverse strutture, delle dosi corrispondenti a percentuali di volumi di organi.

Nel caso dei protoni, però, diventa particolarmente importante valutare la distribuzione di dose al margine distale del fascio sia per coprire adeguatamente il tumore sia per evitare di irradiare strutture critiche a causa del movimento d'organo e/o dell'incertezza del set up.

Per esempio appare in generale più sicuro accostare il fascio di protoni ad una struttura altamente critica, come il midollo spinale, utilizzando il margine laterale anziché quello distale per diminuire le relative incertezze dosimetriche.

Per definire i volumi, la International Commission for Radiation Unit (ICRU) raccomanda di utilizzare la sigla del volume bersaglio con suffissi costituiti da numeri progressivi o dall'indicazione della dose prescritta corrispondente al volume più ampio e ad ogni successivo volume in questo ricompreso. Per volumi separati è invece raccomandato l'uso di suffissi con lettere.

Nelle tecniche a diffusione passiva su tumori irregolari si possono impiegare campi che coprono parzialmente il tumore combinati mediante match o patch. Nel primo caso il margine distale di un campo viene combinato con l'isodose 50% della penombra laterale dell'altro, creando un match point a distribuzione di dose non uniforme e rischio di punti caldi e freddi dal punto di vista dosimetrico, soprattutto quando si impieghino compensatori per i fasci che attraversano zone a densità eterogenea. Nel secondo caso si creano match point che vengono spostati a giorni alterni (patch multipli) ottenendo una riduzione delle disomogeneità ma con la necessità di usare ancora più campi.

La sfumatura (feathering) dei margini del campo suddiviso in diversi sottocampi, ciascuno con match a differente livello di dose, è un altro metodo di riduzione della disomogeneità del match.

Le tecniche a scansione superano tutti questi problemi, eliminando le necessità di complessi dispositivi di collimazione e compensazione per ogni paziente, a loro volta causa di radiazione neutronica con rischio di secondi tumori. In particolare, nelle tecniche a modulazione di intensità (IMPT) campi multipli disomogenei vengono combinati e sovrapposti, tramite specifici algoritmi, per ottenere una distribuzione di dose omogenea al tumore evitando irradiazione a strutture circostanti, o anche la somministrazione di dosi appositamente differenti (dose painting) all'interno del volume tumorale.

Nei tumori soggetti a movimento come nel polmone, pancreas, fegato, prostata, l'irradiazione con protoni può essere particolarmente critica e si può affrontare disegnando una espansione del Clinical Target Volume (CTV) ad un Internal Target Volume (ITV) che tenga conto dell'intero volume entro cui può venirsi a trovare il tumore con il suo movimento. Oppure si può impiegare il gating respiratorio. L'importanza della considerazione del movimento tumorale è data sia dal rischio di sotto-dosaggio per il tumore ma anche di sovra-irradiazione di tessuto sano in quanto è stato verificato che quando il tumore si porta fuori dal campo il margine distale del campo stesso si sposta in profondità nel tessuto polmonare. Particolare attenzione deve essere data anche alla riduzione di densità e/o di volume del tumore a livello polmonare per il conseguente effetto di maggiore irradiazione del tessuto sano sia posteriormente sia lateralmente.



3.3.4.5. Radioprotezione.

Nelle schermature necessarie dei bunker per protoni, in analogia con quelle dei bunker per attrezzature basate su raggi X, è necessario prendere in considerazione il carico di lavoro, i fattori di occupazione, la corrente di fascio, la radiazione diffusa dalla testata ed i gradi di libertà.

Occorre altresì tener conto della produzione di radiazione secondaria prevalentemente neutronica. Per determinare la radiazione secondaria si procede sia con misure sperimentali che con calcoli basati su modelli. Le misure sperimentali sono difficili e di pertinenza di una specifica singola apparecchiatura. I calcoli sono complessi ma codici di Monte Carlo possono essere utilizzati nelle versioni più adeguate.

I materiali di più comune impiego per le schermature sono la terra, il calcestruzzo e l'acciaio. Quest'ultimo in particolare ha il vantaggio del ridotto spessore ma lo svantaggio di produrre a sua volta neutroni di bassa energia che necessitano di un'ulteriore schermatura. In particolare, il contenuto d'acqua del calcestruzzo influenza l'assorbimento.

Infine, rischi potenziali sono connessi alla radioattività indotta in qualsiasi materiale irradiato. Pertanto, il personale può essere particolarmente esposto alla radioattività indotta durante l'allestimento di dispositivi accessori e durante le fasi manutentive. Il materiale attivato deve essere monitorato e quindi smaltito.

Come già indicato, i sistemi a diffusione passiva, aumentano i livelli di neutroni secondari per interazioni dei protoni con i dispositivi impiegati. Il maggior contributo proviene dal sistema di collimazione per la sua vicinanza al paziente. La dose di neutroni può essere limitata nell'utilizzo di piccoli sistemi di collimazione. La distanza dal paziente dei fogli diffusori, inoltre, può contribuire a ridurre la dose di neutroni. Tuttavia non è ancora definito l'impatto clinico dei neutroni in questo contesto per la complessità della misura della dose al corpo intero di origine neutronica per le diverse tecniche utilizzate e per la necessità di misure in fantoccio.

Le attuali conclusioni implicano che le dosi al corpo intero sono troppo piccole per causare effetti precoci o tardivi, ma vi è preoccupazione per il possibile rischio dell'insorgenza di secondi tumori. In sintesi, la componente neutronica è un centesimo della dose in protoni in un sistema a diffusione passiva, e pari ad un millesimo per un sistema a scansione.

Il rischio di sviluppare secondi tumori nell'arco della vita in un adolescente trattato con protoni con un sistema a diffusione passiva è stato stimato nell'ordine del 4,7% nel maschio e nell'11,1% nella femmina. Tale rischio tende a diminuire con l'età. Trattandosi di valori stimati, si dovrebbero implementare procedure per la misurazione della produzione di neutroni secondari.

In aggiunta alla diffusione, i neutroni possono subire reazioni nucleari collidendo con il nucleo atomico, trattandosi di collisioni elastiche con diffusione di protoni o anelastiche con reazioni nucleari. Durante l'irradiazione si produce una piccola percentuale di radioisotopi. Nel caso dell'O-16 la reazione di annichilazione produce raggi gamma individuabili con la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) che può essere impiegata durante e dopo la terapia protonica a scopo dosimetrico.

3.3.4.6. IMPT

Le eterogeneità dei tessuti influenzano il percorso dei protoni per cui nella scelta della angolazioni dei campi conviene evitare sia i tessuti con importanti disomogeneità, se possibile, che le strutture a forma complessa che necessitino di compensatori, p. es. le cavità sinusali. Tra gli algoritmi utilizzati per il calcolo di dose il più semplice e veloce quello definito a fascio di intensità uniforme (uniform-intensity beam) in quanto basato sulla distribuzione di dose ottenuta mediante un fascio con queste caratteristiche che incide su un fantoccio piano acqua equivalente. Allo stesso tempo è il meno accurato soprattutto nella valutazione delle conseguenze di eterogeneità complesse e nell'utilizzo di pencil beam.



L'algoritmo a Pencil Beam multiplo (multiple pencil beam) invece, considerando l'intero fascio e la possibilità di usare la fluenza in qualunque punto del fascio stesso, può essere impiegato anche in fasci disomogenei come nel caso della terapia con protoni ad intensità modulata (IMPT), come pure nella valutazione degli effetti delle disomogeneità tissutali. Quindi con l'IMPT e Pencil Beam si diminuiscono i tempi del trattamento, il numero delle sedute e se ne aumenta l'efficacia delle stesse.

La possibilità di modulare l'intensità in funzione della posizione precisa del fascio di protoni permette di ridurre la dose non necessaria e di ottimizzare il trattamento al massimo: infatti in base alla particolare conformazione del tumore e del paziente si può scegliere come e quanto irraggiare.

3.3.4.7. IGPT

Per completare il programma d'integrazione con il reparto di radioterapia, l'impianto di Protonterapia ha bisogno di avere al proprio interno la possibilità di produrre immagini e/o di gestire quelle che arrivano dall'esterno. L'utilizzo di immagini 3D è funzionale non solo alla localizzazione del tumore ma anche alla pianificazione giornaliera con relative correzioni.

In particolare le soluzioni IN ROOM, sia CT che ancor meglio Cone Beam CT (CBCT) con possibilità di essere posizionate senza muovere il paziente, sono quelle ottimali: pertanto esse dovranno essere incluse nella dotazione dell'impianto. Per entrambe le soluzioni alcuni artefatti possono essere causati dal movimento degli organi: fortunatamente sono ormai disponibili sistemi "motion-correlated images" per TPS ossia SW che correlano varie tipologie d'immagini 2D e 3D.



4. Ipotesi di definizione del nuovo edificio per Protonterapia

4.1. Dati urbanistici.

Per la impostazione del progetto di fattibilità del nuovo Centro di Protonterapia, preliminarmente è necessario verificare quale sia la volumetria disponibile nel lotto sede del comprensorio IRCCS Oncologico di Bari.

DATI DI P.R.G.		
ART. 32 Lettera D)		
Aree ad uso delle attrezzature di servizio pubblico a carattere regionale o urbano		
Aree riservate all'intervento pubblico per le sedi e le attrezzature sanitarie ed ospedaliere, nelle quali è ammessa la costruzione di edifici e attrezzature a carattere ospedaliero e sanitario, nonché di alloggi e organizzazioni residenziali destinati sia alle esigenze connesse alla formazione professionale sanitaria, nel rispetto delle prescrizioni di seguito riportate:		
Ift (<i>indice di fabbricabilità territoriale</i>)		3 m³ / m²
Rc (<i>rapporto di copertura</i>)		max 50% dell'area
DATI DEL LOTTO		
SUPERFICIE DEL LOTTO²		46.247,10 m ²
VOLUMETRIA REALIZZABILE	(m ² 46,247,10x3,00 m ³ /m ²)	138.741,30 m ³
SUPERFICIE COPERTA REALIZZABILE	(m ² 46,247,10x0,50)	23.123,55 m ²
DATI RELATIVI AGLI EDIFICI ESISTENTI		
SUPERFICI DEGLI EDIFICI ESISTENTI		
SUP. COPERTA FABB. PRINCIPALE (p. seminterrato)	m ²	4.281,15
SUP. COPERTA PALAZZINA UFFICI (p. terra)	m ²	1.139,82
SUP. COPERTA LOCALI ACCESSORI	m ²	1.722,26
TOTALE SUPERFICIE COPERTA DEGLI EDIFICI ESISTENTI	m²	7.143,23
<i>Verifica</i>	m²	7.143,23<23.123,55
VOLUMI DEGLI EDIFICI ESISTENTI		
VOLUME FABBRICATO PRINCIPALE	m ³	92.648,73
VOLUME PALAZZINA UFFICI	m ³	14.897,19
VOLUME LOCALI ACCESSORI	m ³	8.354,05
TOTALE VOLUME DEGLI EDIFICI ESISTENTI	m³	115.899,97
<i>Verifica</i>	m³	115.899,97<138.741,30
CALCOLO DELLA VOLUMETRIA DISPONIBILE		
volume massimo realizzabile	m³	138.741,30
Volumi già realizzati	m³	115.899,97
volume locali tecnici esistenti	m³	3.003,44
TOTALE VOLUMI GIA' EDIFICATI	m³	118.903,41
RESIDUO VOLUME EDIFICABILE	m³	19.837,89

² dato rilevato da concessione n. 435/01



4.2. Descrizione del lotto di intervento

L'IRCCS Oncologico ha sede in Bari, in viale Orazio Flacco 65, ovvero in una zona fortemente urbanizzata in ambito cittadino, che beneficia della stretta vicinanza con le maggiori arterie di traffico stradale, con la stazione ferroviaria e con la Azienda Ospedaliera Policlinico.

Figura 7 – L'IRCCS rispetto alle principali vie di comunicazione cittadine



Realizzato nel 1939 come Presidio Ospedaliero Sanatoriale di Bari, l'edificio storico è rimasto nella disponibilità della USL Bari, venendo utilizzato fino ai primi anni '90, quando perdeva via via le proprie funzioni fino ad essere completamente abbandonato.

Individuato con legge regionale quale sede dell'IRCCS Oncologico, veniva fatto oggetto di un radicale intervento di restauro, comprendente anche la realizzazione dei bunkers per la allocazione degli acceleratori lineari, completato con la inaugurazione

avvenuta in data 11 dicembre 2010.

Gli stessi bunkers di radioterapia sono stati oggetto, nel corrente 2018, di un radicale aggiornamento, realizzato nell'ambito degli investimenti POR 2014-2020 autorizzati dalla Regione Puglia. Tale investimento, di oltre 2Mln euro, realizzato nei tempi programmati, ha consentito alle attrezzature di ritrovare i più elevati standard attualmente disponibili, consentendo all'IRCCS di ritornare all'avanguardia della radioterapia.

Figura 8 – IRCCS Oncologico



Oltre all'edificio storico, utilizzato per le funzioni ospedaliere, il comprensorio è costituito da altri edifici minori, tra cui:



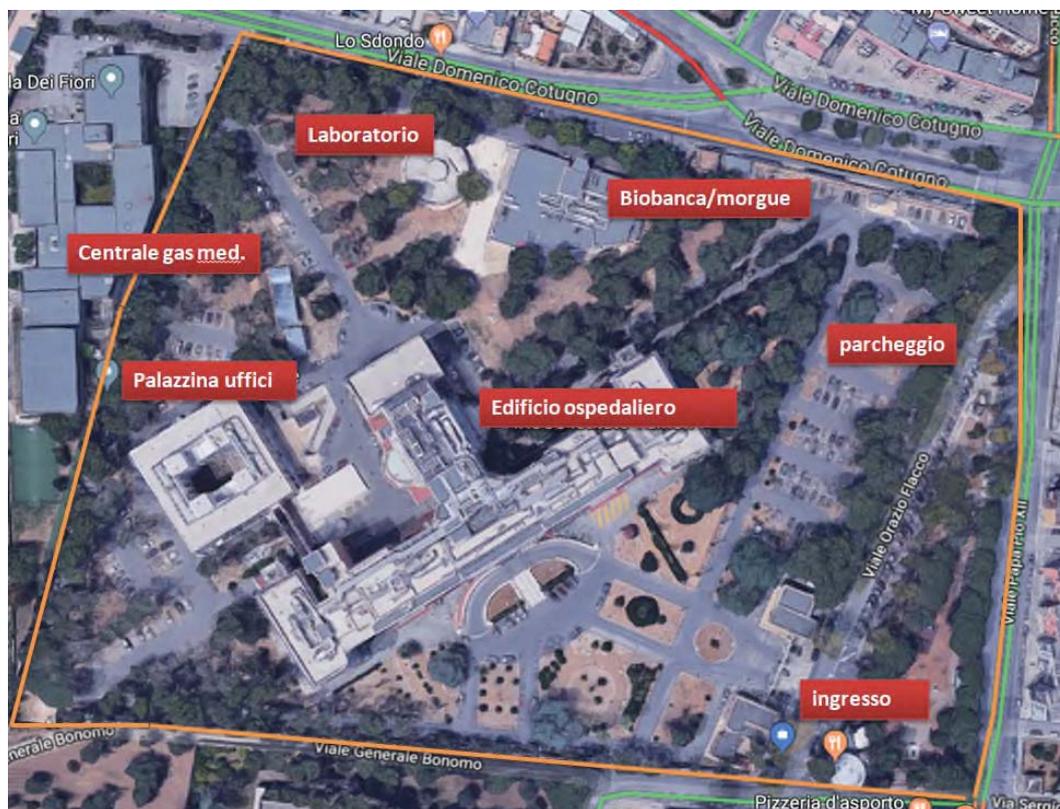
- una palazzina (c.d. "palazzina uffici"), connessa all'ospedale, che ospita attività amministrative, attività ambulatoriali (infusione di chemioterapie), farmacia ospedaliera, servizi;
- una palazzina che ospita la Biobanca istituzionale, la Morgue, le centrali tecnologiche, i locali tecnici;
- un piccolo laboratorio per nanotecnologie;
- edifici di servizio all'ingresso, comprendenti le autorimesse, gli spazi utilizzati dalle associazioni di volontariato, servizi.

Al fine di individuare il più adeguato posizionamento del nuovo centro di protonterapia all'interno del comprensorio, si evidenziano alcune considerazioni.

Un primo spazio libero, utilizzabile per nuove edificazioni, è quello attualmente destinato a parcheggio per la utenza; ovviamente, sia per garantire tale funzionalità, sia per obbligo di rispetto degli standard di parcheggio compresi nelle norme urbanistiche, un eventuale intervento in tale area sarebbe possibile solo se affiancato dalla realizzazione di nuovi stalli, eventualmente in apposita struttura interrata. Tale soluzione, quindi, potrà essere praticabile solo se, ad esito delle valutazioni rese possibili dal presente studio, risulterà finanziabile, nell'ambito del più generale intervento, anche una nuova infrastruttura per il parcheggio interrato.

Una seconda possibile soluzione è allocare il nuovo building in adiacenza all'edificio che, nella figura seguente, è epigrafato come "Biobanca/morgue". Tale soluzione richiederebbe la demolizione dell'edificio rotondo che nella figura seguente è indicato come "laboratorio": si tratta di una costruzione di nessun rilievo architettonico, e di scarsa funzionalità a causa della particolare forma. La cui eventuale demolizione a favore del nuovo centro di Protonterapia può essere considerata facilmente praticabile.

Figura 9 – edifici presenti nel lotto di intervento



L'edificio che nella figura precedente è indicato come "centrale gas medicali" può essere spostato, laddove la nuova iniziativa lo richiedesse.



Le alberature presenti nel parco dell'IRCCS possono essere spostate, ma con la dovuta attenzione e previa attivazione delle necessarie prassi autorizzative.

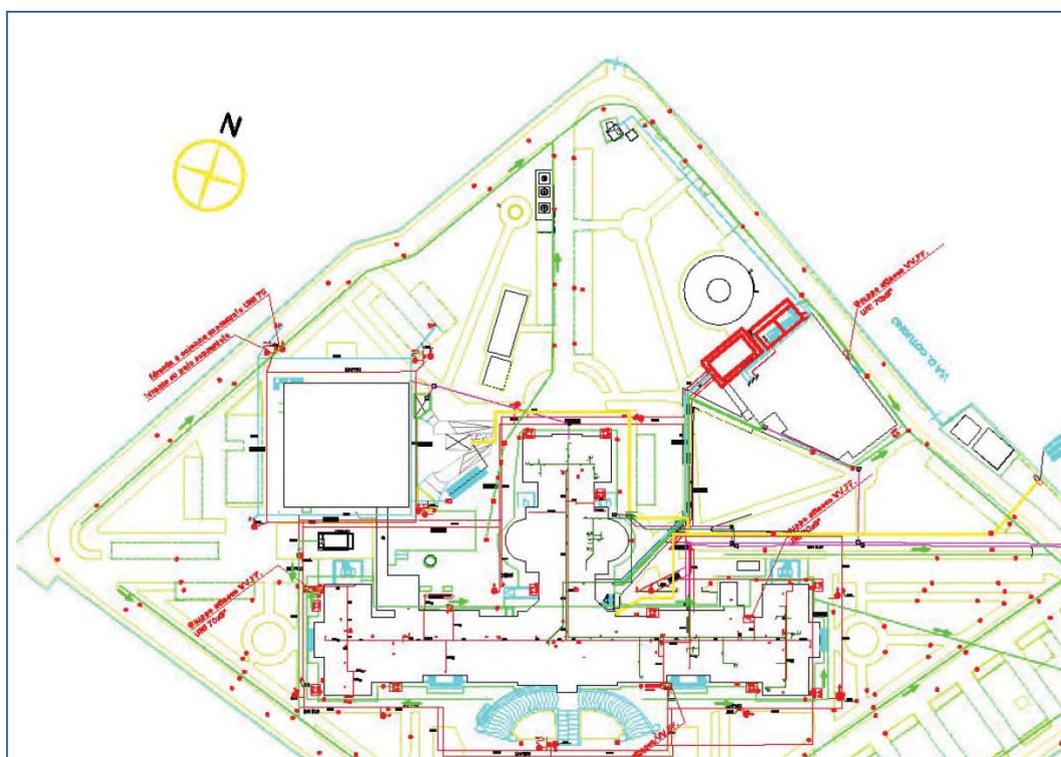
4.3. Posizione dei sottoservizi.

Un ulteriore elemento da tenere in grande considerazione è costituito dalla posizione delle linee degli impianti dei sottoservizi (idrico, fognante, rete acqua VVF, elettrico, dati).

Tali linee sono configurate essenzialmente lungo un tracciato perimetrale e lungo direttrici ben addensate in alcune determinate zone; si possono così individuare diverse aree libere per gli eventuali nuovi interventi.

La figura seguente riporta i tracciati degli impianti presenti nel lotto, secondo tracciati che sarebbe opportuno non intaccare se non in minima parte.

Figura 10 – posizione dei sottoservizi



4.4. Correlazione tra il nuovo Centro e la attuale Radioterapia.

Un ulteriore considerazione di notevole rilievo ai fini del posizionamento del nuovo centro, deve essere svolta in relazione alla posizione del medesimo rispetto all'edificio ospedaliero, e rispetto alla attuale Radioterapia.

L'Unità Operativa di Protonterapia dovrà affiancare la propria attività clinica (visite ambulatoriali, simulazione e imaging, sedute di terapia, se necessario anche in regime day hospital o degenza, visite periodiche di controllo, follow-up) a quella delle altre Uo (Oncologia, Radioterapia, Anatomia patologica) dell'IRCCS Oncologico, nell'ambito dell'approccio (già da tempo consolidato in tale Istituto) per PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali).



Normalmente il paziente fornisce la documentazione relativa agli accertamenti diagnostici e alle terapie già seguite; fanno seguito visite ambulatoriali e ulteriori esami strumentali, propedeutici alla presa in carico dei pazienti e definizione del piano di trattamento. Tali attività si svolgono in regime ambulatoriale o, quando necessario, in regime di day hospital o di ricovero presso le unità oncologiche.

Ne consegue la necessità di valutare la opportunità di integrare fisicamente il centro già esistente di Radioterapia con il nascente centro di Protonterapia.

La integrazione tra Protonterapia e Radioterapia produrrebbe sicuramente innumerevoli benefici effetti:

- la prima parte del percorso terapeutico (accoglienza, prima fase diagnostica, simulazione) è, nei due casi, sostanzialmente sovrapponibile. La integrazione consente pertanto una migliore accoglienza del paziente, e una razionale condivisione delle risorse.
- In caso di integrazione tra le due unità, si ottiene un beneficio sia nelle fasi degli studi preliminari che nelle fasi di follow-up: la duplicazione degli spazi, delle attrezzature e del personale non risponde a principi di efficacia e efficienza.
- Inoltre l'Uo di Protonterapia svolge attività di consulenza sulle patologie per le quali è potenzialmente indicato il trattamento con protoni, compreso l'invio a specifici centri di trattamento; partecipa a gruppi di lavoro aziendali multidisciplinari su patologie selezionate ed è parte di una rete nazionale e internazionale di ricerca scientifica. Tali attività, che pongono i centri di Protonterapia all'interno di una comunità scientifica internazionale di elevatissimo livello devono esprimere i propri benefici su tutto il personale, compreso quello della Radioterapia tradizionale.

Rispetto a tali istanze, si deve però evidenziare che la configurazione dell'IRCCS presenta alcuni elementi di criticità.

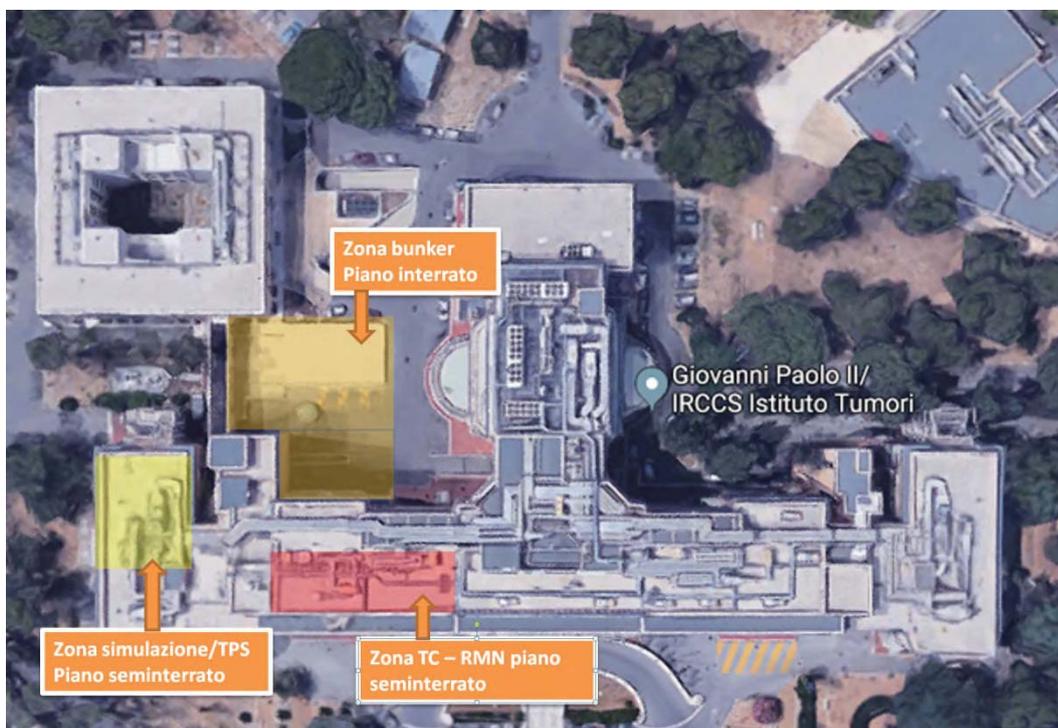


Figura 11 – attuale posizione dei bunkers (piano interrato), della zona simulazione e della diagnostica (piano seminterrato)



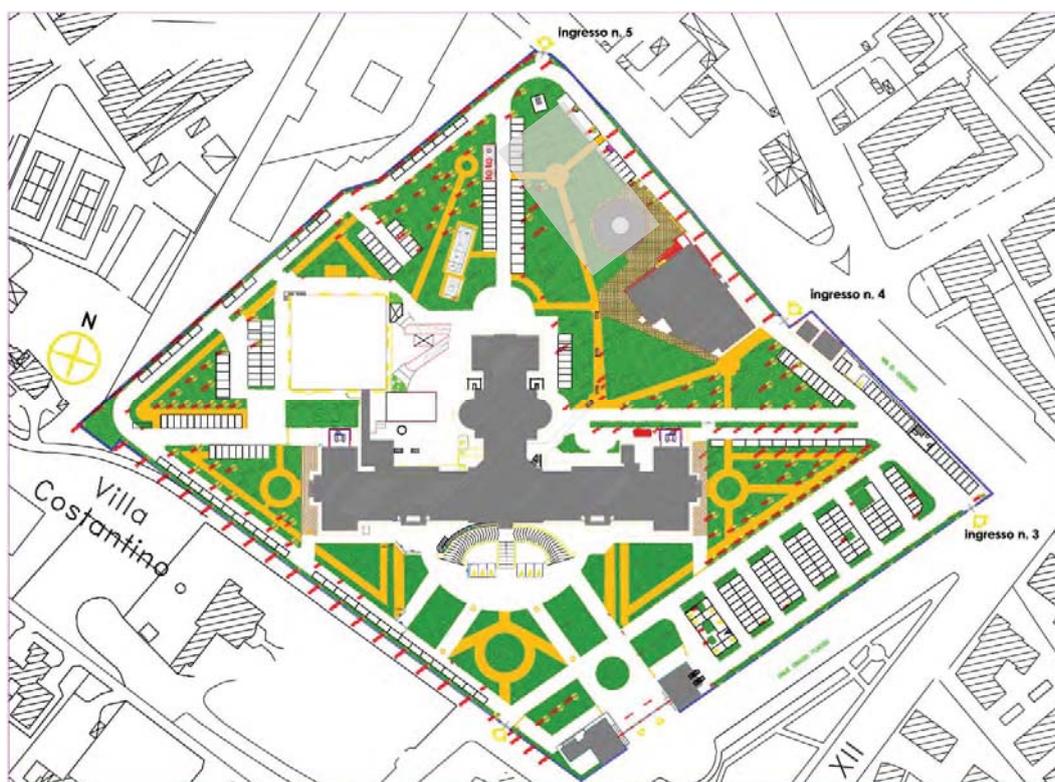
I bunkers di radioterapia sono situati sul fondo di un'ansa, chiusi tra edificio ospedaliero, palazzina uffici e viabilità di accesso. La posizione della attuale zona di simulazione è al piano seminterrato dell'edificio ospedaliero, così come la zona della diagnostica di immagine, con TC e MR, pertanto entrambe in posizione separata dalla zona dei bunker e addirittura poste a un livello diverso.

Appare quindi di difficile realizzazione la possibilità di costruire un nuovo edificio che sia in stretta adiacenza o comunque in posizione tale da consentire una condivisione delle zone di servizio.

4.5. Ipotesi di Layout del nuovo Centro di Protonterapia.

Facendo seguito alle precedenti considerazioni, si è elaborata una ipotesi di layout del nuovo Centro di Protonterapia.

Figura 12 – Stato attuale del lotto di intervento



La posizione all'interno del comprensorio sede dell'IRCCS Oncologico occuperebbe l'area posta in adiacenza dell'edificio "biobanca/morgue". Per la piena funzionalità di tale area, sarà necessario procedere alla demolizione dell'edificio "laboratorio" (rif. Precedente figura n.9).

Il posizionamento dell'edificio richiederà opere di sistemazione esterna, comprendenti lo spostamento e ricollocazione di impianti arborei, e il rifacimento del parco a servizio del nuovo Centro.

Sarà necessario prevedere la riconfigurazione degli spazi di parcheggio e, laddove non fosse possibile adottare interventi strutturali che aumentino il numero di posti auto interni, adottare strumenti tecnologici per la gestione informatizzata delle risorse disponibili, da destinare alla utenza oncologica anche a scapito della utenza dipendente dall'IRCCS.



Sarà necessario provvedere allo spostamento e riposizionamento di un asse viario interno (si veda figura successiva); tali opere dovranno ricomprendere altresì lo spostamento delle centrali di stoccaggio gas.

Figura 13 – spostamento di un asse viario interno



Per la realizzazione del nuovo edificio, si è tenuto conto delle diverse soluzioni tecnologiche offerte sul mercato mondiale dai diversi produttori, adottando, nell'ambito del presente studio di fattibilità, un layout che accoglierebbe anche le tecnologie maggiormente invasive sia dal punto di vista dimensionale che dal punto di vista del numero e della superficie degli ambienti tecnologici di servizio.

Si è ipotizzato un edificio distribuito su tre livelli, piano

terra, interrato e piano primo.

Il piano terra provvederà alla accoglienza e all'indirizzo dei pazienti, immediatamente condotti nel loro percorso terapeutico verso gli ambienti di visita medica e di analisi tecnologica (comprendendo, in tale fase la simulazione).

Completano questo piano gli ambienti per la elaborazione di piani di trattamento, una sala di preparazione/risveglio per eventuali casi specifici richiedenti tale facility, gli ambienti di servizio e supporto alle sale di trattamento (spazi tecnologici, consolle) e le sale di trattamento vere e proprie. Queste sono state configurate nella ipotesi tecnologica della soluzione con un ciclotrone comune, allocato in proprio ambiente e connesso alle due sale di trattamento attraverso una catena del segnale. Ciò nell'ottica, come ripetuto in precedenza, di consentire la massima partecipazione alla gara da parte dei diversi operatori commerciali, e nonostante, come ricordato in precedenza, il mercato tecnologico stia approfondendo e validando sempre di più le soluzioni "stand alone", ovvero con macchine autonome e dotate ciascuna del proprio ciclotrone (e quindi senza necessità dell'ambiente ad esso dedicato e del percorso della catena di segnale).

I piani primo e interrato completano la dotazione di ambienti di servizio arricchendo gli spazi per visita medica e gli studi medici.

Al piano interrato, inoltre, sono presenti gli ambienti per l'accoglienza degli impianti (es. unità trattamento aria, quadri elettrici, UPS), e gli spazi per la diagnostica con risonanza magnetica.

Ovviamente, gli ambienti di lavoro per la installazione della MR dovranno conformarsi a quanto prescritto dalle vigenti linee guida. Inoltre, adiacente l'attività di preparazione devono essere previsti locali per l'anestesia (1 sala induzione, 2 sale risveglio, control room, locale anestesisti, bagno assistito ecc.), utilizzati per assicurare la riproducibilità della seduta di terapia e l'assenza di movimenti dei pazienti, specie di quelli pediatrici, durante la terapia.

Nelle figure seguenti è riportato il dettaglio delle distribuzioni planimetriche dei diversi livelli.

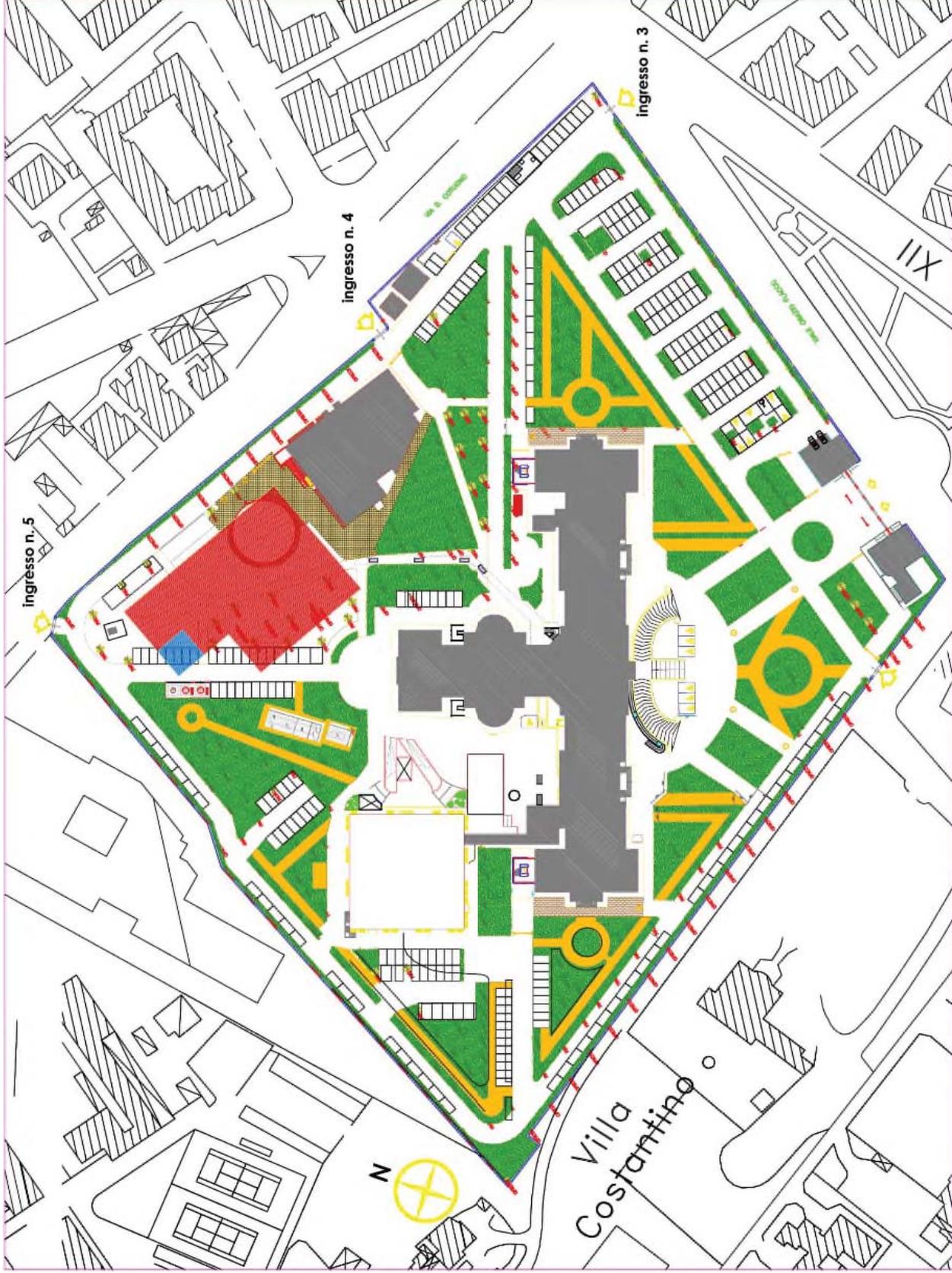


Figura 14 – ipotesi di allocazione del building

piano terra

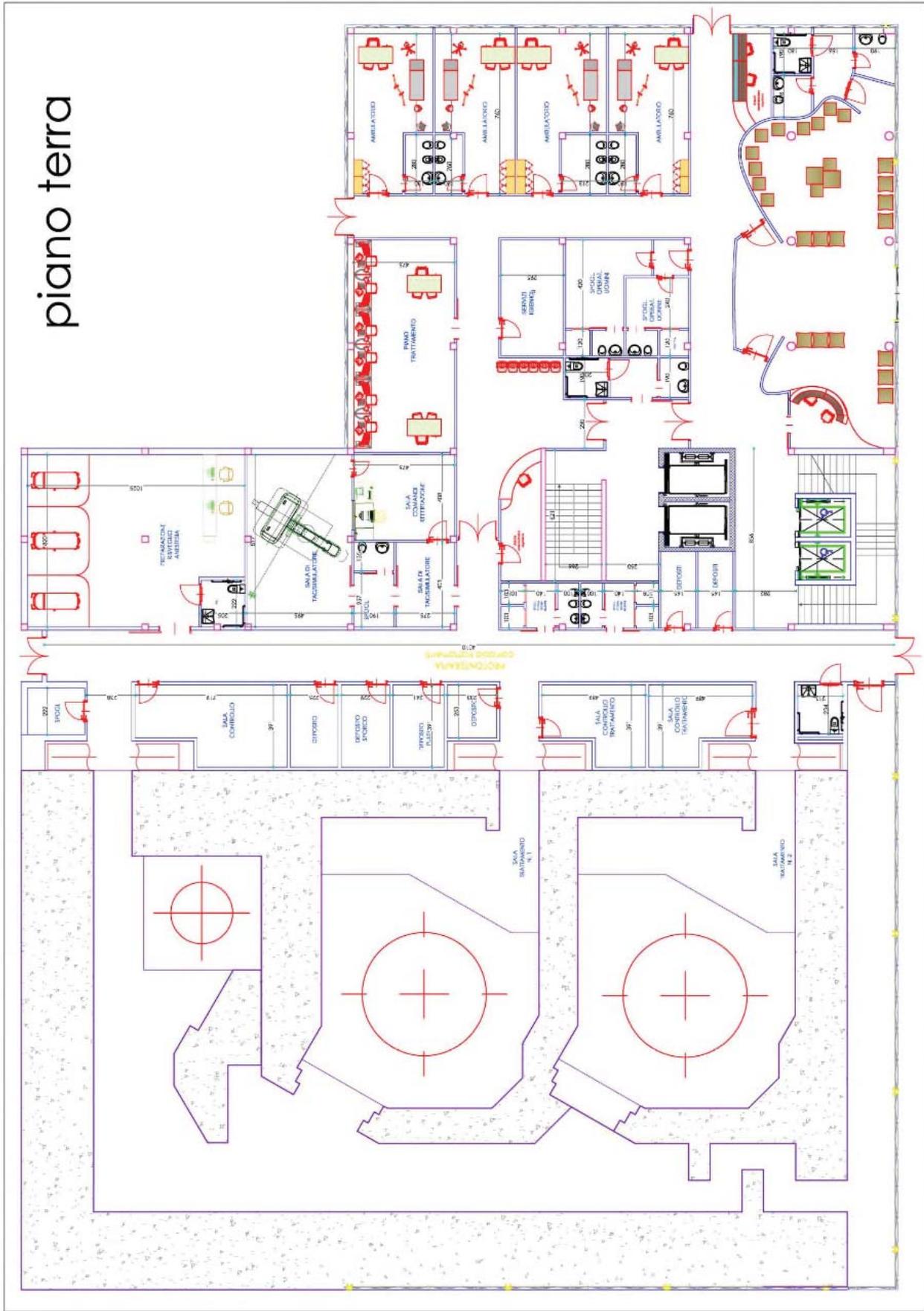


Figura 15 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano terra

piano primo

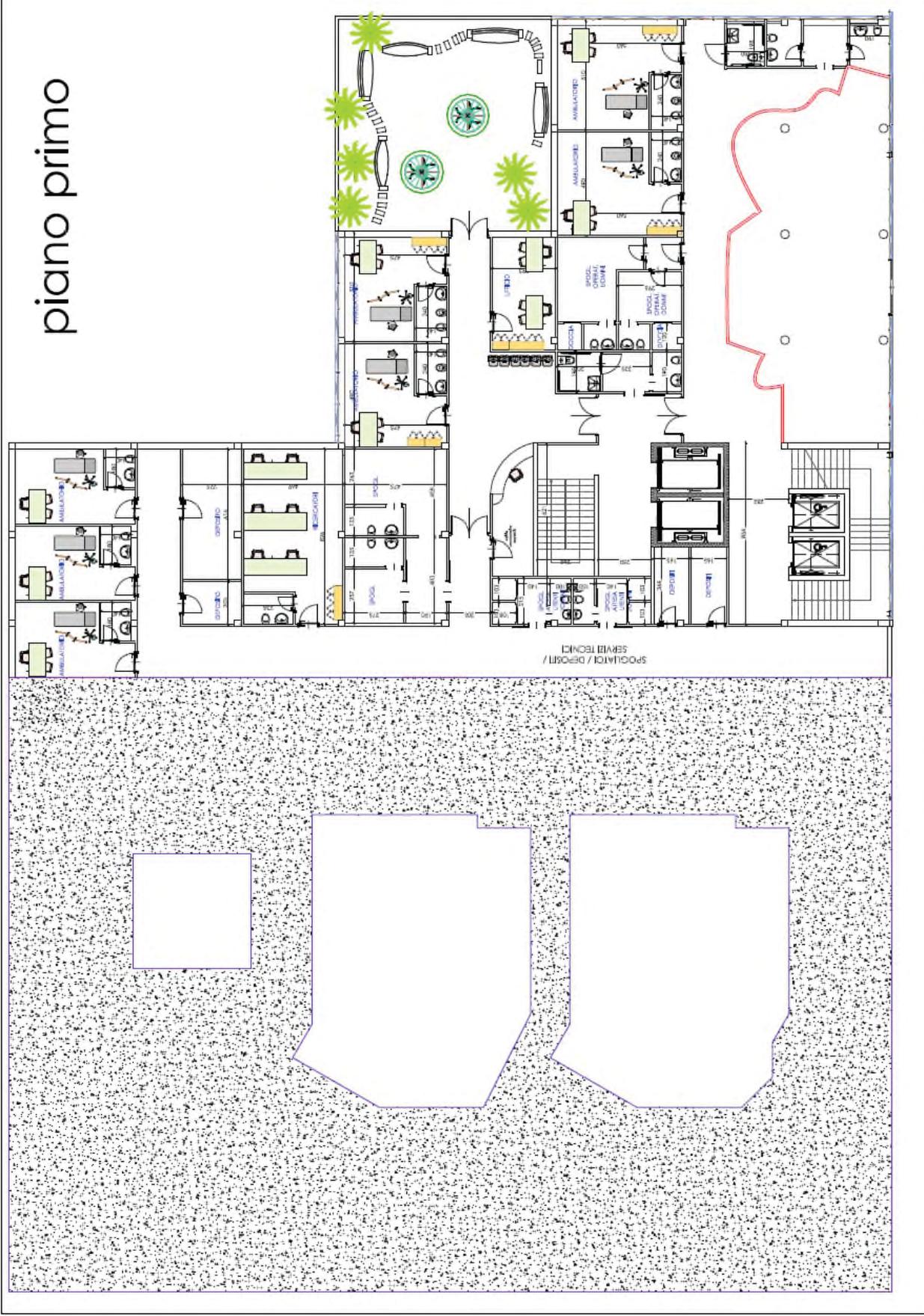


Figura 16 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano primo

piano interrato

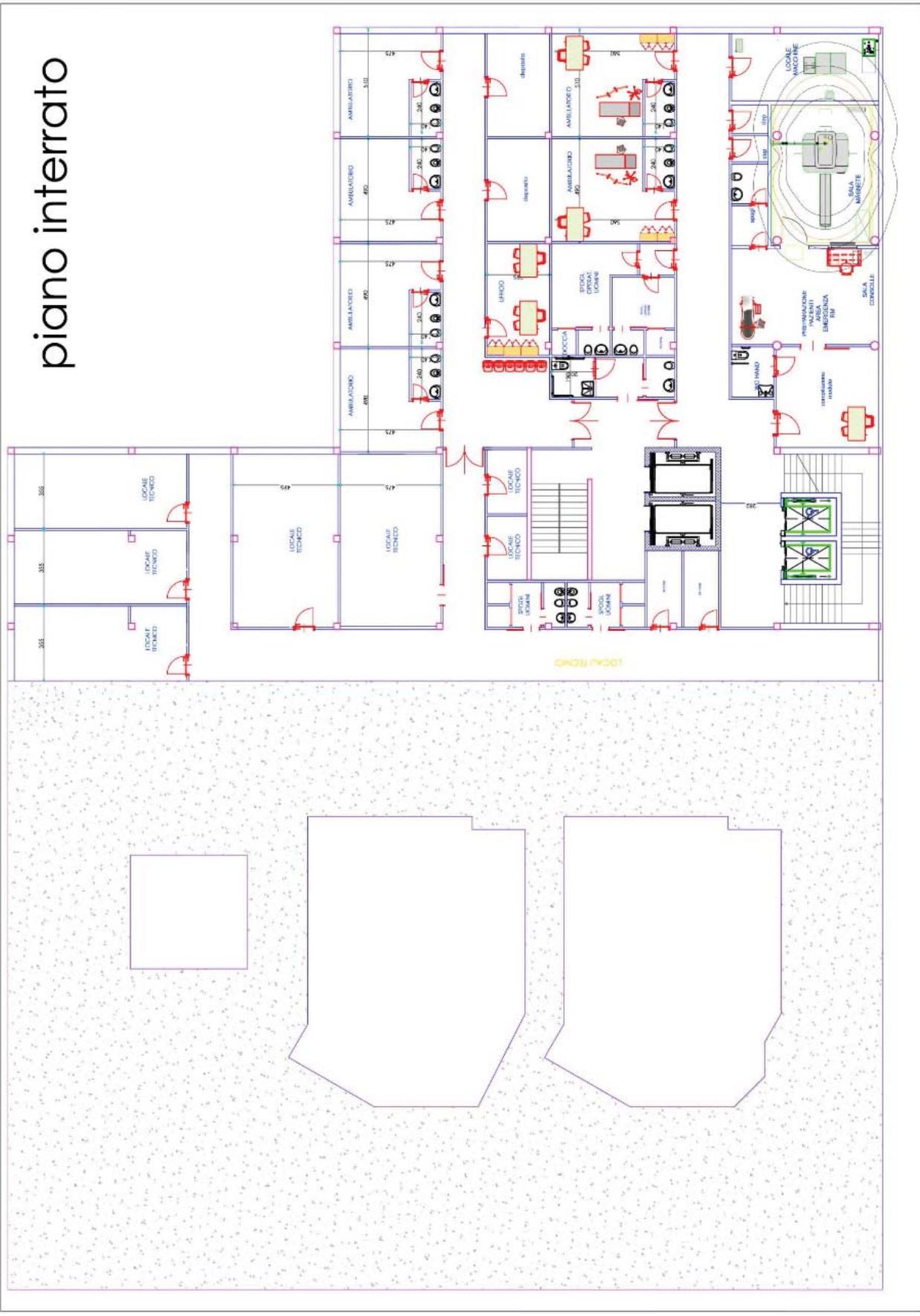


Figura 17 – ipotesi di distribuzione planimetrica del piano interrato



5. Ipotesi di fattibilità economica

5.1. Fabbisogno di prestazioni di protonterapia nella Regione Puglia.

Il Rapporto AIRO 2004 stimava la necessità sul territorio nazionale di almeno 5 centri di Protonterapia e un centro di ioni carbonio in Italia per soddisfare la richiesta di trattamenti.

Le nuove prestazioni non sono alternative alla radioterapia tradizionale, ma andranno a coprire una fascia di pazienti con tumori resistenti alle radiazioni tradizionali oppure inoperabili perché difficili da raggiungere o circondati da organi o tessuti delicati.

Il bisogno in termini di radioterapia espresso dai pazienti residenti in Puglia si aggira intorno ai alle 280.000 prestazioni l'anno, con 2.300 ricoveri annui. I soggetti residenti che nel 2015 sono andati sottoposti ad un trattamento radioterapico in regime ambulatoriale in Regione sono circa 9.000, oltre a un numero pari a poco più di 800 sottoposti ad un trattamento radioterapico in regime di ricovero, e circa un centinaio di pazienti che ha subito un trattamento in regione in entrambi i setting.

Una quota di soggetti residenti trova riscontro alla propria domanda fuori regione per una spesa in termini di mobilità passiva per radioterapia quantificabili intorno ai 6.000.000,00 di euro circa annui, comprendendo ricoveri e prestazioni specialistiche³.

In base allo studio condotto dall'AreSS Puglia, allo stato attuale vi sono, tra strutture pubbliche e private, n.ro **20 acceleratori lineari** accreditati in regione Puglia.

Con nota del 7 marzo 2018, l'ARESS Puglia ha trasmesso al Dipartimento Promozione della Salute e Benessere Sociale e dello Sport per Tutti un documento con la stima del bisogno di prestazioni di protonterapia su scala regionale (fonte Registro Tumori Puglia).

In tale documento è riportato che *"...pur con un margine di imprecisione riveniente dal disallineamento fra la modalità di classificazione per sede delle neoplasie effettuata dal registro regionale e la classificazione per istotipo adottata nel DPCM, il numero di casi attesi eleggibili al trattamento con protonterapia ammonterebbe a circa 1.286 soggetti all'anno. Da considerare, in aggiunta a ciò, una percentuale di soggetti da sottoporre a ritrattamento (range 9% - 39% a seconda delle sedi trattate - Perez & Brady: Principle and practice of Radiation Oncology, ed. 2010) che potrebbe giovare della tecnologia in funzione della capacità delle radiazioni corpuscolari (protoni) di raggiungere con maggiore precisione la zona bersaglio risparmiando i tessuti sani circostanti o i tessuti già in precedenza sottoposti a radiazioni.*

5.2. Valore del DRG per attività di protonterapia utilizzato nel presente studio di fattibilità.

Allo stato attuale, non è disponibile un DRG per protonterapia.

Il DPCM 12 gennaio 2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale - Supplemento n.15, ha definito i nuovi LEA, sostituendo integralmente il DPCM 29 novembre 2001, ed ha introdotto nel "Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale" nuove prestazioni

³ dati ARESS, fonte documento R.O.P., in deliberazione della Giunta Regionale 20 marzo 2018, n. 428



nell'ambito della branca di radioterapia. Non è ancora disciplinata la erogazione delle nuove prestazioni specialistiche di protonterapia, per il cui inserimento nei nuovi LEA, è necessario attendere la pubblicazione del cosiddetto "decreto tariffe", in via di definizione.

Con il decreto del Ministero della Salute del 18/1/2016 è stata istituita la Commissione permanente prevista dal Patto per la Salute 2014/2016, per l'aggiornamento delle tariffe massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni specialistiche ambulatoriali.

In particolare è stata inclusa tra le prestazioni erogabili l'Adroterapia, forma di Radioterapia avanzata che al posto dei raggi X (fotoni), utilizza ioni carbonio e protoni emessi da un acceleratore di particelle;

le condizioni di erogabilità di tale approccio terapeutico sono state indicate nel predetto DPCM e riguardano le forme tumorali di seguito riportate, in assenza di malattia metastatica o comorbidità invalidanti che riducano in maniera significativa l'aspettativa di vita:

- cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide;
- tumori del tronco encefalico (escluso i tumori intrinseci diffusi del ponte) e del midollo spinale;
- sarcomi del distretto cervico-cefalico, paraspinali, retroperitoneali e pelvici;
- sarcomi delle estremità ed istologia radiopersistente (osteosarcoma, condrosarcoma);
- meningiomi intracranici in sedi critiche (stretta adiacenza alle vie ottiche e al tronco encefalico);
- tumori orbitari e periorbitari (es. seni paranasali) incluso il melanoma oculare;
- carcinoma adenoideo-cistico delle ghiandole salivari;
- tumori solidi pediatrici;
- tumori in pazienti affetti da sindromi genetiche e malattie del collagene associate ad un'aumentata radiosensibilità;
- recidive che richiedono il trattamento un'area già precedentemente sottoposta a radioterapia.

Nello specifico, la terapia radiante dei tumori con protoni e ioni carbonio sta acquisendo un crescente interesse nel campo sanitario in quanto tali particelle consentono di aggredire la massa tumorale con una dose di energia molto elevata rispetto alle altre radiazioni finora impiegate (fotoni ed elettroni) con la possibilità di aumentare la percentuale di cura dei tumori senza metastasi e di ridurre i tempi di trattamento.

Il cosiddetto "Decreto tariffe" per la remunerazione delle prestazioni specialistiche ambulatoriali non è stato ancora adottato, pertanto, è opportuno impiegare il fortuito lasso temporale per individuare soluzioni praticabili e realizzabili sul territorio al fine di avere una pronta risposta alla sicura richiesta da parte dei cittadini pugliesi delle nuove prestazioni che potrebbero aumentare in maniera sensibile la mobilità passiva extraregionale.

Identico stato di incertezza si riscontra al di fuori del territorio nazionale. Negli ultimi anni le tariffe sono in diminuzione ed anche il rimborso da parte di Medicare è diminuito fino all'equivalente di circa **21.000 euro**. Questo sarà il parametro assunto nei successivi calcoli per la sostenibilità del progetto. In realtà, ai fini della maggiore diffusione della tecnologia anche in ambito di sanità privata convenzionata, sarebbe auspicabile un valore del DRG che si assesti intorno a 26.000 euro.

Il rimborso per un trattamento con protoni nel mondo ha avuto negli anni passati dei valori che oggi si stanno dimostrando insostenibili. Al riguardo, nella successiva Tabella si riportano alcuni dati, desunti da esperienze di sanità privata in tutto il mondo. Tali dati in realtà sono scarsamente significativi, risultando soprattutto riferiti a sistemi basati sulla diffusione di assicurazioni sanitarie.

Tabella 2 – rimborsi riconosciuti in alcuni Paesi del mondo



Nazione	Istituzione	Tariffe			
		Tariffe per residenti		Tariffe per stranieri	
		unità di misura	importo	unità di misura	importo
Svizzera	Paul Scherrer Institute	CHF/frazione	1.100,00	€/trattamento	30-40.000,00
Francia	Orsay	€/frazione	1.300,00	€/trattamento	40.000,00
Germania	Essen, Monaco			€/trattamento	>50.000,00
Stati Uniti	Loma Linda	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	160.000,00
Stati Uniti	MD Anderson	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	180.000,00
Stati Uniti	Univers. Pennsylvania	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	>100.000,00
Stati Uniti	UFPTI Florida	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	>120.000,00
Stati Uniti	MGH	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	>200.000,00
Stati Uniti	HUPTI Virginia	\$/frazione	1.200,00	\$/trattamento	>80.000,00

5.3. Valutazione del fabbisogno in termini di personale⁴

Un elemento fondamentale per la impostazione di una valutazione di fattibilità economica è il costo del personale.

In premessa occorre specificare che l'investimento in termini di personale per un centro di Protonterapia (PT) è maggiore rispetto a quanto previsto per un centro che utilizzi fotoni ed elettroni. Ciò in ragione della maggiore complessità che caratterizza le differenti fasi di preparazione, simulazione ed esecuzione della procedura, delle maggiori precauzioni radioprotezionistiche necessarie in funzione delle alte energie utilizzate e pertanto degli accresciuti compiti del Radioterapista Oncologo (RO), del Fisico Medico (FM) e del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM).

In particolare nella PT, assume una importanza specifica il movimento del target ed il posizionamento del paziente. Il RO segue personalmente le fasi di simulazione che acquistano una importanza particolare. Analogamente l'assenza di un imaging durante il trattamento rende la fase di posizionamento e terapia particolarmente delicate sia per il RO che per il TSRM.

Il FM è impegnato nella articolata stesura e rivalutazione in corso di terapia dei piani di trattamento, nell'accurato calcolo della dose in funzione della maggiore sensibilità del fascio protonico alle densità tissutali, nella minimizzazione del disturbo del fascio per evitare bruschi gradienti di densità, nelle frequenti procedure di ricalibrazione dei sistemi di imaging e di gating; si dedica inoltre ad un controllo più frequente delle grandezze dosimetriche rispetto alla terapia con fotoni ed elettroni, ed utilizza a tal scopo tecnologie più innovative.

In ragione di quanto riportato, la durata di ogni frazione è circa il doppio rispetto alla Radioterapia con fotoni-elettroni (30' vs 15').

⁴ Contributo della dottoressa Elisabetta Graps, in qualità di componente del gruppo di lavoro per la realizzazione di un centro di Protonterapia in Puglia ex nota Prot. ARESS_Puglia/ARESS/15.01.2018/0000137, e di Coordinatrice dei TT HTA di RTO (DDG ARESS 19 e 23/2016 e 123/2017) e Fisica Medica (DCS ARESS 102/2018)



Dalle evidenze consultate, si riscontra grande variabilità nel mondo sul numero di figure professionali necessarie per le nuove metodiche, né si ritiene utile adottare i criteri di quantificazione del personale in funzione dei pazienti trattati in USA (1 medico /150 pazienti) ed in Europa (1 medico/125 pz) poiché il numero di pazienti, in virtù della possibilità di adottare schemi ipofrazionati, tenderà ad aumentare. Ciò nonostante, dalle evidenze reperite e dalle esperienze in corso in Italia ed in Europa, è possibile trarre alcune indicazioni che di seguito si riassumono.

Un centro PT che operi su due sale di trattamento su due turni (uno al mattino ed uno al pomeriggio) necessita di un organico che, tenendo conto di ferie, riposo biologico, riposo compensativo fra turni comprenda:

- 10 Medici Radioterapisti Oncologi incluso 1 Direttore: (1 per turno per sala=4; 1 prime visite e consulenze, 1 per visite di follow up, 2 per procedure di impostazione, 2 per attività di ricerca)
- 7 Fisici Medici incluso un Direttore: (1 per turno per sala=4; 2 per mantenere l'impianto pronto ai trattamenti; 1 per attività di ricerca)
- 15 Tecnici Sanitari di Radiologia Medica: (3 per turno per sala= 12 +3 per assenze)
- 4 Infermieri Professionali: (1 per turno per sala=4)
- 4 Operatori Socio Sanitari: (1 per turno per sala=4)
- 2 Unità di personale del ruolo amministrativo.
- E' opportuno prevedere un Dirigente responsabile della gestione tecnica della infrastruttura (nonché delle relazioni con le Ditte operatrici della manutenzione).

Tutto il personale da dedicare alle attività di PT necessita di training specifico, da svolgersi on-site e soprattutto in centri di provata esperienza. E' inoltre opportuno che la formazione sia avviata non appena completate le procedure di aggiudicazione di gara.

In particolare, si può ipotizzare la seguente declaratoria di funzioni:

Direttore Clinico.

Oltre alla gestione dal punto di vista clinico e manageriale, il ruolo contemplerà anche la promozione dell'Uo di Protonterapia su contesti Nazionali e Internazionali, attraverso la valorizzazione di competenze e sinergie tra i vari partner del territorio regionale idonee a favorire la messa a regime della capacità di cura. In particolare, il Direttore dovrà operare congiuntamente ed in sinergia con gli altri attori dislocati sul territorio; dovrà quindi garantire, attraverso un networking adeguatamente strutturato e gestito, lo sviluppo di un progetto complesso, assicurandone l'aderenza in termini di budget ed obiettivi al programma pluriennale definito dalla Direzione Strategica. Dovrà garantire il coordinamento con la Direzione Scientifica dell'IRCCS Oncologico, al fine di programmare e realizzare le linee di ricerca concordate.

Direttore Tecnico.

Provvede alla gestione delle risorse tecnologiche, intese sia come infrastruttura edilizia, sia come impianto tecnologico. Dovrà curare la gestione dei contratti, sia con riferimento alle manutenzioni, sia relativamente alle forniture (di energia, acqua, gas eccetera), verificando nel tempo la efficienza e la convenienza dei contratti, e facendosi carico del rispetto degli standard di servizio definiti con il metodo degli SLA (service level agreement).

risorse di Fisica Sanitaria

Tra queste, il Responsabile Fisico e i Dosimetristi; questi ultimi operanti in Protonterapia, si occupano dei Controlli di Qualità, sia Dosimetrici che Meccanici, di tutte le apparecchiature radianti dislocate nel Reparto; di loro competenza sono inoltre, in



collaborazione col Fisico Medico ed il Medico Radioterapista, lo studio, l'elaborazione, la produzione e la verifica (tecnica e dosimetrica) dei Piani di Cura di Radioterapia per i pazienti oncologici. Il Fisico Dosimetrista è infine coinvolto, assieme al Fisico Medico EQ competente, alla tenuta dei registri di dosimetria personale, nonché alla supervisione del corretto utilizzo dei vari presidi di lettura dosimetrica.

Medici di Radioterapia

In collaborazione e alle dipendenze del Direttore, pianificheranno e seguiranno il percorso clinico dei pazienti.

Tecnici TSRM

I TSRM operanti in Protonterapia dovranno avere skills diversi da quelli classici dei TSRM Sanitari di Radiologia Medica; il TSRM presso l'Unità Operativa di Protonterapia, svolge la propria attività essenzialmente in TC, in Risonanza Magnetica e nelle sale di protonterapia. È il punto di riferimento per il paziente durante le procedure di Moulage (preparazione dei presidi di posizionamento e immobilizzazione) e durante l'esecuzione del trattamento radiante, solitamente articolato in più sedute da eseguire in diversi giorni.

Il TSRM ha il compito di preparare, con le indicazioni ricevute dai Medici Radioterapisti, i sistemi d'immobilizzazione che serviranno per l'esecuzione del trattamento e di assistere il paziente durante l'esecuzione di tale procedura, fornendo spiegazioni e supporto all'assistito.

Tale preparazione include la CBCT (Cone Beam Computed Tomography) che è eseguita all'interno della sala di trattamento e che sarà inclusa tra le apparecchiature complementari a quella di Protonterapia stessa; tale modalità snellisce enormemente tutto il flusso di lavoro previsto fino a qualche tempo fa in cui la CT era in locali adiacenti. Lo scopo infatti è quello di assicurare la ripetibilità del trattamento durante le diverse sedute ed al tempo stesso di far assumere al paziente la posizione più comoda e più idonea all'esecuzione della terapia radiante.

A completamento dell'organico, si è considerata la presenza di un operatore addetto alla reception del Centro.

In considerazione della altissima specializzazione richiesta agli operatori di un centro di Protonterapia, soprattutto rispetto agli aspetti strettamente tecnico-tecnologici (in particolare per quelli legati alla gestione del fascio), può essere utile prevedere nel contratto con la ditta fornitrice un periodo iniziale di affiancamento, durante il quale sia garantito il supporto di personale del fornitore. In tal caso, per tale personale, da considerare ulteriore rispetto alle precedenti risorse interne, sarà necessario prevedere ulteriori spazi all'interno del centro.

La presenza in Puglia del centro di PT, potrebbe infine rappresentare un'eccezionale occasione di stimolo alle attività di ricerca, trasferimento tecnologico ed internazionalizzazione, con potenziali ricadute di grande rilievo nel campo biomedico (radiobiologia, imaging), della fisica medica e dell'ingegneria biomedica. Per favorire il concretizzarsi di tali opportunità, si è previsto al piano primo dell'allegato layout apposito spazio per i ricercatori.

La contiguità fra Clinici, Fisici Medici, Ricercatori, Esperti in data management, etc. consentirebbe certamente di creare in loco un substrato fertile per ulteriori sviluppi nei settori summenzionati.



5.4. Valutazione dell'investimento iniziale.

attrezzature			
descrizione	Item	Note	totale in €
attrezzature	n. 2 acceleratori di protoni (incute 1 anno garanzia)		€ 40.000.000
	TPS - completo		€ 1.250.000
	TC simulatore		€ 800.000
	MR		€ 1.000.000
	attrezzature per dosimetria		€ 330.000
	attrezzature per immobilizzazione e monitoraggio paziente		€ 304.000
	arredi		€ 200.000
	informatica		€ 100.000
	ulteriori postazioni TPS TPS		€ -
	licenza ARIA/Interfaccia con la Radioterapia		€ 350.000
	attrezzature di anestesia		€ 400.000
	sistema comunicazioni audio/video		€ 150.000
	Installazione	inclusa	€ -
	formazione	inclusa	€ -
		TOTALE	€ 44.884.000
Costi di costruzione e progettazione			
opere	scavi, movimentazione terra, sistemazioni esterne, rimodulazione tracciati sottoservizi		€ 600.000
	spostamento centrale gas medicali		€ 80.000
	cabina elettrica		€ 800.000
	building		€ 4.000.000
	opere di installazione attrezzature (compresi oneri di cantiere, trasporti, assicurazione spese generali)		€ 1.200.000
		TOTALE	€ 6.680.000



SCHEMA QUADRO ECONOMICO DI SPESA

		€	€
A. IMPORTO PER FORNITURE, LAVORI, SERVIZI	A. Importo dei Lavori e delle forniture		
	A.1.1	Importo dei lavori	
		Totale importo lavori	6.680.000
	A.1.2	Importo delle forniture	44.884.000
	A.1.3	Importo dei servizi	0
	A.2	Oneri per la sicurezza non soggetti a ribasso	66.800
		Totale importo dei lavori e delle forniture e dei servizi (A.1.1+A1.2+A1.3+ A2)	51.630.800
	Totale importo soggetto a ribasso	51.564.000	
B. SOMME A DISPOSIZIONE DELL'AMMINISTRAZIONE	B. Somme a disposizione dell'Amministrazione		
	B.1	Lavori in economia, previsti in progetto ed esclusi dall'appalto	0
	B.2	Rilievi, diagnosi iniziali, accertamenti e indagini	30.000
	B.3	Allacciamento ai pubblici servizi	80.000
	B.4	Imprevisti	4.500.874
	B.5	Acquisizione aree o immobili, servitù, occupazioni	0
	B.6	Accantonamento di cui all'articolo 133 del D.Lgs.163/2006	0
	B.7	Spese di cui agli articoli 90, comma 5, e 92, comma 7-bis, del codice, spese tecniche relative alla progettazione, alle necessarie attività preliminari, al coordinamento della sicurezza in fase di progettazione, alle conferenze di servizi, alla direzione lavori e al coordinamento della sicurezza in fase di esecuzione, all'assistenza giornaliera e contabilità, l'importo relativo all'incentivo di cui all'articolo 92, comma 5, del codice nella misura corrispondente alle prestazioni che dovranno essere svolte dal personale dipendente.	1.032.616
	B.8	Spese per attività tecnico-amministrative connesse alla progettazione, di supporto al responsabile del procedimento, e di verifica e validazione	0
	B.9	Eventuali spese per commissioni giudicatrici	36.000
	B.10	Spese per pubblicità e, ove previsto, per opere artistiche;	10.000
	B.10	Spese per accertamenti di laboratorio e verifiche tecniche previste dal capitolato speciale d'appalto, collaudo tecnico amministrativo, collaudo statico ed altri eventuali collaudi specialistici	30.000
	B.11	Oneri del concessionario o contraente generale (progettazione e direzione lavori) e oneri diretti e indiretti (min 6% max 8%)	4.125.120
B.12	Opere di mitigazione e compensazione ambientale, monitoraggio ambientale	0	
	Totale Somme a disposizione dell'Amministrazione (B1+....+B12)	9.844.610	
C. I.V.A.	C. I.V.A.		
	C.1.1	I.V.A. su Lavori	22% 1.469.600
	C.1..2	I.V.A. su Forniture	22% 9.874.480
	C.1.3	I.V.A. su Servizi	22% 0
	C.1.4	I.V.A. su sicurezza	22% 14.696
	C.2	I.V.A. su Somme a disposizione dell'Amministrazione	22% 2.165.814
	Totale IVA	13.524.590	
	TOTALE COSTO INTERVENTO (A+B+C)	75.000.000	



6. Conclusioni.

Il presente studio di fattibilità è stato condotto come primo elaborato di analisi della problematica, con lo scopo di orientare la discussione successiva considerando che, dal punto di vista tecnico, è verificata la fattibilità della realizzazione all'interno della sede dell'IRCCS Oncologico.

Il quadro economico ipotizzato è stato definito in modo largamente cautelativo, tenendo conto dei costi di realizzazione registrati in interventi realizzati negli ultimi anni.

In realtà, sono noti esempi in cui il costo della singola attrezzatura per Protonterapia sono risultati notevolmente inferiori a quanto ipotizzato nel quadro economico.

Non si è ritenuto, allo stato attuale, di considerare tali valori ad evitare che, da una eventuale competizione tra operatori commerciali, essi risultassero discriminatori per la partecipazione da parte di Ditte le cui soluzioni sono attualmente attestate su costi maggiori.

E' evidente che, successivamente alla fase di consultazione di mercato, sarà possibile definire il quadro economico in modo più preciso.

Anche i costi di gestione, necessari per valutare la auto sostenibilità del centro, potranno essere definiti con maggiore precisione nel corso di tale fase amministrativa.

Ing. Giancarlo Salomone





Allegato 1 – Centri di Protonterapia nel mondo⁵

Nazione	Città	Nome del Centro	Anno del primo trattamento
China	Zibo	Wanjie Proton Therapy Center	2004
Czech Republic	Prague	Proton Therapy Center Czech	2012
France	Nice	Centre Laccassagne	1991
France	Orsay	Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie	1990
Germany	Berlin	HMI	1998
Germany	Heidelberg	Heidelberg Ion Therapy Center	2009
Germany	Munich	Rinecker	2009
Germany	Dresden	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus	2014
Germany	Essen	Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen	2013
Germany	Kiel	University Schleswig-Holstein (UC S-H)	na
Germany	Marburg	Rhön-Klinikum	na
Italia	Pavia	CNAO Pavia	2009
Italia	Trento	Agenzia Provinciale Per la Protonterapia (ATreP)	2012
Japan	Chiba	HIMAC (NIRS)	1994
Japan	Gunma	Gunma University Heavy-Ion Medical Center	2009
Japan	Hyogo	HIBMC	2001
Japan	Kashiwa	Japanese National Cancer Center	1998
Japan	Shizuoka	Shizuoka	2003
Japan	Tsukuba	PMRC	2001
Japan	Tsuruga	WERC (Wakasa Wan)	2002
Japan	Fukui	Fukui Proton Cancer Center (FPCTF)	2009
Japan	Fukushima	Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience (STRIN)	2009
Japan	Kagoshima	Medipolis Medical Research Foundation	2011

⁵ <http://www.proton-therapy-today.com/where-to-get-pt/>



Nazione	Città	Nome del Centro	Anno del primo trattamento
Japan	Matsumoto	Aizawa hospital	2013
Japan	Nagoya	Nagoya University	2012
Japan	Tokyo	Tokyo University	2013
Korea	Ilsan	Korean National Cancer Center	2007
Korea	Seoul	Samsung Hospital	2014
Poland	Krakow	Instytut Fizyki Jądrowej PAN	2013
Russia	Dimitrovgrad	Federal High-Tech Medical Center	2013
Russia	St Petersburg	Center of Nuclear Medecine	2016
Saudi Arabia	Riyadh	King Fahad Medical City	2015
South Africa	Somerset West	iThemba	1993
Sweden	Uppsala	Skandion Kliniken	2013
Switzerland	Villigen	Paul Scherrer Institut	1984
Taiwan	Tapei	Chang Gung Memorial Hospital (CGMH)	2012
USA	Boston	Massachusetts General Hospital Burr Proton Therapy Center	2001
USA	Hampton, VA	Hampton University Proton Therapy Institute	2010
USA	Houston, TX	MD Anderson Cancer Center	2006
USA	Jacksonville, FL	University of Florida Proton Therapy Institute	2006
USA	Loma Linda, CA	Loma Linda	1990
USA	Oklahoma City, OK	ProCure Proton Therapy Center	2009
USA	Philadelphia, PA	University of Pennsylvania Health System Roberts Proton Therapy Center	2009
USA	San Fransisco, CA	UCSF (UC Davis)	1994
USA	Sommerset, NJ	ProCure Proton Therapy Center	2012
USA	Warrenville	CDH Proton Therapy Center	2011
USA	Detroit	Mac Laren Hospital	2013
USA	Knoxville	Provision Center for Proton Therapy	2014
USA	New Brunswick, NJ	Robert Wood Johnson Medical Center	2013
USA	Rochester	Mayo Clinic	2014



Nazione	Città	Nome del Centro	Anno del primo trattamento
USA	San Diego	SCRIPPS	2013
USA	Seattle, Wa	Seattle Cancer Care Alliance Proton Therapy, A ProCure Center	2013
USA	Shreveport	Willis-Knighton Cancer Center	2014
USA	St. Louis, MO	Barnes-Jewish Hospital (Washington University)	2012