

REGIONE DEL VENETO

AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA

31 MAR. 2006

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 245 del \_\_\_\_\_

**OGGETTO: Incarichi presso la Clinica di Oncoematologia Pediatrica finanziati mediante i fondi messi a disposizione dalla Fondazione "Città della Speranza" per la realizzazione del progetto denominato "Sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nelle malattie oncologiche dell'età pediatrica e gestione informatizzata delle relative basi di dati".**

**Il Direttore Sanitario riferisce:**

Il Prof. Modesto Carli, Direttore della Clinica di Oncoematologia Pediatrica, con nota in data 27.03.2006 ha segnalato che la collaborazione instaurata nel corso degli anni tra la Clinica di Oncoematologia Pediatrica e la Fondazione Città della Speranza, ha consentito di avviare alcuni importanti progetti pluriennali di elevato valore clinico – scientifico la cui realizzazione ha prodotto apprezzabili e significativi risultati nel settore della diagnosi e della terapia delle leucemie infantili mediante la messa a punto e la standardizzazione di innovative metodiche e tecniche nel campo della biologia molecolare e della diagnostica mediante facs e cell-sorter con positive ricadute sotto il profilo della valutazione dell'esperienza clinica, della qualità scientifica, del valore terapeutico e della sicurezza.

Per lo svolgimento di tali progetti ci si è avvalsi del contributo

di professionalità esterne finanziate mediante i fondi messi a disposizione della Clinica di Oncoematologia Pediatrica dalla predetta Fondazione.

Tenuto conto che la Fondazione in parola ha manifestato la disponibilità e l'interesse a proseguire e ad incrementare la collaborazione in argomento garantendo un adeguato sostegno economico alla promozione ed allo sviluppo di nuove iniziative in conformità con le linee d'indirizzo approvate dal Comitato Scientifico Internazionale, è stato elaborato, nell'ambito della predetta Clinica, un progetto di durata pluriennale, sviluppato in diverse aree di attività, denominato: "Sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nelle malattie oncologiche dell'età pediatrica e gestione informatizzata delle relative basi di dati" per la realizzazione del quale il predetto Direttore, anche in considerazione della mancanza di risorse interne disponibili in quanto impegnate nelle attività ordinarie, ha rappresentato la necessità di conferire gli incarichi alle professionalità, in possesso dei necessari requisiti di competenza ed esperienza, riportate nella tabella allegata alla presente deliberazione.

Si propone pertanto di prendere atto del progetto in argomento e procedere ai sensi dell'art. 7, comma 6, del D.Lgs. 165/01 che consente alle pubbliche amministrazioni di ricorrere ad incarichi esterni qualora non siano in grado di provvedere con personale in servizio come nella fattispecie in

oggetto, approvando gli incarichi sopra citati.

Gli importi dei predetti incarichi, determinati in ragione dell'impegno richiesto, saranno interamente finanziati mediante i fondi messi a disposizione dalla Fondazione "Città della Speranza".

Tutto ciò premesso

#### IL DIRETTORE GENERALE

RITENUTO di dover adottare in merito i provvedimenti necessari;

PRESO ATTO della relazione del Direttore Sanitario;

VISTO il Decreto Legislativo n. 502/92 e successive modifiche ed integrazioni e le leggi regionali n. 55 e n. 56 del 1994 e successive modifiche ed integrazioni;

ACCERTATO che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione nazionale e regionale;

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Amministrativo per quanto di competenza;

IN BASE ai poteri conferitigli dal D.P.G.R. n. 1530 del 31.12.2002

#### DELIBERA

- 1) Di prendere atto del progetto richiamato in premessa, allegato alla presente deliberazione per costituirne parte integrante e sostanziale (ALLEGATO 1);
- 2) di approvare, per le motivazioni esposte in premessa, gli

incarichi indicati nella tabella allegata che forma parte integrante e sostanziale della presente deliberazione (ALLEGATO 2);

- 3) di dare atto che gli incarichi di cui al punto 2) trovano copertura mediante i fondi messi a disposizione dalla Fondazione "Città della Speranza".

**IL DIRETTORE GENERALE**

- Dott. Adriano Cestroni -



243,

31 MAR. 2006

## ALLEGATO 1

### **Progetto: Sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nelle malattie oncologiche dell'età pediatrica e gestione informatizzata delle relative basi di dati.**

---

Il miglioramento della prognosi delle malattie neoplastiche pediatriche osservato negli ultimi anni è dovuto principalmente ad un affinamento dell'approccio diagnostico ed all'applicazione di nuove modalità terapeutiche modulate su gruppi di rischio differenziato in ambiti di patologia apparentemente identica, ma che sottende invece malattie biologicamente diverse.

A ciò contribuisce anche il miglioramento delle tecniche di monitoraggio della malattia durante la terapia.

Ciò, unito alla valutazione prospettica sistematica dei risultati di approcci diagnostici e terapeutici innovativi rappresenta il cardine del progresso scientifico e la possibilità di migliorare la probabilità di guarigione nei bambini affetti da neoplasia maligna.

Di seguito vengono succintamente riportati gli obiettivi proposti nell'ambito del progetto clinico-scientifico relativo alla patologia oncologica pediatrica e delineata la metodologia per il loro raggiungimento, suddivisi per le cinque aree maggiori di attività:

- 1) diagnosi di leucemie acute linfatiche e mieloidi;
- 2) caratterizzazione molecolare di sarcomi e linfomi;
- 3) attività di gestione e monitoraggio di protocolli terapeutici;
- 4) utilizzo di polimeri biocompatibili per il trapianto di cellule staminali nel tessuto muscolare nell'ambito dei protocolli di cura futuri;
- 5) immunoregolazione della crescita delle cellule leucemiche dei pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico.

#### **Diagnosi di leucemie acute linfatiche e mieloidi.**

I successi ottenuti nel trattamento delle malattie neoplastiche pediatriche sono dovuti principalmente ad un approccio diagnostico approfondito, che ha permesso di identificare nuove entità a prognosi diversa.

L'affinamento delle tecniche diagnostiche e l'introduzione di nuovi approcci permette ora di formulare una prognosi corretta al momento della diagnosi e di

243,

valutare durante il trattamento la efficacia della terapia, permettendo un più specifico trattamento.

L'approccio diagnostico globale prevede:

Analisi morfologica dei preparati di sangue periferico e midollare.

Analisi immunofenotipica con l'utilizzo di citometri a flusso che permettono l'utilizzo contemporaneo di 7, 8 parametri nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia durante il trattamento.

Analisi citogenetica classica e molecolare delle anomalie genetiche acquisite.

Analisi genetica molecolare delle principali traslocazioni delle leucemia linfatica acuta e leucemia mieloide acuta.

Analisi dei riarrangiamenti dei geni delle immunoglobuline e del recettore delle cellule T per definire la clonalità e disegnare un marcatore leucemia specifico.

Il laboratorio di Oncoematologia del Dipartimento di Pediatria di Padova si propone di applicare queste metodologie per i pazienti affetti da Leucemie acute alla diagnosi e durante il proseguo della terapia per monitorarne l'efficacia.

#### **Caratterizzazione molecolare di sarcomi e linfomi.**

Parimenti alle leucemie acute, anche la gestione della diagnosi di tumori solidi quali i sarcomi delle parti molli e dei linfomi non-Hodgkin, ha conosciuto di recente un notevole sviluppo, sia in termini di tecnologie disponibili che di risvolti che le stesse hanno dal punto di vista applicativo in ambito clinico.

La caratterizzazione molecolare dei neoplasie solide è ormai un elemento routinario che, oltre a supportare e complementare la diagnosi istologica ed immunoistochimica, permette l'individuazione di sottocategorie di tumori istologicamente identici e di valutare l'estensione di malattia, in particolare la disseminazione ematogena delle cellule neoplastiche.

Un livello attualmente adeguato di caratterizzazione diagnostica dei sarcomi e linfomi pediatrici prevede lo studio di anomalie genetiche rilevabili con metodi di genetica molecolare.

In particolare intendiamo continuare e potenziare lo studio delle traslocazioni cromosomiche reciproche associate ai sarcomi (rhabdomyosarcoma, PNET, sinovialsarcoma, fibrosarcoma, tumore desmoplastico a piccole cellule, liposarcoma).

L'individuazione di un marcatore tumore specifico nella neoplasia primitiva, permette il suo utilizzo nello studio delle micrometastasi midollari e nella valutazione delle cellule circolanti.

Questo aspetto in particolare riveste un'importanza primaria nelle situazioni di malattia in stadio avanzato in quanto i pazienti sono eleggibili a schemi di terapia ad alte dosi con re-infusione di cellule ematopoietiche staminali.

Lo studio della malattia minima quindi contribuisce a definire lo stadio di malattia alla diagnosi, la risposta della malattia circolante alla terapia durante il trattamento e fornisce indicazioni circa il periodo ottimale per la raccolta di cellule staminali.

Lo studio mediante metodi di genetica molecolare permette inoltre di valutare ex-vivo l'eventuale contaminazione o purezza della raccolta di cellule staminali da re-infondere, prevenendo così il rischio di re-immettere in circolo cellule tumorali che potrebbero causare recidiva di malattia (come dimostrato in altre neoplasie del bambino e dell'adulto).

I risultati delle indagini sopra riportate saranno inoltre comparate con lo studio microscopico ed immunoistochimico standard eseguito dal patologo su biopsie tumorali, biopsie osteomidollari e su strisci di midollo osseo.

In ogni neoplasia, lo studio sarà effettuato secondo un approccio graduale a stadi successivi, secondo un procedimento già in parte messo a punto nel nostro laboratorio e parzialmente utilizzato anche a livello di protocolli internazionali che abbiamo contribuito a disegnare.

#### **Attività di gestione e monitoraggio di protocolli terapeutici**

Nell'ambito dell'attività volta al miglioramento della diagnosi e terapia dei tumori pediatrici, un passo importante è la valutazione dei risultati raggiunti per poter quantificare il vantaggio ottenuto da un'impostazione innovativa rispetto alla pratica clinica precedente. Questo deve intendersi sia come monitoraggio delle metodiche applicate che come valutazione dei risultati in itinere dell'approccio di diagnosi e terapia e comprende anche la valutazione degli effetti collaterali del trattamento.

Il monitoraggio e la valutazione dei risultati dei protocolli di diagnosi e terapia delle neoplasie del bambino, analogamente alla patologia di altre classi di età, deve basarsi su presupposti e metodologie statistiche e di analisi dei dati solide, rigorose e collaudate. Gli strumenti per l'impostazione del monitoraggio sistematico dei pazienti e della terapia sono ben noti, ma critica è la scelta del metodo più adeguato per lo specifico obiettivo proposto.

Tale attività quindi comporta l'analisi dei metodi di epidemiologia clinica disponibili, la scelta dello strumento statistico più adeguato e l'impostazione dello studio basato sulla scelta del campione e sulla sua numerosità in modo da rendere l'obiettivo raggiungibile.

E' critica quindi la disponibilità di personale adeguatamente addestrato allo specifico settore di applicazione e dedicato alla valutazione prospettica dei risultati dei protocolli terapeutici.

Ciò è ancora più rilevante quando, come nel nostro caso, i protocolli di diagnosi e cura delle neoplasie pediatriche siano condotte a livello nazionale e a livello internazionale e di conseguenza il monitoraggio e l'analisi coinvolga numerosi Centri di Onco-ematologia pediatrica.

#### **Utilizzo di polimeri biocompatibili per il trapianto di cellule staminali nel tessuto muscolare nell'ambito dei protocolli di cura futuri.**

Nell'ambito di tale attività presso il laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, è prevista la messa a punto di un impianto dei biopolimeri nel tessuto muscolare degli animali modello e che comporta il trattamento di questi animali sia nella fase di allevamento che in quella pre- e post- operatoria. Dopo il prelievo dei tessuti trattati dagli animali è prevista inoltre l'analisi e gli esami degli stessi mediante tecniche di istologia e biologia molecolare.

**Immunoregolazione della crescita delle cellule leucemiche dei pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico.**

Nell'ambito di tale attività è prevista la ricostituzione immunologica nel post-trapianto di midollo allogenico attraverso un'analisi fenotipica e molecolare con particolare riguardo alla reattività delle cellule natural killer (NK) in pazienti pediatrici.

**Conclusione.**

Con le premesse sopra-riportate il progetto proposto ha lo scopo di affinare un approccio diagnostico sistematico al bambino con leucemia e/o tumore solido e di ottimizzare gli interventi terapeutici in base alla risposta. Il fine ultimo è l'identificazione di modalità di intervento diagnostico e terapeutico su cui poter ulteriormente affinare la nostra attività clinica atta a migliorare la probabilità e la qualità di guarigione da malattie tumorali maligne dell'età pediatrica.

## ALLEGATO 2

COGNOME	NOME	Data inizio	Data fine	Tipo Contratto	Importo lordo onnicomprensivo annuo o del minor periodo	Importo lordo onnicomprensivo	Qualifica
Mancini	Elisa	01/04/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	14.500,00	39.875,00	Dipl. Scuola Sup.
Scagnellato	Angela	01/04/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	12.500,00	34.375,00	Dipl. Scuola Sup.
Zanetti	Ilaria	05/05/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	18.500,00	49.134,41	Dipl. Statistica
Buldini	Barbara	01/04/2006	31/12/2007	Inc. prof.	24.000,00	42.000,00	Medico
Galtarossa	Elena	01/04/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	18.400,00	50.600,00	Perito Chimico
Michielotto	Barbara	01/04/2006	31/12/2008	Inc. prof.	26.660,00	73.315,00	Tecnico di laboratorio
Polato	Katia	01/04/2006	31/12/2008	Inc. prof.	26.660,00	73.315,00	Tecnico di laboratorio
Disarò	Silvia	01/04/2006	31/12/2008	Inc. prof.	26.660,00	73.315,00	Tecnico di laboratorio
Benetello	Alessandra	25/07/2006	31/12/2008	Inc. prof.	26.660,00	64.930,00	Tecnico di laboratorio
Mussolin	Lara	03/11/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	24.000,00	51.866,67	Biologo
Malerba	Alberto	01/04/2006	30/09/2007	Co.Co.Co.	23.333,33	35.000,00	Biologo
Basso	Ilenia	01/04/2006	31/12/2006	Co.Co.Co.	15.000,00	15.000,00	Biologo
Squizzato	Elisa	01/04/2006	31/12/2006	Co.Co.Co.	15.000,00	15.000,00	Biologo
Fullin	Erminia	01/04/2006	31/12/2008	Co.Co.Co.	12.000,00	33.000,00	Dipl. Scuola Sup.
Sartori	Francesca	01/04/2006	30/09/2006	Inc. prof.	5.000,00	5.000,00	Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche

288.873,33

**Azienda Ospedaliera di Padova – Direttore Generale**

Segue delib.n. \_\_\_\_\_ del **31 MAR. 2006**

pag. 49

243 ,

Copia della presente deliberazione viene pubblicata mediante affissione all' ALBO dell'Amministrazione il giorno 19 APR 2006 23 MAR. 2006 e vi rimarrà 15 giorni consecutivi e cioè a tutto \_\_\_\_\_

Padova, li

Il Direttore  
Della Struttura Complessa Interaz.le Amministrazione  
(Dott. Franco Cardin)

---

---

### CERTIFICAZIONE DI ESECUTIVITA'

La presente deliberazione è divenuta esecutiva il \_\_\_\_\_

Il Direttore  
Della Struttura Complessa Interaz.le Amministrazione  
(Dott. Franco Cardin)

---

---

Copia conforme all'originale per uso amministrativo  
composta di n. \_\_\_\_\_ fogli/facciate

Padova, li

Il Direttore  
Della Struttura Complessa Interaz.le Amministrazione  
(Dott. Franco Cardin)