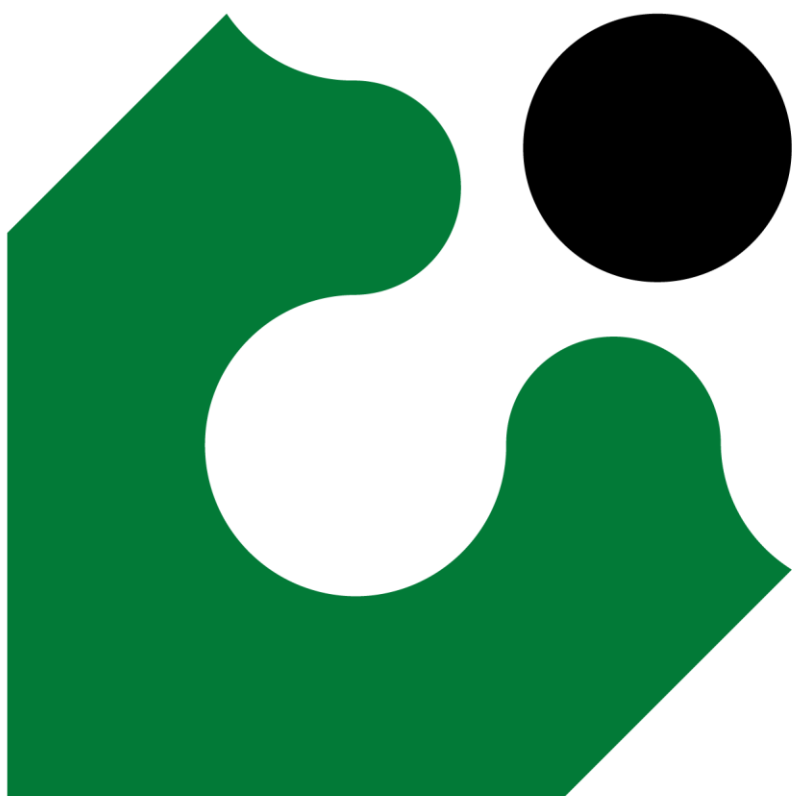


**Progetto per la costituzione di una Unit di  
Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica  
Medica**

Dott. Giuseppe Servidio

**Corso di formazione manageriale  
per Dirigenti di Struttura Complessa**

2021-2022





Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

## **Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa**

UNIMI-DSC 2101/BE

Università degli Studi di Milano

**Giuseppe Servidio, Direttore U.O.C Analisi Chimico  
Cliniche, ASST-Brianza, [giuseppe.servidio@asst-  
brianza.it](mailto:giuseppe.servidio@asst-brianza.it)**

### **IL DOCENTE DI PROGETTO**

*Federico Lega, Professore Ordinario, Università degli Studi di Milano*

### **IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO**

*Federico Lega, Professore Ordinario, Università degli Studi di Milano*

Pubblicazione non in vendita.

Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento

può essere pubblicata senza citarne la fonte.

Copyright® PoliS-Lombardia

**PoliS-Lombardia**

Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano

[www.polis.lombardia.it](http://www.polis.lombardia.it)

Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

## INDICE

INDICE.....	5
INTRODUZIONE E ANALISI DEL CONTESTO .....	7
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO.....	10
LA BIOLOGIA MOLECOLARE NELLE UOC DI ANATOMIA PATOLOGICA E LABORATORIO ANALISI DI VIMERCATE E LA RIORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITA' .....	11
IL PROGETTO DEGLI SPAZI.....	15
LA SCELTA DELLA STRUMENTAZIONE.....	17
ANALISI DEI COSTI DI REALIZZAZIONE.....	19
CONTO ECONOMICO E ANALISI DI BILANCIO IN HOUSE E IN SERVICE.....	22
SVILUPPO DEL PIANO ECONOMICO.....	28
TEMPISTICHE DI PROGETTO.....	30
CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	34

Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

## INTRODUZIONE E ANALISI DEL CONTESTO

L'ospedale di Vimercate è parte della ASST-Brianza, un'area ad alta densità abitativa (1956 abitanti/Km<sup>2</sup>) dove il 30% della superficie dell'ATS-Brianza è occupata dal 60% della popolazione totale (Figura 1.1).

Dai dati del Registro dei tumori, in media si registrano annualmente nella provincia di Monza e Brianza, 2550 nuovi casi di tumore maligno (esclusi i tumori cutanei non melanoma). Nelle donne la neoplasia più frequente (32,3%) è a carico della mammella, nei maschi della prostata (19,4%); seguono il colon-retto (13,6%) ed il polmone (11,2%), quest'ultimo particolarmente preoccupante in considerazione dell'elevatissima letalità della malattia (Figura 1.2).

I tumori in fase di crescita avanzata, infiltranti e/o metastatizzanti, rappresentano una delle principali sfide della medicina moderna, e la diagnostica molecolare ha assunto un ruolo fondamentale nella caratterizzazione dei processi patologici, permettendo di definire e classificare i tumori umani, al fine di applicare un trattamento specifico per ogni fenotipo. Questo consente un corretto inquadramento del paziente sia per la prognosi che il trattamento, e l'approccio a nuovi protocolli terapeutici basati sull'uso di farmaci innovativi a bersaglio molecolare (molecular targeted therapy) (Amer 2014, Deng 2017). La crescente disponibilità di farmaci biologici nella pratica clinica corrente ha determinato un notevole incremento della richiesta da parte degli oncologi di esami molecolari a più alto grado di complessità quantitativa (numero di geni da analizzare) e qualitativa (tipo di alterazioni genomiche da individuare), confermando che la strategia farmacogenetica può essere usata per una scelta razionale di terapie mirate per il singolo paziente, massimizzando l'indice terapeutico (Low 2019, Wang 2021). Attualmente è già in essere in Anatomia Patologica a Vimercate l'esecuzione di esami di diagnostica molecolare in RT-PCR per la terapia personalizzata in varie branche neoplastiche; i vantaggi dell'esecuzione in loco (tempo di richiesta e refertazione, interazione tra specialisti, etc.) sono apparsi subito evidenti ai clinici, portando ad uno sviluppo continuo delle applicazioni (tipi di neoplasia) e delle richieste (tipi di test). Tutto ciò ha determinato un significativo miglioramento di prognosi in alcuni tipi di neoplasia (polmone in primis).

Si è pensato quindi, per ottimizzare maggiormente questa diagnostica, di consolidare le analisi di biologia molecolare, includendo anche quelle svolte in sedi produttive extra-aziendali, in un'unica piattaforma operativa, concentrandola per tipologia di branca, in una "Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e genetica Medica", trasversale alle UOC di Anatomia Patologica e Laboratorio Analisi. Si realizza così un modello innovativo che permette di consolidare in un gruppo coeso le professionalità, la condivisione delle tecnologie e la cooperazione in spazi comuni (individuati nell'area di Patologia Clinica).

# Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Mappa – Densità abitativa – ATS della Brianza 2021

Fonte: ATS della Brianza 2021

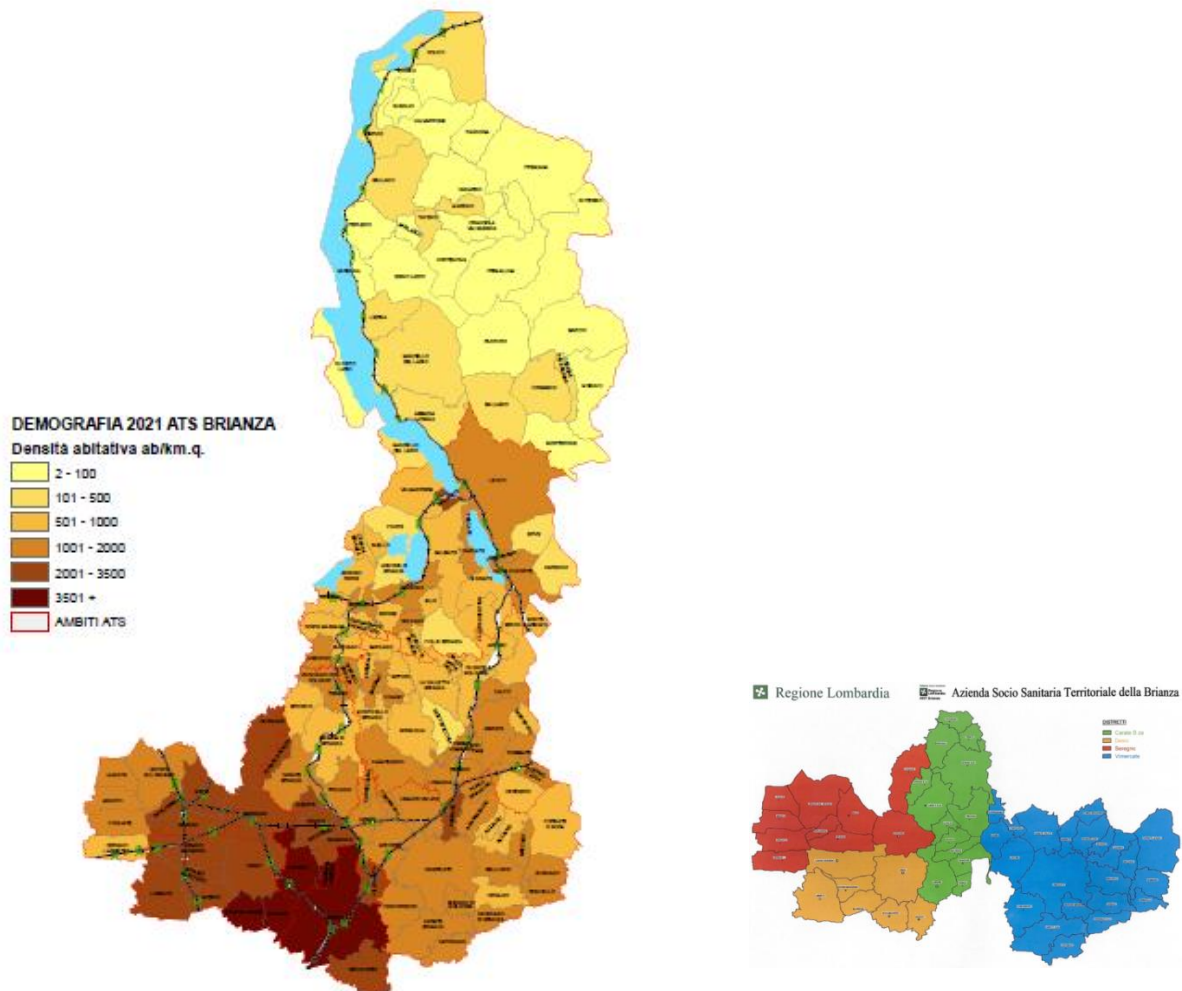
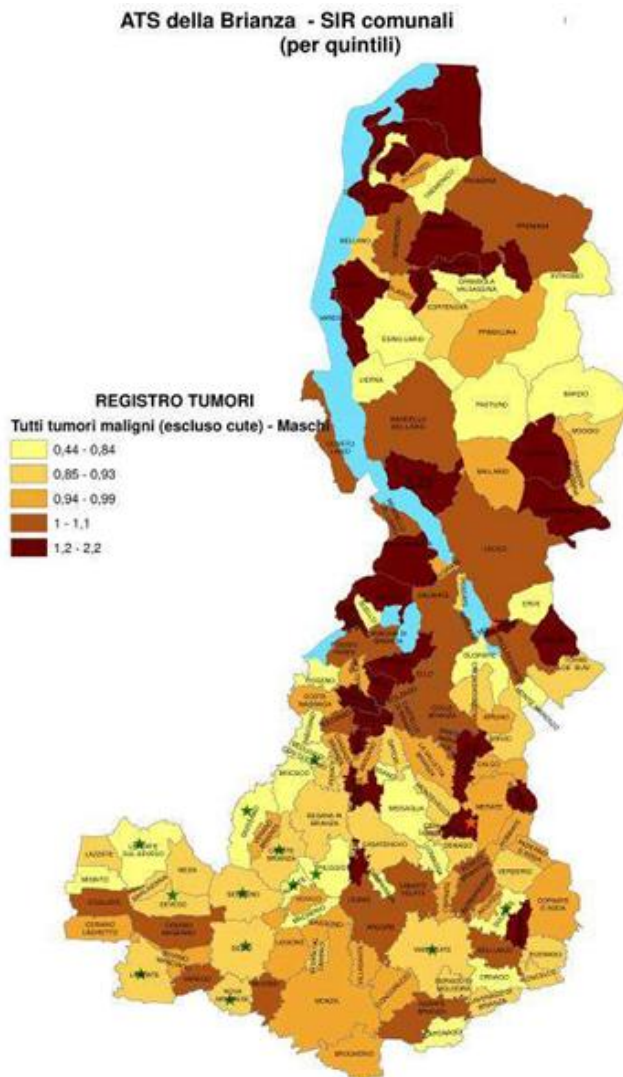


Figura 1.1 - Densità abitativa ab/Km.q.

Con la ridefinizione amministrativa ex DGR 3977 30/11/2020, la nuova ASST della Brianza (cartina a destra) nasce dal distacco da ASST di Monza dei comuni di Desio, Limbiate, Cesano Maderno, Bovisio Masciago, Varedo, Nova Milanese, Muggiò per aggregazione all'attuale ASST di Vimercate, rimanendo di pertinenza della ASST di Monza i comuni di Brugherio, Monza, Villasanta. L'ospedale di Vimercate è parte della ASST-Brianza, un'area ad alta densità abitativa (1956 abitanti/Km<sup>2</sup>) dove il 30% della superficie dell'ATS-Brianza è occupata dal 60% della popolazione totale.



# Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica



Fonte: Registro dei tumori ATS-Brianza 2019

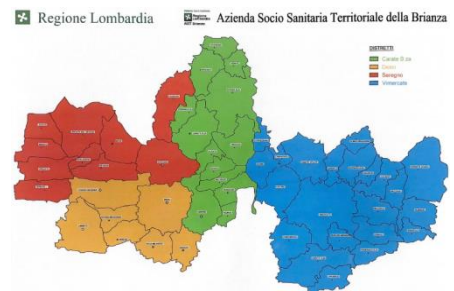


Figura 1.2 – Mappe comunali

Mappe comunali. Sono rappresentati, per comune, i Rapporti Standardizzati di Incidenza (SIR) per tutti i tumori e per le principali sedi tumorali nei due generi. SIR (Rapporto Standardizzato di Incidenza): esprime il rapporto tra il numero di casi osservati in una popolazione ed il numero di casi atteso nella stessa popolazione se su questa agissero gli stessi tassi di incidenza specifici per alcune variabili di confondimento che agiscono su di una popolazione assunta come riferimento. È stato calcolato standardizzando per età, utilizzando i tassi di incidenza specifici per sesso ed età del Pool dei Registri Tumori AIRTUM Nord-Ovest. Ai fini della lettura, il valore 1 rappresenta il valore di AIRTUM, mentre valori superiori o inferiori indicano una maggiore o minore mortalità rispetto a AIRTUM.

## **OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO**

Il progetto in studio ha come obiettivo la realizzazione di un modello organizzativo innovativo capace di creare a livello aziendale una collaborazione multidisciplinare in grado di produrre economie di scala, consolidare trasversalmente le professionalità degli operatori ed essere di stimolo ad un continuo sviluppo per il raggiungimento di un'eccellenza di sistema.

# **LA BIOLOGIA MOLECOLARE NELLE UOC DI ANATOMIA PATOLOGICA E LABORATORIO ANALISI DI VIMERCATE E LA RIORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITA'**

## **1.1 La biologia molecolare nell'ASST-Brianza e l'idea di consolidamento**

Nella ASST-Brianza sono presenti due UOC di Analisi Chimico Cliniche (Presidio Ospedaliero di Vimercate-Carate, Presidio Ospedaliero di Desio), e una UOC di Anatomia Patologica con attività diagnostica prevalente nel Presidio di Vimercate.

L'attività di biologia molecolare nei Laboratori Analisi dell'Azienda ad oggi è rivolta fundamentalmente alla diagnostica microbiologica, con prevalente attività a Vimercate e con particolare impegno alla ricerca del virus SARS-CoV-2 nel contesto delle indagini cliniche ed epidemiologiche in corso di pandemia COVID-19.

La tecnologia della Polymerase Chain Reaction (PCR) ha rivoluzionato l'attività dei laboratori di ricerca e di diagnostica, trovando applicazioni ed impieghi in svariati campi della medicina e della biologia. Infatti, viene utilizzata di routine non solo nei laboratori di genetica, biochimica, microbiologia e virologia, ma anche nei laboratori di Anatomia Patologica in oncologia molecolare.

In Anatomia Patologica a fine 2020 si è proceduto con l'acquisto di una macchina in Real Time PCR, in comodato d'uso per la ricerca in biologia molecolare dei polimorfismi dei geni KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, MSI), test attualmente indispensabili per la decisione terapeutica più appropriata (molecular targeted therapy) di un paziente affetto da neoplasia di polmone, stomaco e colon-retto (Yeuan 2018).

La fattiva collaborazione tra le strutture complesse di Anatomia Patologica e Laboratorio Analisi è già da tempo sperimentata a Vimercate, come nel campo della genotipizzazione dell'HPV in metodica PCR-RT per la valutazione del rischio del carcinoma della cervice uterina. Da questa esperienza multidisciplinare e di condivisione, nasce l'intuizione di consolidare ulteriormente le risorse locali, sviluppando e allargando la diagnostica molecolare già presente, creando sinergie volte al miglioramento continuo della qualità e alla formazione di un polo attrattivo nella ASST Brianza.

## **1.2 Le normative in tema di biologia molecolare**

I Laboratori di Genetica Medica, in base alla tipologia delle analisi eseguite o alle patologie diagnosticate, si dividono principalmente in: strutture di Citogenetica, strutture di Genetica Molecolare, strutture di Immunogenetica, strutture di Genetica Biochimica per lo studio degli errori congeniti del metabolismo.

In molte strutture sanitarie pubbliche le attività riferibili alle diverse sotto-branchie specialistiche, ivi compresa la Genetica Medica, vengono eseguite in più Servizi di Medicina di Laboratorio (SMEL).

In merito all'analisi del materiale genetico per malattie oggetto della Genetica Medica, le norme nazionali di riferimento sono sostanzialmente:

- Decreto Ministeriale (D.M.) 24 aprile 2000 «Adozione del progetto obiettivo materno-infantile relativo al Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000», in particolare al capitolo 7 «Malattie genetiche e rare». Tra gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali 2003-2005 e 2006-2008 vi è lo sviluppo della rete delle malattie rare.

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

- Linee guida per le attività di Genetica Medica approvate dalla Conferenza Permanente per i Rapporti fra Stato e Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano -ASR- (G.U. n. 224 del 23.09.2004). Successivamente, con proprio Decreto, il Ministero della Salute (D.M. 8 Maggio 2007) ha costituito un'apposita Commissione Nazionale con il compito di dare attuazione alle suddette linee guida, definendo i servizi di Genetica Medica e il loro ruolo nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale, fissare i criteri per la certificazione e l'accreditamento istituzionale delle strutture di Genetica Medica, pianificarne le attività per l'utilizzo ottimale delle risorse del SSN e SSR da destinarvi, fornire indicazioni sul corretto utilizzo dei test genetici, determinare le forme di collegamento con la rete delle malattie rare, definire indicatori di valutazione economica, fissare regole sulla pubblicizzazione e sulla promozione dei test genetici e sulla consulenza genetica, procedere alla divulgazione di raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica in tema di Genetica Medica.

- ASR per la «Attuazione delle linee guida per le attività di Genetica Medica» n. 241 del 26-11-2009, che sottolinea come i test genetici costituiscano un importante strumento diagnostico che prevede una valutazione clinica preliminare delle indicazioni ed una successiva interpretazione con il coinvolgimento non solo dell'individuo ma anche dei familiari, e si invitano le Regioni ad impegnarsi a promuovere ed adottare percorsi diagnostico-assistenziali aderenti alle linee guida nazionali.

- ASR linee di indirizzo su «La Genomica in Sanità Pubblica» del 13.3.2013, sottolinea ancora una volta come i test genetici debbano essere erogati dai laboratori di Genetica Medica in possesso dei requisiti previsti dalle precedenti normative e dalle raccomandazioni della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

In sintesi, la normativa nazionale riconosce che i test genetici per malattie genetiche debbano essere di pertinenza delle strutture di Genetica Medica e che i professionisti coinvolti siano specialisti in Genetica Medica. A questi ultimi compete inoltre l'attività di consulenza genetica, comprensiva della comunicazione e discussione dei risultati dei test genetici per varianti germinali/costituzionali.

A livello normativo regionale nelle regole di sistema 2015, deliberazione n. X/2989 del 23/12/2014 viene sollecitata la riorganizzazione dei laboratori di genetica, concentrando la casistica presso strutture e operatori, a garanzia di un costante aggiornamento delle conoscenze, delle tecnologie, della riduzione dei costi unitari e della qualità dell'assistenza. Con lo stesso spirito la delibera n. X/7466 del 4/12/2017 di Regione Lombardia «Requisiti minimi autorizzativi delle attività di laboratorio di genetica medica», declina i requisiti specifici necessari per le attività di laboratorio di genetica molecolare.

In particolare sul fronte delle risorse umane secondo il DGR n. 7466 del 2017, il personale deve essere dedicato in modo prioritario alle attività di laboratorio di genetica molecolare (LGM), e comprendere figure professionali differenziate, in numero adeguato alla tipologia e al volume delle prestazioni erogate. Il personale sanitario dirigente deve essere specialista in Genetica Medica o possedere i requisiti equipollenti previsti dalla normativa vigente. Inoltre presso ogni LGM devono esserci almeno un responsabile e due dirigenti sanitari in possesso della specialistica in Genetica Medica (o titolo equipollente), e almeno due tecnici di laboratorio biomedico. Almeno uno dei Dirigenti sanitari (intendendo anche il responsabile) deve avere maturato un'esperienza documentata di almeno 5 anni in ambito diagnostico. Sul tema della responsabilità di struttura, il documento approvato il 20 aprile 2017 dalla Società Italiana di Genetica Umana, in considerazione della normativa per i Direttori di SC, ritiene lecito assegnare la responsabilità di tali strutture a figure professionali che non siano in possesso della specialità di Genetica Medica, purché con adeguata esperienza nella disciplina della Medicina Diagnostica applicata alla Genetica Medica (Anatomia Patologica, Biochimica Clinica, Microbiologia, Patologia Clinica e Patologia Generale). Inoltre, le competenze per le analisi del

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

materiale genetico possono appartenere anche ad altri specialisti, coinvolti in test genetici somatici e non solo germinali/costituzionali. Oltretutto, come già detto, le innovazioni tecnologiche per l'analisi del DNA (anche per mutazioni somatiche) si stanno affermando in ambito sanitario, e richiedono l'integrazione di diverse competenze in relazione all'economia di sistema che si raggiunge nell'aumento dei volumi di attività e nella razionalizzazione delle risorse (SIGU, 20 aprile 2017).

### 1.3 Il progetto di una Unit

Nell'assegnare i requisiti minimi autorizzativi delle attività di Laboratorio di Genetica Medica, sia per i laboratori specializzati che per le sezioni specializzate (degli SMEL o di Anatomia Patologica), il legislatore, estendendo le normative citate, sicuramente ha guardato da un lato all'appropriatezza erogativa del servizio e dall'altro all'ottimizzazione dei costi e delle risorse umane, consolidandone le competenze specialistiche.

In coerenza al contenuto dallo spirito normativo, nasce questo progetto di nuovo modello organizzativo, che fonda la sua innovazione nella collaborazione trasversale tra professionalità affini, appartenenti a strutture complesse diverse, coordinate a svolgere la propria attività in spazi comuni.

Il progetto, volto alla creazione di una Unità di Diagnostica Molecolare, prevede di allargare la stessa anche alla ricerca di alcune varianti germinali (es. polimorfismi per HFE, MTHFR, etc) restando quindi in un ambito di diagnostica molecolare piuttosto che di Genetica Medica in senso stretto. Infatti la diagnostica prenatale, quella delle malattie rare e degli errori congeniti del metabolismo, assoluta prerogativa di uno studio genetico, dovrà obbligatoriamente essere inviata presso strutture specializzate di riferimento.

L'applicazione delle normative in materia di Genetica Medica viene quindi realizzata riallocando le risorse umane, le competenze e le tecnologie aziendali, con diminuzione di costi e riduzione dei tempi di refertazione.

Il modello organizzativo appropriato permette da un lato di decentrare attività prevalentemente di biologia molecolare, producendo in sede determinate prestazioni utili alla pratica clinica quotidiana, e dall'altro di dare la possibilità a quei centri altamente specializzati di occuparsi in maniera ancora più selettiva delle patologie rare e complesse, consolidando maggiormente a loro volta le competenze.

Sono state individuate nell'ASST-Brianza le risorse umane necessarie al progetto, sia nel Laboratorio di Vimercate dove è presente un biologo, specialista in Genetica Medica, responsabile della biologia molecolare microbiologica, sia nel presidio di Desio dove è presente un biologo specialista in Biochimica Clinica (senza la specializzazione in Genetica Medica, ma con oltre dieci anni di anzianità nella disciplina), disponibile al trasferimento a Vimercate per la costituzione della "Unit di diagnostica molecolare e Genetica Medica". A completamento dell'organico necessario al raggiungimento dei requisiti minimi richiesti dalla normativa, è previsto l'arrivo di un biologo specialista in Genetica Medica, da assegnare all' Anatomia Patologica. Sono inoltre già presenti due tecnici di laboratorio biomedico con ottima conoscenza della materia, da inserire nell'attività.

Nella nuova Unit il personale sarà dedicato in modo prioritario (sviluppo delle competenze) ma non esclusivo (recupero di risorse) all'attività molecolare e caricato amministrativamente in maniera paritetica sulle due Unit Operative coinvolte. Tuttavia l'attività lavorativa, essendo nella Unit condivisa, sarà svolta in maniera interscambiabile in un'ottica fluida dei ruoli. In questo modo la crescita multidisciplinare sarà naturalmente conseguente, conferendo un plus alle singole competenze.

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Attraverso l'utilizzo di un'unica piattaforma operativa verrà sviluppato ulteriormente lo studio già attivo a Vimercate delle mutazioni somatiche su tessuto (e in seguito su biopsia liquida) associate alle malattie tumorali (Nagayama 2021). Questo permetterà, assieme all'introduzione della farmacogenomica e dello studio dei relativi polimorfismi, la riduzione della tossicità ai chemioterapici e la personalizzazione della terapia.

Il progetto in studio intende realizzare un modello fluido che preveda anche la possibilità di allargare le competenze attraverso il continuo accrescimento delle conoscenze e dello scambio delle esperienze con altri centri, adattando nel tempo la tecnologia alle nuove frontiere diagnostiche.

## IL PROGETTO DEGLI SPAZI

I laboratori dedicati all'analisi degli acidi nucleici prevedono l'amplificazione di frammenti di DNA mediante PCR, e la natura esponenziale delle reazioni di amplificazione del DNA pone seri rischi di contaminazione con possibili conseguenze sull'esito finale. È essenziale quindi che ogni laboratorio di diagnostica molecolare abbia a disposizione uno spazio dedicato, di dimensioni idonee, per consentire la distribuzione degli ambienti funzionale alla separazione delle varie fasi del percorso analitico. Questa impostazione, da un lato riduce al minimo la possibilità di contaminazione, dall'altro favorisce spazi ergonomicamente corretti facilitando al personale l'accesso agli strumenti, influenzando così positivamente sulla qualità del lavoro.

È stata individuata come area idonea da dedicare allo sviluppo del progetto quella presente in un locale della Patologia Clinica (adiacente all'Anatomia Patologica), che si estende per una superficie di circa 50 m<sup>2</sup>.

È stata studiata la distribuzione degli spazi pensando ai percorsi da mantenere e alle zone da diversificare nelle varie fasi lavorative, al fine di prevenire e contenere al massimo il rischio di contaminazione. Pertanto sono state considerate quattro attività distinte:

1. Preparazione dei reagenti e loro conservazione
2. Preparazione dei campioni ed estrazione degli acidi nucleici
3. Amplificazione mediante PCR
4. Analisi dei prodotti di amplificazione.

Le fasi 1 e 2 sono dette "Pre-PCR", le fasi 3 e 4 sono dette "Post-PCR".

Una separazione dei percorsi e/o degli ambienti durante lo svolgimento di queste attività è essenziale per ridurre al minimo il rischio di due tipi di contaminazione:

A) associata alle fasi *Pre-PCR*: la cross-contaminazione, cioè contaminazione da DNA genomico (target template contamination). Questo rischio si presenta prevalentemente nelle attività di anatomia patologica, per la presenza di microparticelle di tessuto o di microgoccioline di acidi nucleici, specialmente durante le ripetizioni di allestimento dello stesso tipo di campione.

B) associata alle fasi *Post-PCR*: la contaminazione da riporto (carryover contamination), cioè contaminazione da prodotti di DNA amplificato, dovuta alla aerosolizzazione degli ampliconi, la più rischiosa in quanto gli ampliconi non possono essere identificati prima che si verifichi la contaminazione. Il rischio è legato alla frequenza con cui un dato amplicone viene prodotto e alla sua concentrazione.

Sono dunque state previste aree separate per attività *Pre-PCR* e *Post-PCR* (Figura 2).

- L'area *Pre-PCR* "No template", "zona pulita", dovrà rimanere sempre libera da acidi nucleici e ampliconi e sarà dedicata alla preparazione e stoccaggio dei reagenti. A ulteriore garanzia del mantenimento della zona pulita, per prevenire qualsiasi forma di dispersione, sono previste strumentazioni a sistema chiuso e svolgimento delle attività sotto cappa, a flusso laminare, con parziale ricircolo ed espulsione dell'aria all'esterno. È stato possibile anche prevedere in quest'area una ventilazione a pressione leggermente positiva, per prevenire contaminazione da materiale e acidi nucleici estranei ambientali.

È stata individuata anche una zona dedicata al trattamento pre-analitico dei campioni, dove il materiale da analizzare potrà essere processato, gli acidi nucleici estratti e conservati in appositi frigoriferi. La dissezione del materiale biologico, paraffinato o meno, verrà eseguita in locali dedicati presenti nella struttura attigua di Anatomia Patologica facilmente raggiungibili dalla piattaforma di Biologia Molecolare.

- L'area *Post-PCR*, "zona sporca" sarà predisposta per l'esecuzione delle reazioni di amplificazione (termociclatori), l'analisi delle curve di reazione, la valutazione dei dati ottenuti e la validazione clinica.

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Per prevenire dispersioni ambientali di materiale genomico, anche in quest'area, è stata prevista una cappa a flusso laminare, con parziale ricircolo ed espulsione dell'aria all'esterno, per lo svolgimento di operazioni manuali. Inoltre, è stato fatto un sopralluogo tecnico da parte dell'Ingegneria Clinica per la regolazione dei flussi di areazione al fine di creare in questa parte di ambiente una ventilazione a pressione leggermente negativa, sempre per diminuire/evitare la disseminazione ambientale di ampliconi aerosolizzati. É comunque essenziale che nessun oggetto o reagente passi dalle aree Post- a quelle Pre-PCR.

Tutti gli strumenti saranno collocati rispettando il distanziamento necessario ad evitare il surriscaldamento, e verranno collegati a un gruppo elettrogeno di continuità per evitare qualsiasi interruzione di processo.

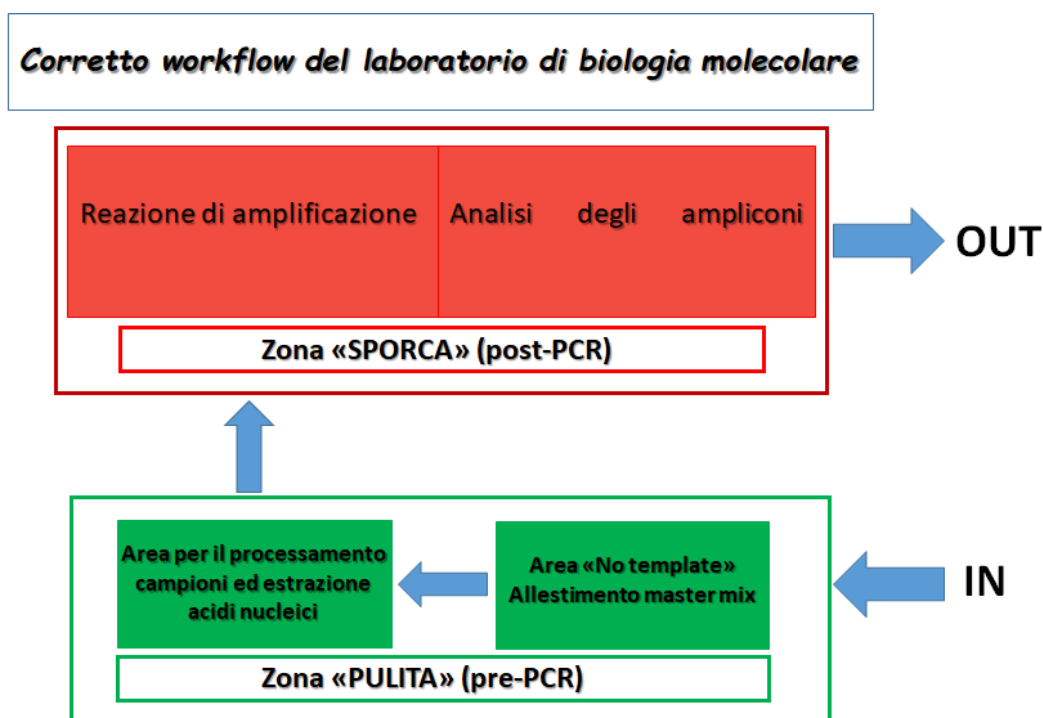


Figura 2 - Suddivisione degli ambienti di lavoro e delle attività svolte in un laboratorio di biologia molecolare.

Un modello base di Laboratorio di Biologia Molecolare consta fondamentalmente di tre aree: una riservata alle fasi di pre-amplificazione, Zona "PULITA" (pre-PCR) (suddivisa in un ambiente per la preparazione della miscela di reazione (master mix) ed un ambiente per la preparazione del campione); ed una riservata all'AMPLIFICAZIONE/RILEVAZIONE dei prodotti PCR, zona "SPORCA" (post-PCR).



## LA SCELTA DELLA STRUMENTAZIONE

La scelta degli strumenti non è un parametro standardizzabile, dipende dalle risorse disponibili, dalla produttività della piattaforma e dal numero di test richiesti all'anno, dalla formazione del personale nella gestione di nuove e più sofisticate tecnologie. Il modello organizzativo che si vuole percorrere è stato definito "fluidico" perché partendo dalla realtà attuale, attraverso il continuo consolidamento delle competenze, vuole raggiungere nuovi traguardi rispondendo ai continui mutamenti delle frontiere terapeutiche che portano sempre più alla medicina personalizzata, "il farmaco giusto, per il paziente giusto, al momento giusto". Nel campo oncologico l'appropriatezza, assieme alla tempestività della refertazione, si traducono quasi sempre col miglioramento della risposta terapeutica e della sopravvivenza. Questo passaggio è stato concretamente sperimentato nella ASST Brianza, ed è il motivo di stimolo alla continuazione ed implementazione del progetto.

Attualmente è presente nel laboratorio di Anatomia Patologica una piattaforma, sistema chiuso con tecnologia a cartuccia, per l'esecuzione di alcuni test per la ricerca di mutazioni somatiche su DNA, completamente automatizzato, walk-away (non è necessario alcun intervento durante il processo automatico). I tempi di refertazione sono rapidi rispetto alle PCR tradizionali, con capacità di determinazione in multiplexing (rilevamento di più mutazioni in un'unica corsa). Non essendo necessari passaggi intermedi durante la lavorazione, la macchina, anche dal punto di vista della normativa dei laboratori di biologia molecolare, non necessita di infrastrutture particolari, ma solo di una stanza dedicata all'utilizzo.

La scelta strategica della nuova tecnologia da adottare si è basata fondamentalmente sulla valutazione del contesto in cui si trova ad operare la Unit, vale a dire interdisciplinare all'interno della piattaforma e multidisciplinare nel contesto ospedaliero ed aziendale. Si è pensato da un lato alla possibilità di mettere in comune le strumentazioni tra le due UOC ottimizzando l'uso della tecnologia per più diagnostiche, dall'altro alla necessità di modulare con approccio metodologico differenziato la risposta al caso clinico specifico. Ad esempio l'oncologo che intende trattare il paziente con una terapia farmacologica mirata può condividere la richiesta con approccio multidisciplinare (tumour board) o può lasciare allo stesso anatomo patologo la scelta dell'esame molecolare in modalità "reflex testing" al momento della diagnosi della malattia e della valutazione del materiale a disposizione. Nel caso di materiale sufficiente e nei tumori in fase non avanzata potrebbero essere impiegate determinazioni dedicate come ad esempio la amplificazione genica ciclotermica (PCR), anche in modalità multiplex (rilevamento contemporaneo di più mutazioni con sonde dedicate); mentre in caso di scarsa disponibilità di materiale e/o in pazienti in fase avanzata di malattia, sarebbe più appropriato il sequenziamento in Next Generation Sequencing (NGS), di più geni, per più pazienti, in un'unica seduta. I sequenziatori NGS si sono sviluppati rapidamente negli ultimi anni in parallelo alle acquisizioni scientifiche nel campo della genetica. Questa metodica essendo in grado di analizzare simultaneamente sequenze multiple di DNA, evita l'impiego di più pannelli dedicati, abbreviando i tempi di refertazione e riducendo i costi collegati all'attivazione della procedura in tempi differiti. Grazie poi al continuo sviluppo di algoritmi bioinformatici e all'impiego di software sempre più aggiornati, la fase interpretativa dei risultati è notevolmente facilitata, richiedendo la consulenza del bioinformatico solo in casi particolarmente complessi (Cabanillas 2017, Mosele2020, Jefferson 2017).

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

In futuro è possibile che costi e tempi continuino ad essere ancora più contenuti rispetto al sequenziamento di singoli geni in metodica RT-PCR.

Per la scelta della strumentazione si è tenuto conto sia delle offerte tecnologiche presenti sul mercato, che del contesto clinico in cui si trova ad operare la Unit. Per la diagnostica più pertinente all'Anatomia Patologica, si è deciso di mantenere la strumentazione già presente in laboratorio, a sistema chiuso e risposta rapida, multimodulare, dando continuità alla diagnostica in RT-PCR per la ricerca mutazionale su DNA. Inoltre verrà affiancata una nuova piattaforma in grado di implementare la ricerca molecolare anche su RNA, e di completare in appropriatezza la diagnostica in NGS. Come raccomandato dall'European Society for Medical Oncology (ESMO), l'utilizzo di NGS nella pratica clinica di routine, verrà valutato in relazione al comprovato interesse e valore clinico dei biomarcatori utilizzati, evitando l'utilizzo di panel troppo estesi che potrebbero fornire informazioni di difficile interpretazione e fruizione da parte dei medici. Pannelli "comprehensive" infatti andrebbero considerati solo per i centri che fanno ricerca e sperimentazione clinica (Mosele 2020). Per la diagnostica molecolare delle mutazioni germinali, più vicina all'area della Patologia Clinica, è stata individuata un'altra piattaforma dedicata con cui rendere completamente trasversale l'attività tra le due Unità Operative. Dalla valutazione economica (tabella 6), dal confronto home vs service (figura 4 e 5), si evince che il progetto è economicamente sostenibile.

## ANALISI DEI COSTI DI REALIZZAZIONE

### 2.1 Strumentazioni, attrezzature, arredi, opere edili

E' stata fatta un'indagine preliminare col supporto scientifico della letteratura (Cabanillas 2017, Deng 2017, Jefferson 2017, Mosele 2020, Nagayama 2021, Wang 2021) e con la consulenza di esperti in biotecnologie per la diagnostica molecolare. Nella valutazione di costi e benefici in funzione degli obiettivi che ci siamo preposti per la realizzazione del progetto, si è scelto di confermare la tecnologia già presente in laboratorio, e di acquisire due nuove piattaforme, una dedicata alla diagnostica delle mutazioni oncologiche, con la flessibilità di passare al sequenziamento in NGS nei casi indicati dall'appropriatezza prescrittiva, l'altra dedicata alla diagnostica delle mutazioni germinali con la possibilità dello studio di farmacogenomica, complementare alla diagnostica oncologica nel contesto della target therapy. I costi complessivi sono riportati nella tabella 1.

E' stata precedentemente descritta la progettazione degli spazi. Molti degli arredi essenziali sono già presenti, mentre sarà necessaria qualche opera edile per creare una divisione delle aree di lavoro più funzionale. Sono state previste anche due cappe per biologia molecolare a flusso laminare da disporre una nella "zona pulita" e l'altra nella "zona sporca", i costi sono sempre riportati nella tabella 1.

Tabella 1– Costi per la tecnologia, i reagenti, cappe a flusso laminare, opere edili, arredi

Quantità	Descrizione bene da comprare	Modalità acquisto	Costo
3	Estrattori DNA	Comodato d'uso	€ 196.000,00
3	Amplificatori DNA	(Comprensivo di manutenzioni, 5 anni full risk)	
3	Computer, stampanti		
2	Cappa a flusso laminare	Acquisto	€ 21.000,00
	Manutenzione (Gratuita i primi 2 anni, poi 5% costo d'acquisto)		€ 3.150,00
<b>Totale attrezzature</b>			<b>€ 220.150,00</b>
	Descrizione bene da comprare		
	Opere edili	Acquisto	€ 10.000,00
	Arredi	Acquisto	€ 4.000,00
<b>Totale investimenti</b>			<b>€ 234.150,00</b>

## 2.2 Il Personale

Secondo normativa regionale il personale deve essere dedicato in modo prioritario alle attività di laboratorio di genetica molecolare (LGM), e comprendere figure professionali differenziate, in numero adeguato alla tipologia e al volume delle prestazioni erogate. Devono essere presenti almeno due tecnici di laboratorio biomedico; il personale sanitario dirigente deve essere specialista in Genetica Medica o possedere i requisiti equipollenti previsti dalla normativa vigente (devono essere presenti almeno due dirigenti specialisti), e secondo la SIGU appare lecito assegnare la responsabilità di tali strutture anche a figure professionali che non siano in possesso della specialità di Genetica Medica, purché con adeguata esperienza nella disciplina della Medicina Diagnostica applicata alla Genetica Medica (Anatomia Patologica, Biochimica Clinica, Microbiologia, Patologia Clinica e Patologia Generale). Il progetto, avendo come cardine la trasversalità delle competenze e l'ottimizzazione delle risorse tecnologiche ed umane, aderisce in maniera coerente e razionale allo spirito legislativo, incidendo sia con la riallocazione del personale tra Presidi Ospedalieri diversi, sia con il reciproco passaggio di esperienze tra figure professionali complementari ed affini per tipologia di branca.

Come personale necessario alla realizzazione del progetto, attualmente sono presenti nella ASST Brianza, un dirigente biologo specialista in Genetica Medica con attività in Patologia Clinica, un dirigente biologo con specializzazione in Biochimica Clinica ma con esperienza nel campo della diagnostica applicata alla Genetica Medica di oltre 10 anni, due tecnici di laboratorio biomedico, con documentata esperienza nel campo della biologia molecolare. Entro 6 mesi inoltre sarà disponibile un altro dirigente biologo con specializzazione in Genetica Medica Applicata.

Il costo all'anno (tabella 2) è stato calcolato prevedendo un'attività media di 6 ore al giorno (sia per il personale dirigente che tecnico), per 3 giorni alla settimana. Questo personale oltre a svolgere in maniera prevalente (ma non esclusiva) l'attività di biologia molecolare, ne svolge altra sia in Anatomia Patologica che in Patologia Clinica all'interno del proprio monte ore lavorative, e quindi solo quota parte dello stipendio è dedicata all'attività in analisi.

*Tabella 2 – Costo del personale Dirigente e Tecnico*

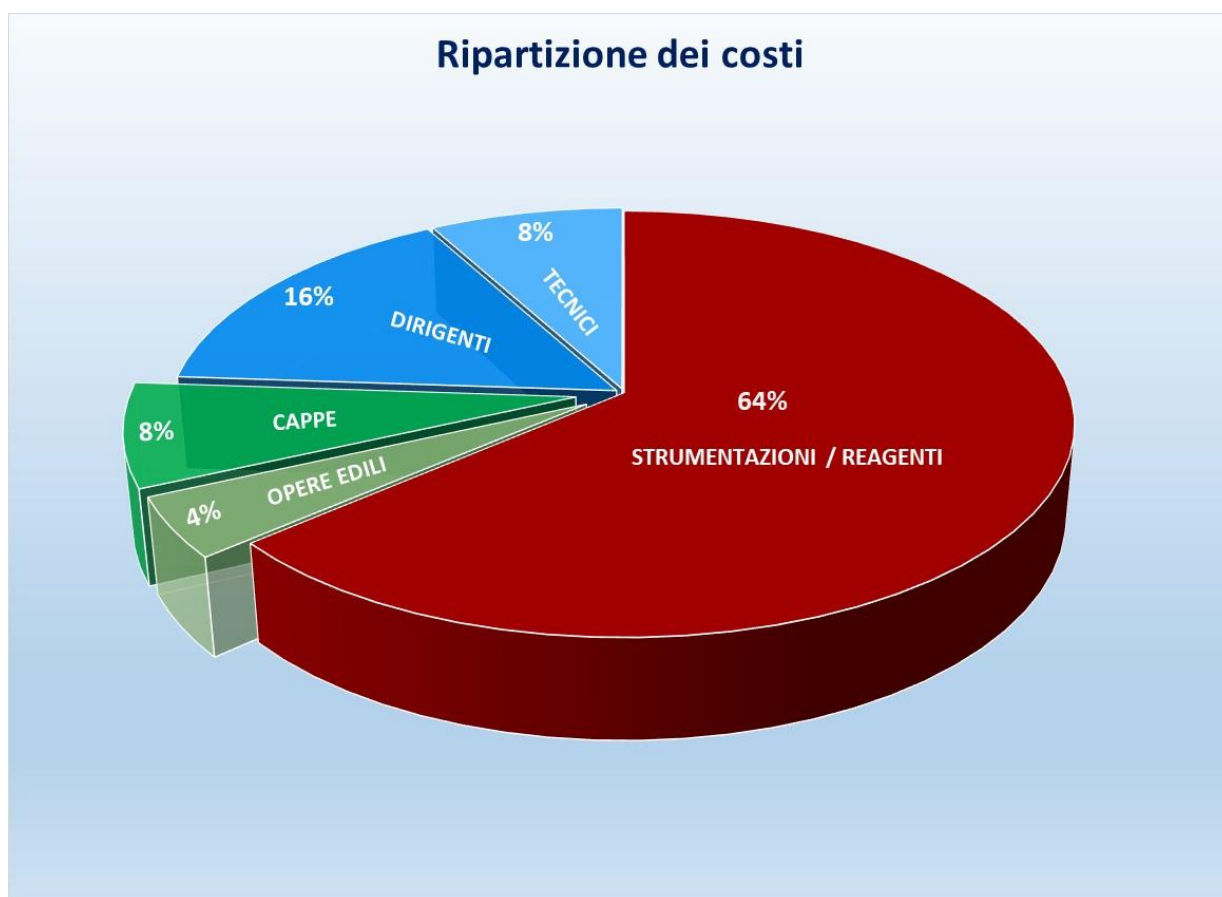
Costo del personale	Ore/anno	Costo/ora	Costo/anno
Dirigente	912	€ 54,00	€ 49.000,00
Tecnico	912	€ 27,00	€ 24.600,00
Totale costo personale			€ 73.600,00

*La tabella riporta il costo del personale Dirigente e Tecnico prevedendo un'attività media di 6 ore lavorative al giorno, per 3 giorni alla settimana. L'attività dedicata al progetto di biologia molecolare è prevalente ma non esclusiva, e quindi solo una quota parte dello stipendio è dedicata all'attività in analisi*

## 2.3 Ripartizione dei costi

La figura sottostante (figura 3) rappresenta graficamente la ripartizione dei costi per la realizzazione del progetto. I costi maggiori sono rappresentati dalle strumentazioni e dai reagenti (64%), a seguire il personale Dirigente e Tecnico (24%), e quelli per le opere edili e le cappe a flusso laminare.

Figura 3



Visualizzazione grafica della ripartizione dei costi, quelli maggiori sono determinati dalle macchine e reagenti (64%), a seguire i costi del personale (24%) e quelli per le opere edili e le cappe a flusso laminare (12%)

## CONTO ECONOMICO E ANALISI DI BILANCIO IN HOUSE E IN SERVICE

### 3.1 Analisi dei costi in House vs Service

Lo sviluppo di un progetto di biologia molecolare ha avuto inizio in Anatomia Patologica poco tempo fa.

Infatti, solo a fine 2020, si è proceduto all'acquisto di Kit per biologia molecolare oncologica (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, MSI) utilizzabili su una macchina Real Time PCR a circuito chiuso fornita in noleggio gratuito. Tali test sono attualmente indispensabili per la decisione terapeutica corretta da intraprendere nel paziente affetto da neoplasia di polmone, stomaco e colon-retto.

Ogni test è rimborsabile dal Sistema Sanitario Regionale e trasmesso nel flusso 28 SAN, naturalmente nel rispetto delle condizioni di legge (paziente non ricoverato e oltre i limiti del post-ricovero); il rimborso è favorevole per ogni test, e per alcuni particolarmente, con costo del kit compreso tra € 120,00 e € 158,30 ed un rimborso variabile da € 156,00 a € 830,70.

Prima del 2021 questi esami venivano inviati in service ad un costo notevolmente maggiore rispetto al rimborso (valori per singolo test riportati in tabella 3).

Dall'inizio della esecuzione in sede, il numero di test richiesti è enormemente aumentato passando da circa 120 nel 2020 ad oltre 700 (numero comprensivo delle varie tipologie di test) nel 2021.

I motivi dell'incremento sono vari: la maggiore disponibilità di farmaci utilizzabili in una terapia personalizzata guidata dai test molecolari; la grande varietà di test disponibili in grado di interessare una quantità maggiore di istotipi tumorali (pancreas, tiroide, fegato, etc.) permettendo la possibilità di terapia ai nostri pazienti. I vantaggi dell'esecuzione in loco sono apparsi subito evidenti ai clinici, portando ad uno sviluppo continuo delle applicazioni e delle richieste; soprattutto è apparso chiaro come la riduzione dei tempi di refertazione (si ricorda che prima ci arrivavano risposte anche in tre settimane quando adesso refertiamo in 24-48 ore) ha portato in alcuni tipi di neoplasia (polmone *in primis*) alla possibilità di praticare terapie prima inapplicabili, con conseguente miglioramento di prognosi e sopravvivenza.

Le tecniche attualmente disponibili nel Laboratorio di Anatomia Patologica permettono di eseguire alcuni test su DNA con metodica certificata CE-IVD; altri test indispensabili su RNA possono essere eseguiti sulle stesse macchine solo con metodiche RUO (Research Use Only).

La tabella 3 riporta la previsione per l'anno 2023 di test su DNA, certificati CE-IVD. La differenza dei costi tra l'esecuzione di test eseguiti in casa (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) e quelli precedentemente mandati in service (il fatturato rappresenta il costo finale del test), appare subito evidente.

La tabella 4 riporta invece la previsione per l'anno 2023 dei test su RNA (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) con esecuzione in metodica certificata CE-IVD, sui nuovi macchinari previsti nel progetto, diversi da quelli attualmente in uso.

Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Tabella 3 – Confronto costo test in House (solo costo reagente) vs costo test (costo finale) in Service; la rendicontazione dei rimborsi

Test	Previsione 2023	Costo test (house)	Totale spesa 2023	vs	Costo test (service) 2020	Totale Spesa 2020	Rimborso SSR/test	Rimborso SSR/totale
BRAF	80	€ 120,00	€ 9600,00		€ 274,00	€ 21920,00	€ 196,74	€ 15739,20
KRAS	150	€ 150,00	€ 22500,00		€697,18	€ 104577,00	€ 196,74	€ 29511,00
NRAS/BRAF	150	€ 158,30	€ 23745,00		€ 908,77	€ 136315,50	€ 352,74	€ 52911,00
MSI	150	€ 120,00	€ 18000,00				€ 156,00	€ 23400,00
EGFR	80	€ 158,30	€ 12664,00		€ 1100,00	€ 88000,00	€ 830,74	€ 66459,20
<b>Totale</b>	<b>610</b>		<b>€ 86509,00</b>			<b>€ 350812,50</b>		<b>€ 188020,40</b>
<b>TOTALE con manutenzioni</b>			<b>€ 86509,00</b>					

Previsione per l'anno 2023 dei test su DNA, certificati CE-IVD, evidenzia la differenza significativa dei costi tra l'esecuzione di test eseguiti in casa (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) e quelli precedentemente mandati in service

Tabella 4 - Previsione costi reagenti in House con la nuova strumentazione prevista nel progetto; la rendicontazione dei rimborsi

Test	Previsione 2023	Costo test (house)	Totale spesa previsione 2023	Rimborso SSR/test	Rimborso SSR/totale
ALK	96	€ 117,00	€ 11200,00	€ 156,00	€ 14976,00
ROS1	96	Compreso (multiplex)	-	€ 156,00	€ 14976,00
RET	96	Compreso (multiplex)	-	€ 156,00	€ 14976,00
MET	96	Compreso (multiplex)	-	€ 156,00	€ 14976,00
NTRK	96	€ 117,00	€ 11200,00	€ 156,00	€ 14976,00
PIK3CA	48	€ 117,00	€ 5600,00	€ 156,00	€ 7488,00
<b>Totale</b>	<b>528</b>		<b>€ 28000,00</b>		<b>€ 82368,00</b>
<b>TOTALE con manutenzioni</b>			<b>€ 50000,00</b>		

Previsione per l'anno 2023 dei test su RNA (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) con esecuzione in metodica certificata CE-IVD, sui nuovi macchinari previsti nel progetto

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

La tabella 5 riporta la previsione per l'anno 2023 dei test per la ricerca di mutazioni germinali, che verranno eseguiti con metodica certificata CE-IVD, su nuova piattaforma. Anche in questo caso è già significativo il margine di risparmio tra l'esecuzione dei test eseguiti in casa (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) e quelli inviati in service (il fatturato rappresenta il costo finale del test).

Tabella 5 – Confronto costo test in House (solo costo reagente) vs costo test (costo finale) in Service; la rendicontazione dei rimborsi

Test	Previsti/anno	Costo test (house)	Costo test (house)	vs	Costo test (service) 2020	Totale spesa (service) 2020	Rimborso SSR/test	Rimborso SSR/totale
Fattore II	287	€ 10,00	€ 3.157		€ 132.15	€ 37927.05	€ 203.33	€ 58355.71
Fattore V	301	€ 10,00	€ 3.311		€ 132.15	€ 39777.15	€ 203.33	€ 62202.33
MTHFR C677T	115	€ 10,00	€ 1.265		€ 132.15	€ 15197.25	€ 203.33	€ 23382.95
MTHFR A1298C	115	€ 10,00	€ 1.265		€ 132.15	€ 15197.25	€ 203.33	€ 23382.95
Celiachia	54	€ 40,00	€ 2.400				€ 203.33	€ 10979.82
HFE C282Y	26	€ 20,00	€ 740		€ 132.15	€ 3432.00	€ 203.33	€ 5286.58
HFE H63D	26	€ 20,00	€ 740		//	//	//	//
HFE S65C	26	€ 20,00	€ 740		//	//	//	//
DPD	300	€ 50,00	€ 16.500		€ 183	€ 54900.00	€ 162.96	€ 48888.00
UGTA1	250	€ 50,00	€ 13.750		€ 183	€ 45750.00	€ 162.96	€ 40740.00
<b>Totale</b>	<b>1500</b>		<b>€ 43868,00</b>			<b>€ 170712,70</b>		<b>€ 273218,34</b>
<b>TOTALE con manutenzioni</b>			<b>€ 60000,00</b>					

Previsione per l'anno 2023 dei test per la ricerca di mutazioni germinali, compresa la farmacogenomica (la tabella riporta solo il costo del reagente per l'esecuzione del test) con esecuzione in metodica certificata CE-IVD, sui nuovi macchinari previsti nel progetto



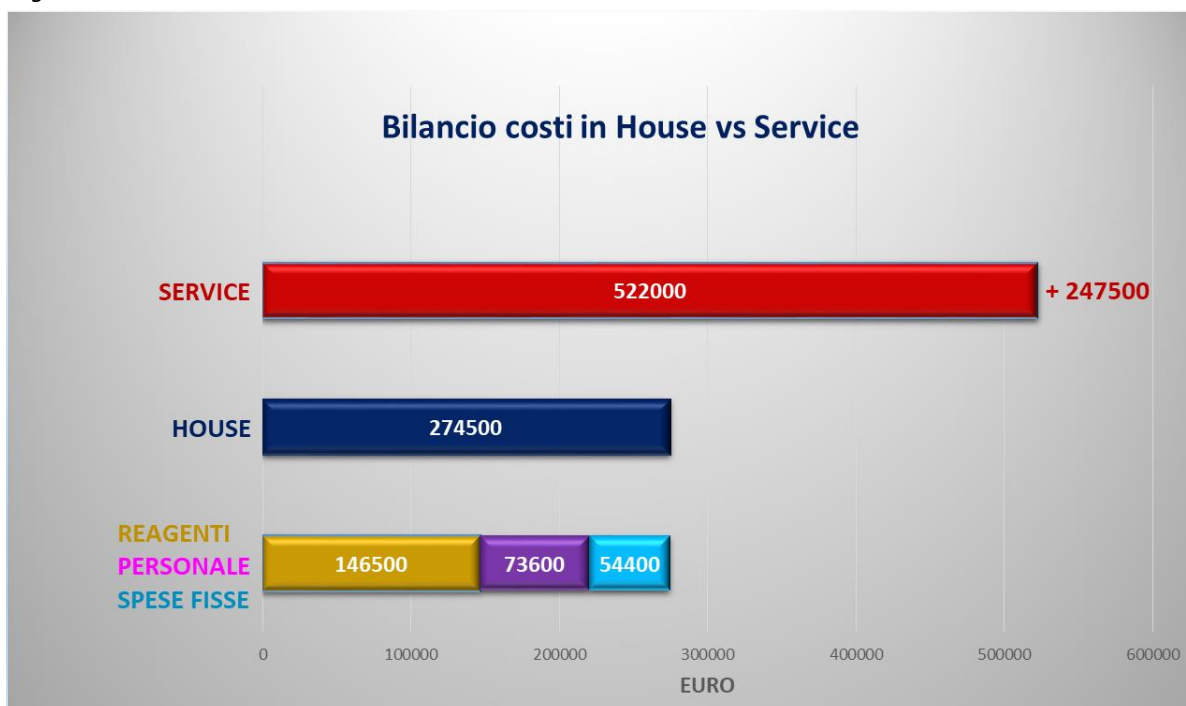
## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Nelle tabelle 3 e 5 sono riportati i dati che consentono una prima valutazione economica tra i test di biologia molecolare eseguiti in house e in service. La previsione per l'anno 2023 dei test su DNA, certificati CE-IVD, evidenzia come la spesa per reagenti (che pesa per il 64% sul costo finale del test) sia ben al di sotto del costo del fatturato in service.

Per una valutazione più completa che metta a confronto i costi pieni si può analizzare il grafico della figura 4, che riporta la spesa per l'esecuzione in House dei test in biologia molecolare prevista per il 2023 (ripartendola in spesa reagenti, personale e spese fisse) e quella in Service. Come si evince, l'esecuzione in Service porterebbe ad un aggravio di spesa, in un anno, pari a 247.500 euro.

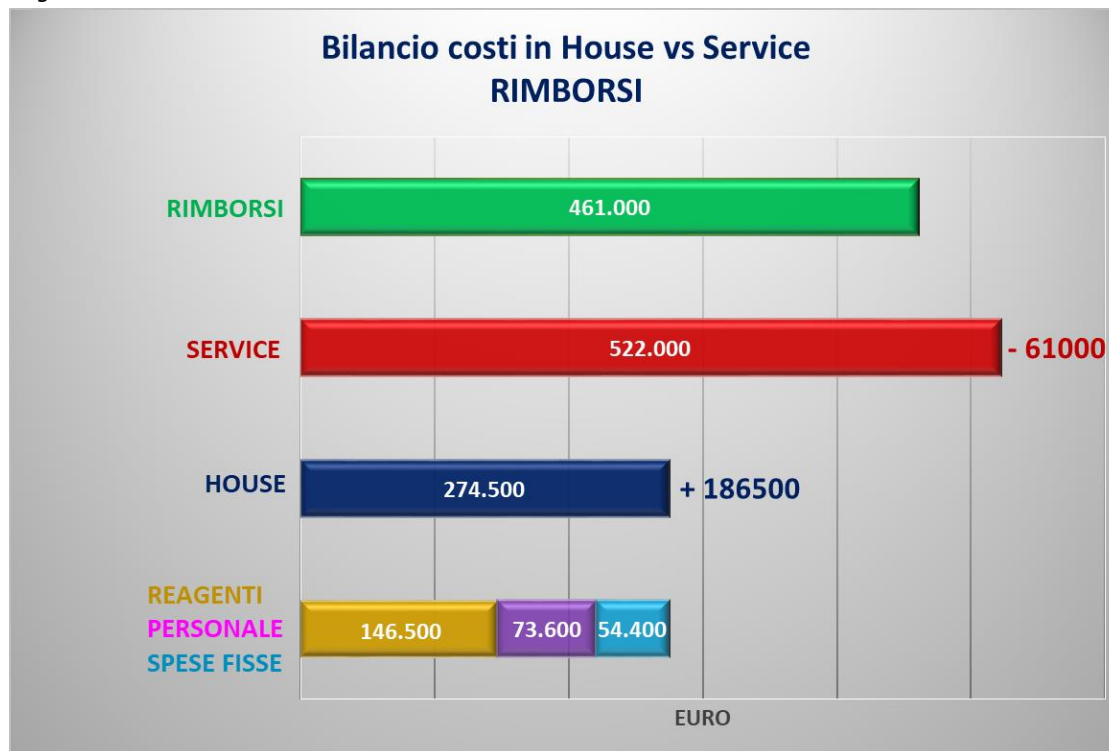
Nella figura 5 è rappresentata l'analisi del bilancio tra le spese sostenute in House ed in Service e i rimborsi regionali. L'esecuzione dei test in House determina un guadagno di 186.500 euro, mentre l'esternalizzazione del servizio, non solo non verrebbe coperto dai rimborsi, ma comporterebbe un passivo di 61.000 euro.

Figura 4



*Bilancio costi in House vs Service Confronto tra la spesa in Service e in House (spesa totale e ripartita: in blu spesa reagenti, in arancione spesa del personale, in azzurro le spese fisse). La spesa in Service comporta ad un aggravio dei costi pari a 247.500 euro*

Figura 5



Bilancio costi in House vs Service. I rimborsi L'esecuzione dei test in House determina un guadagno di 186.500 euro (in verde), mentre dell'esternalizzazione del servizio, comporterebbe un passivo di 61.000 euro (in rosso).

### 3.2 Previsioni

A fine 2020 per l'Anatomia patologica della ASST-Brianza si è proceduto all'acquisto di Kit per biologia molecolare oncologica (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, MSI) utilizzabili su una macchina Real Time PCR a sistema chiuso fornita in noleggio gratuito. Questo ha permesso una più stretta collaborazione con gli oncologi per la gestione della Target Therapy.

Dall'inizio della esecuzione in sede, il numero di test richiesti è enormemente aumentato passando da circa 120 nel 2020 ad oltre 700 (numero comprensivo delle varie tipologie di test) nel 2021.

I motivi dell'incremento li ricordiamo ancora sono vari: la maggiore disponibilità di farmaci utilizzabili in una terapia personalizzata guidata dai test molecolari, la grande varietà di test disponibili in grado di interessare una quantità maggiore di istotipi tumorali (pancreas, tiroide, fegato, etc.) allargando le possibilità di cura dei pazienti, la riduzione dei tempi di refertazione.

Alla luce di questo, vista la numerosità della popolazione afferente alla ASST Brianza e l'incidenza dei tumori in quest'area (indice di poco superiore alla media rispetto al Pool dei Registri Tumori AIRTUM Nord-Ovest), si è fatta una stima dell'incremento atteso dei test per questa diagnostica (in parallelo farmacogenomica per lo studio della risposta alla tossicità dei chemioterapici, e mutazioni somatiche per la Target Therapy), di circa il 20% al secondo e terzo anno dall'inizio attività, con assestamento al +15% al quarto e quinto anno (Figure 6 e 7).

Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

Figura 6

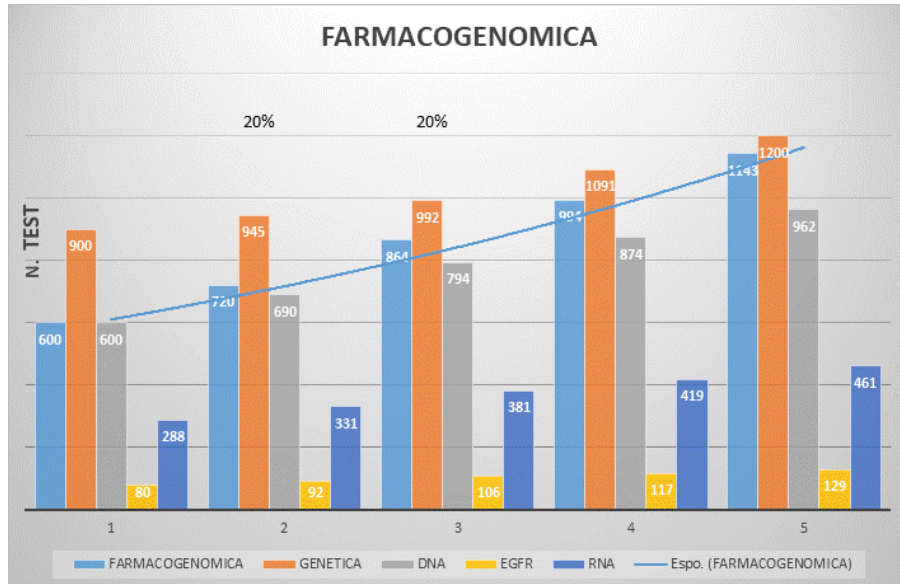


Grafico incrementale per i test di farmacogenomica

Figura 7

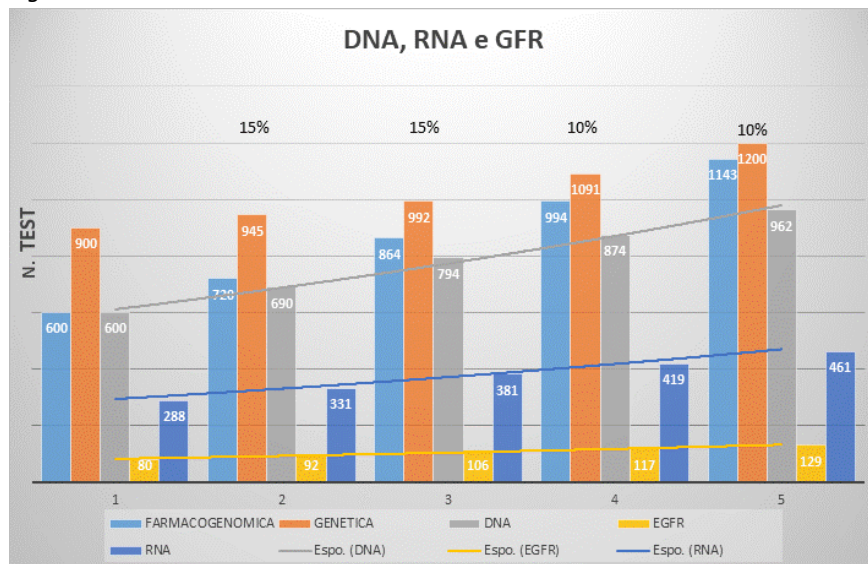


Grafico incrementale per mutazioni somatiche su DNA, RNA, e per EGFR

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

La diagnostica legata alla ricerca delle mutazioni germinali, riguarda invece patologie da difetti congeniti, non si rivolge ad una popolazione oncologica, e il numero delle richieste è più basso. E' stata fatta comunque una previsione ad incremento del 5% al secondo e terzo anno, con ulteriore rialzo al +10% al quarto e quinto anno (Figura 8). Questo viene spiegato con l'aspettativa di un aumento di fidelizzazione da parte dell'utenza, col miglioramento della qualità del servizio erogato, in particolare legato alla possibile riduzione dei tempi di refertazione, per la centralizzazione della diagnostica a livello Aziendale.

Figura 8

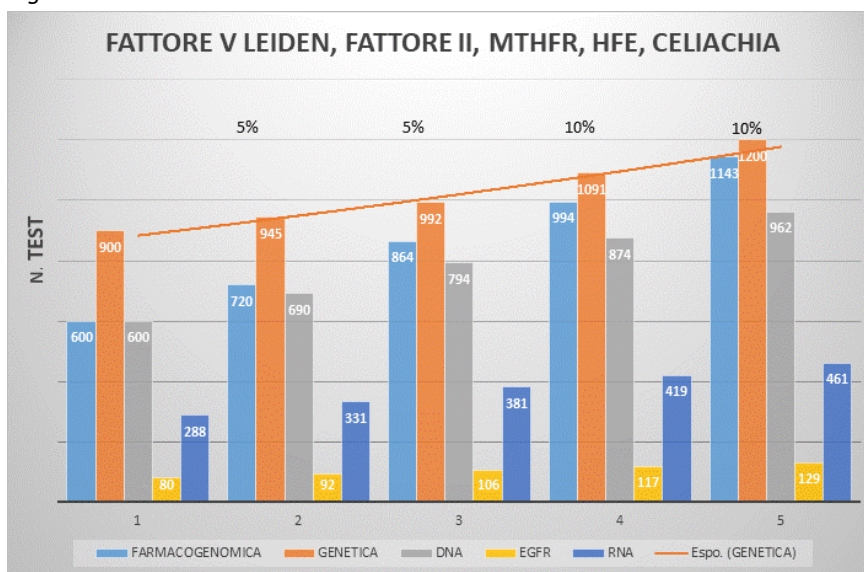


Grafico incrementale per i test di genetica (mutazioni germinali) nei 5 anni

## SVILUPPO DEL PIANO ECONOMICO

Nei capitoli precedenti, sono state discusse le scelte e analizzati i costi per la realizzazione del laboratorio di biologia molecolare. Le spese previste riguarderanno semplici opere murarie necessarie a creare una suddivisione funzionale allo svolgimento dell'attività, due cappe per biologia molecolare a flusso laminare, la strumentazione idonea ed il personale specializzato esperto nella gestione della diagnostica. E' stato costruito il piano economico con le proiezioni per i prossimi 5 anni. La previsione della crescita del fatturato nel periodo analizzato, è stata messa in relazione alla maggiore disponibilità di farmaci utilizzabili in una terapia personalizzata guidata dai test molecolari, alla grande varietà di test disponibili in grado di interessare una quantità maggiore di istotipi tumorali, alla necessità ormai inderogabile di prevedere la tossicità ai chemioterapici e la significativa riduzione dei tempi di refertazione. L'incremento atteso dei test per la diagnostica oncologica (sia di farmacogenomica per lo studio di tossicità ai chemioterapici, che di utilizzo per l'impostazione della Target Therapy), è di circa il 20% al secondo e terzo anno dall'inizio attività, con assestamento al +15% al quarto e quinto anno. La diagnostica legata alla ricerca delle mutazioni germinali, riguarda invece patologie da difetti congeniti, non si rivolge ad una popolazione oncologica, e il numero delle richieste è più basso, con previsione di incremento del 5% al secondo e terzo anno, con ulteriore rialzo al +10% al quarto e quinto

## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

anno. La centralizzazione della diagnostica a livello Aziendale, porterebbe ad un miglioramento della qualità del servizio erogato, in particolare legato alla possibile riduzione dei tempi di refertazione.

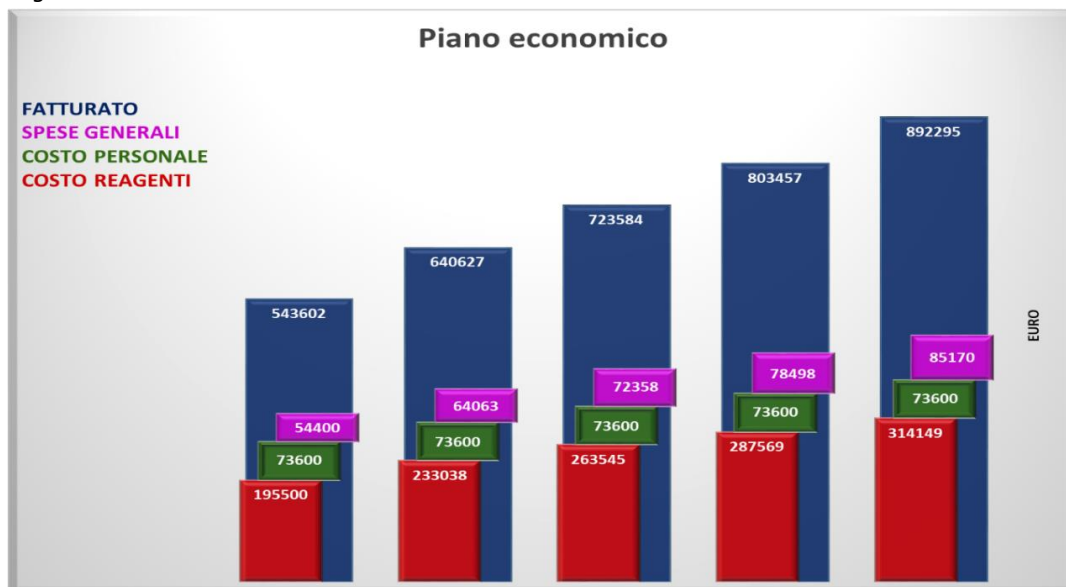
E' stato calcolato l'Earning Before Interest Taxes and Depreciation/Amortisation (EBITDA), il Margine Operativo Lordo, in crescita nel periodo preso in esame dal 40,3% al 46,9% sul valore del fatturato. E' stato calcolato anche l'Earning Before Interest and Taxes (EBIT), il Margine Operativo Netto, calcolato tenendo conto degli ammortamenti per le spese delle cappe, arredi ed opere murarie (vedi tabella 6, e rappresentazione grafica nella figura 9).

Da questa analisi si evince che il progetto ha le basi sia di sostenibilità che di significativa redditività economiche.

Tabella 6 – Piano Economico 2023-2027

	Budget 2023		Budget 2024		Budget 2025		Budget 2026		Budget 2027	
	Euro	%		%		%		%		%
Fatturato da nuovi investimenti	543602	100	640627	100	723584	100	803457	100	892295	100
Consumi	196500	36,14	233038	36,37	263545	36,42	287569	35,8	314149	35,2
Costo da lavoro dipendente	73600	13,5	73600	11,48	73600	10,17	73600	9,4	73600	8,6
Manutenzioni	-	0	-	0	1050	0,15	1050	0,13	1050	0,12
Spese generali	54400	10	64063	10	72358	10%	78498	10	85170	10
EBITDA	219102	40,3	269926	42,1	313031	43,3	362740	45,1	418326	46,9
Ammortamenti Opere edili/arredi Cappa a flusso laminare	7000	1,2	7000	1	7000	0,9	7000	0,8	7000	0,7
EBIT	212102	39	262926	41	306031	42,3	355740	44,3	411326	46

Figura 9



## TEMPISTICHE DI PROGETTO

Nello spirito di dare continuità all'attività già presente, senza soluzione di continuità, e di attuare una graduale progressione del progetto, la road map prevede dapprima l'inizio dei lavori di adeguamento degli spazi in funzione dei flussi di attività della biologia molecolare; poi lo spostamento della strumentazione già presente in Anatomia Patologica nella nuova area dedicata; quindi l'implementazione dell'attività con nuove strumentazioni e accessori.

Nella grafica (figura 10) ogni step del progetto (opere edili, trasloco strumento dall'area di Anatomia Patologica a quella di Patologia Clinica, montaggio cappe, installazione del primo e secondo strumento) è stata ripartita in varie fasi, rappresentate da istogrammi, identificati da uno specifico colore. La lunghezza degli istogrammi è proporzionale al tempo, e la tipologia del colore raggruppa le fasi comuni nei vari step. Come si può evincere dal grafico, la parte amministrativa impegna una significativa quota dei tempi di realizzazione. La modalità di acquisto per le due strumentazioni è con la formula del comodato d'uso. Il primo strumento (prevalentemente orientato alla diagnostica oncologica per l'impostazione della target therapy) verrà acquisito in forma aggregata ad una gara pubblica già aggiudicata, mentre il secondo (prevalentemente orientato alla farmacogenomica e mutazioni germinali) verrà acquisito dopo aggiudicazione di gara aperta, che sarà presa in carico dalla ASST Brianza. Con quest'ultima modalità, la necessità di redigere un capitolato e sviluppare tutte le fasi necessarie all'espletamento di una gara aperta, richiede un tempo tecnico superiore (figura 10), circa il doppio di quello richiesto per una adesione in forma aggregata.

Vista l'inderogabilità dell'informatizzazione nei servizi di Laboratorio, soprattutto nella gestione di biotecnologie complesse, il tempo richiesto dalle Software House per il collegamento al LIS, diventa

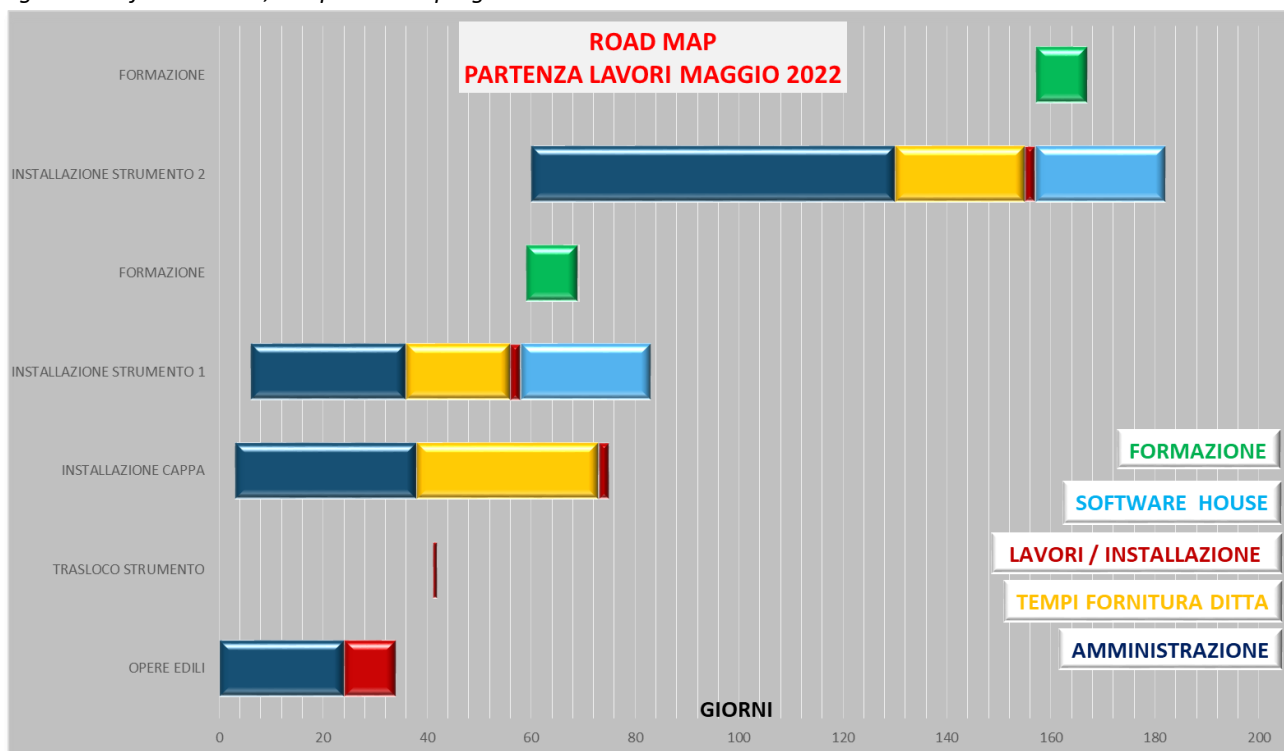
## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

particolarmente critico. Spesso questa fase, indispensabile per l'avvio definitivo della diagnostica, comporta in media un ritardo di tre o quattro settimane sull'inizio di una nuova attività.

La modalità di attivazione della Unit, pensata in progressione modulare, garantisce da un lato la continuità della diagnostica già in atto, dall'altro la programmazione di quella nuova in step differenziati, a garanzia di un consolidamento delle professionalità a breve e lungo termine.

Nel grafico di Gantt (figura 10) in ascissa sono riportati i giorni, con partenza dei lavori programmata a maggio. Un primo step per il montaggio delle cappe e lo spostamento dello strumento già in uso è previsto per metà luglio; un secondo step per il montaggio di uno strumento nuovo, a fine agosto; l'ultima fase a fine novembre per l'installazione dell'altra apparecchiatura.

Fig. 10 –Grafico di Gantt, tempistiche di progetto



In ascissa sono riportati i giorni. Tempistiche: la partenza dei lavori è prevista a maggio; a metà luglio, montaggio cappe e spostamento dello strumento già in uso; a fine agosto montaggio di uno strumento nuovo; a fine novembre installazione dell'ultima apparecchiatura.

## CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

La collaborazione presente a Vimercate tra le UOC di Anatomia Patologica e Patologia Clinica, in particolare nel campo della diagnostica molecolare dell'HPV per lo screening del carcinoma della cervice uterina, è una realtà ormai ben consolidata.

A fine 2020, per dare una risposta più appropriata alle nuove e crescenti richieste in campo oncologico in tema di target therapy, si è proceduto all'acquisto di Kit per biologia molecolare oncologica (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, MSI) utilizzabili su una macchina Real Time PCR a circuito chiuso fornita in noleggio gratuito, a beneficio dell'Anatomia Patologica.

Prima del 2021 questi esami venivano inviati in service ad un costo notevolmente maggiore rispetto al rimborso. Inoltre dall'inizio della esecuzione in sede, il numero di test richiesti è enormemente aumentato passando da circa 120 nel 2020 ad oltre 700 (numero comprensivo delle varie tipologie di test) nel 2021.

Si è pensato quindi, per ottimizzare maggiormente questa diagnostica, di consolidare le analisi di biologia molecolare, comprendendo anche quelle svolte in sedi produttive extra-aziendali, in un'unica piattaforma operativa, concentrandole per tipologia di branca, in una "Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica", trasversale alle UOC di Anatomia Patologica e Laboratorio Analisi.

Per la realizzazione del progetto, sono stati studiati gli spazi necessari per il laboratorio di diagnostica molecolare, la riallocazione aziendale delle risorse umane e tecnologiche, e l'acquisizione di quelle aggiuntive.

Sono state infatti individuate nell'ASST-Brianza le risorse umane necessarie al progetto sia nel Laboratorio di Vimercate dove è presente un biologo, specialista in Genetica Medica, responsabile della biologia molecolare microbiologica, sia nel presidio di Desio dove è presente un biologo specialista in biochimica clinica con documentata esperienza in biologia molecolare, disponibile al trasferimento a Vimercate per la costituzione della Unit. A completamento dell'organico necessario al raggiungimento dei requisiti minimi richiesti dalla normativa, è previsto l'arrivo di un biologo specialista in Genetica Medica per l'Anatomia Patologica.

Nella nuova Unit il personale sarà dedicato in modo prioritario (sviluppo delle competenze) ma non esclusivo (recupero di risorse) all'attività molecolare. Tuttavia l'attività lavorativa, essendo condivisa, sarà svolta in maniera interscambiabile in un'ottica fluida dei ruoli. In questo modo la crescita multidisciplinare sarà naturalmente conseguente, conferendo un plus alle singole competenze. Si realizza così un modello innovativo che permette di consolidare in un gruppo coeso le professionalità, la condivisione delle tecnologie e la cooperazione in spazi comuni, e che interpreta lo spirito normativo in tema di accreditamento dei Laboratori di Genetica Medica, con l'appropriatezza erogativa del servizio e l'ottimizzazione dei costi e delle risorse umane.

L'ambito in cui si intende operare è quello della biologia molecolare in senso lato piuttosto che della genetica medica propriamente detta, che per complessità e implicazioni, dovrà invece essere obbligatoriamente inviata presso strutture Specializzate di Riferimento.

Infatti l'utilizzo di pannelli estesi o lo studio dell'intero esoma con sequenziamento genico completo può fornire informazioni di difficile interpretazione, con rilevamento di fenotipi non correlati col quadro clinico che ha suggerito l'accertamento (incidental findings, IF), varianti spesso non riportate nei database genomici. Queste situazioni richiedono evidentemente una expertise adeguata, in centri



## Progetto per la costituzione di una Unit di Diagnostica Molecolare Oncologica e Genetica Medica

specializzati, che abbiano competenze adeguate in campo bioinformatico, genetico e abbiamo la possibilità di interscambi di informazioni anche con altri Centri di Riferimento (Weiner 2014).

La nostra proposta è quella di ridefinire gli ambiti delle attività in Genetica Medica, classificandoli per livelli di competenze, stabilendo la tipologia degli esami di primo livello di biologia molecolare, e che tipo di approccio diagnostico/tecnologico utilizzare (ad esempio ricerca di mutazioni ristrette, con l'utilizzo di RT-PCR, anche in sistemi multiplex, con presenza di software interpretativi certificati); lasciando ad un terzo livello la diagnostica citogenetica e genetica più complessa, come quella prenatale, delle malattie rare, degli errori congeniti del metabolismo, etc.

Questa impostazione permetterebbe pertanto di decentrare l'attività di biologia molecolare, producendo in sede determinate prestazioni utili alla pratica clinica quotidiana (vedi la diagnostica oncologica o la ricerca di mutazioni germinali per malattie ereditarie più comuni, MTHFR, HFE, Celiachia, fattore V Leiden, Mutazione G2010A, etc., ormai di normale pratica routinaria di laboratorio), e dall'altro di dare la possibilità ai Centri, altamente Specializzati e di Riferimento, di occuparsi in maniera ancora più selettiva delle patologie rare e complesse, consolidando maggiormente a loro volta le competenze.

In quest'ottica dovrebbe essere anche ridefinito il numero minimo di specialisti in Genetica Medica necessari allo svolgimento delle attività in biologia molecolare (attualmente la normativa regionale ne prevede tre), sempre in relazione al livello di classificazione del laboratorio.

La visione fluida e modulare del progetto prevede margini di sviluppo nel tempo, con la possibilità di passare da una diagnostica RT-PCR ad una in NGS. Seguendo criteri di appropriatezza prescrittiva, in accordo con le norme ESMO, sarà possibile avvalersi della nuova tecnologia Next Generation Sequencing, anche nella pratica clinica di routine, utilizzando "panel" ridotti per biomarcatori noti, a costi sostenibili e complessivamente inferiori rispetto alla tecnologia RT-PCR.

Attualmente il progetto è stato presentato alla Direzione Strategica che ha approvato l'impostazione ed i contenuti, apprezzando particolarmente lo spirito collaborativo e la condivisione delle risorse tra le due Strutture Complesse di Anatomia Patologia e Laboratorio Analisi. La partenza dei lavori come già descritto nella Road Map, è programmata nel mese di maggio.

Alla sostenibilità economica del progetto si affianca una "sostenibilità" delle risorse umane, che vengono valorizzate in ambito Aziendale da processi di collaborazione tra UOC diverse e riallocazione di personale tra diversi Presidi Ospedalieri.

La sfida dunque è quella di allargare le competenze attraverso il continuo accrescimento delle conoscenze e dello scambio delle esperienze con altri centri, in un modello organizzativo innovativo capace di creare a livello aziendale una collaborazione multidisciplinare in grado di realizzare economie di scala, consolidare trasversalmente le professionalità degli operatori ed essere di stimolo ad un continuo sviluppo per il raggiungimento di un'eccellenza di sistema.

## BIBLIOGRAFIA

- Amer**, M.H., 2014. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Mol. Cell.Ther.* 2, 27
- Cabanillas** R et al., 2017. A novel molecular diagnostics platform for somatic and germline precision oncology. *Mol Genet Genomic Med.* Apr 23;5(4):336-359
- Deng** Xiaolan and Nakamura Yusuke Trends, 2017. Cancer Precision Medicine: From Cancer Screening to Drug Selection and Personalized Immunotherapy. *Pharmacological Sciences*, Vol. 38, No. 1
- Jefferson** T, Cerbo M, Chiarolla E, Di Maria E, Favarato M, Gillespie F, Lo Scalzo A, Pinotti G, Turchetti D, Perrini MR - Agenas - HTA Report -“Next Generation Sequencing (NGS)” Roma, marzo 2017
- Low** Siew-Kee, and Nakamura Yusuke, 2019. The road map of cancer precision medicine with the innovation of advanced cancer detection technology and personalized immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 49(7) 596–603
- Mosele** F. et al., 2020. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology driving innovation in oncology.* Issue xxx
- Nagayama** Satoshi, Low Siew-Kee, Kiyotani Kazuma and Nakamura Yusuke, 2021. Precision Medicine for Colorectal Cancer with Liquid Biopsy and Immunotherapy. *Cancers* 13, 4803
- Wang** Meina, Roy S Erbst, Chris Boshoff, 2021. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 27 (8):1345-1356.
- Weiner** Christine, 2014. Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts (December 2013 Report of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues). *Am J Epidemiol* 180(6):562–564
- Yeuan** Ting Lee, Yi Jer Tan, Chern Ein Oon, 2018. Molecular targeted Therapy: Treating cancer with specificity. *EuropeanJournal of Pharmacology* 834 188-196
- SIGU**, documento approvato il 20 aprile 2017. Il Laboratorio di Genetica Medica ed i requisiti per la sua direzione

