



Ministero della Salute

**DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI
E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO**

**ACCORDO di collaborazione tra pubbliche amministrazioni per la
realizzazione del PROGETTO denominato**

**“UTILIZZO DI MICROBOLLE DI ESAFLUORURO DI ZOLFO NELLA
VALUTAZIONE CHIRURGICA INTRAOPERATORIA DEI LINFONODI
ASCELLARI NELLA CHIRURGIA MAMMARIA IN ANESTESIA LOCO-
REGIONALE: CONFRONTO CON LA METODICA TRADIZIONALE”**

TRA

Il **Ministero della Salute** – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, di seguito denominato Ministero, codice fiscale 80242370585, con sede in Roma, Viale Giorgio Ribotta, 5, nella persona della Dott.ssa Marcella Marletta, nata a Catania il 22 febbraio 1955, con l’incarico di Direttore della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, domiciliato per la carica presso la sede della Direzione Generale predetta in Roma, viale G. Ribotta, 5,

E

L’**Università degli Studi di Roma Tor Vergata** – Dipartimento di Scienze Chirurgiche (di seguito denominata Università), CF 80213750583, con sede in Roma, via Orazio Raimondo, 18, CAP 00173, rappresentata legalmente dal Rettore Prof. Orazio Schillaci, nato a Roma (RM) il 27/04/1966.

PREMESSO CHE:

- il cancro della mammella rappresenta in Italia la prima causa di neoplasia nella popolazione femminile, ogni anno vengono diagnosticati circa 50000 nuovi casi;
- le pazienti che sopravviveranno con esiti chirurgici sono destinate a salire, a causa dell’aumento dell’Incidenza, dell’accesso di sempre più donne a programmi di screening con possibilità di diagnosi precoci e del miglioramento della sopravvivenza insieme all’introduzione di nuove terapie sistemiche;
- nel corso del secolo scorso il paradigma di trattamento chirurgico è andato incontro a numerose evoluzioni attraverso le procedure indicate da Halsted sino a trattamenti mammari conservativi (BCS) come la biopsia del linfonodo sentinella i quali hanno permesso di evitare mutilazione ed esiti invalidanti. È stato inoltre dimostrato come nelle pazienti sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella sia sufficiente in presenza di micrometastasi (6) o con meno

di due linfonodi sentinella micro o macrometastatici in pazienti sottoposte a chirurgia conservativa;

- l'esplorazione del cavo ascellare in caso di neoplasia mammaria riveste una funzione sia terapeutica che stadiativa tale metodica utilizza la dissezione ascellare (ALND) e la Biopsia del Linfonodo Sentinella (SLNB);
- l'Università di Tor Vergata è iscritta nell'elenco di enti cui affidare attività connesse all'esercizio delle funzioni di autorità competente in materia di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro, approvato con Decreto del Direttore Generale del 16 novembre 2018 e successive modificazioni, relativamente ai settori "Valutazione tecnico-scientifica delle indagini cliniche su dispositivi medici, secondo le previsioni del D. Lgs. 46/97 e del Regolamento (UE) 2017/745 e Valutazione tecnico-scientifica degli studi di prestazione clinica secondo le previsioni del Regolamento (UE) 2017/746", "Health Technology Assessment ed implementazione del Programma Nazionale di HTA" e "Monitoraggio dei consumi ed analisi dei dati ai fini di valutazioni tecnico economiche sui costi e sulle modalità di acquisto di dispositivi medici";
- il Ministero della Salute (di seguito denominato "Ministero") intende avvalersi della collaborazione dell'Università per potenziare l'attività nell'ambito del settore "Valutazione tecnico-scientifica delle indagini cliniche su dispositivi medici, secondo le previsioni del D. Lgs. 46/97 e del Regolamento (UE) 2017/745 e Valutazione tecnico-scientifica degli studi di prestazione clinica secondo le previsioni del Regolamento (UE) 2017/746";
- pertanto, è possibile procedere, ai sensi dell'art. 15 della legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i., alla stipula di un accordo di collaborazione con l'Università inerente la conduzione di uno studio avente ad oggetto l'"**Utilizzo di microbolle di esafluoruro di zolfo nella valutazione chirurgica intraoperatoria dei linfonodi ascellari nella chirurgia mammaria in anestesia loco-regionale: confronto con la metodica tradizionale**".

CONSIDERATO CHE

è necessario disciplinare gli aspetti legali, amministrativi e finanziari della predetta collaborazione,

SI CONVIENE quanto segue.

Art. 1 Oggetto

1. Il presente Accordo è concluso per disciplinare lo svolgimento di attività di interesse comune, rientranti nell'Allegato tecnico (Allegato 01) che ne costituisce parte integrante.
2. Il personale impiegato nel Progetto è tenuto ad osservare le disposizioni contenute nel Codice di comportamento dei dipendenti pubblici, di cui al D.P.R. n. 62/2013. Il mancato rispetto di detto Codice da parte del personale comporta, previa diffida, la disapplicazione dal Progetto della risorsa umana e, in mancanza, la risoluzione del presente Accordo.

Art. 2 Efficacia. Durata.

1. L'Accordo è efficace dalla ricezione della comunicazione del Ministero di avvenuta registrazione del provvedimento di approvazione da parte degli organi di controllo e di effettiva disponibilità delle risorse economiche destinate dal Ministero al Progetto. L'Università dovrà provvedere all'avvio delle attività immediatamente dopo la ricezione della predetta comunicazione.

2. L'Accordo ha la durata di mesi diciotto, decorrenti dalla data di cui al comma 1, primo periodo, e non è tacitamente o automaticamente rinnovabile.

3. Se nel corso dello svolgimento delle attività previste all'articolo 1 si determinano cause sopravvenute ed imprevedibili tali da alterare significativamente l'equilibrio contrattuale pattuito, le parti possono rinegoziare per iscritto una o più clausole del presente Accordo.

Art. 3

Realizzazione del progetto

1. La realizzazione del Progetto avverrà nel rispetto dell'Allegato tecnico, sotto la responsabilità del Responsabile scientifico dell'Università e la supervisione del Responsabile scientifico del Ministero.

2. L'Università assicura il rispetto della normativa vigente in sede di eventuale coinvolgimento di ulteriori soggetti giuridici per la realizzazione del progetto.

Art. 4

Monitoraggio del progetto

1. Per consentire al Ministero di monitorare lo stato di realizzazione del Progetto, entro i sessanta giorni successivi la scadenza dei primi nove mesi di attività l'Università trasmette un rapporto tecnico nel quale sono descritti lo stato di avanzamento ed il Rendiconto delle spese sostenute, quest'ultimo redatto sulla base dell'Allegato 1 al presente Accordo.

2. Durante lo svolgimento delle attività previste potranno essere apportate modifiche al Progetto ed al relativo preventivo delle spese, a condizione che le stesse non ne alterino l'impianto complessivo. Le variazioni richieste dall'Università, a firma del legale rappresentante e debitamente motivate, saranno sottoposte alla valutazione del Ministero. Le variazioni non costituiscono in alcun caso motivo di modifica dell'importo massimo del contributo spese.

3. Il Preventivo delle spese potrà essere modificato una sola volta, previo assenso del Ministero, che valuterà la sussistenza di ragioni di necessità e l'opportunità. La richiesta di variazione dovrà pervenire almeno 60 giorni prima della fine dell'Accordo. La modifica sarà efficace solo successivamente alla registrazione, da parte degli organi di controllo, del relativo atto aggiuntivo.

4. Entro sessanta giorni dalla scadenza dell'Accordo, l'Università trasmette al Ministero un rapporto tecnico finale sui risultati raggiunti ed il Rendiconto finale delle spese effettivamente sostenute per la realizzazione.

5. I rendiconti ed i rapporti tecnici, di cui ai commi 1 e 4, sono inviati al Ministero unicamente tramite l'indirizzo di Posta elettronica certificata riportato in premessa e con intestazione all'Ufficio 1 della Direzione generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico.

6. Le rendicontazioni di spesa dovranno essere redatte nel rispetto delle voci di spesa indicate nel Preventivo delle spese originale, Allegato 02 al presente Accordo e utilizzando per la sua redazione l'apposito modello in fac-simile fornito in allegato al presente accordo (Allegato 03).

7. Ferma restando l'invarianza della contribuzione complessiva, per ogni voce di spesa del piano, originario o modificato, è comunque consentito operare uno scostamento di importo non superiore al 20%.

8. Ai fini del pagamento, il Ministero si riserva la facoltà di richiedere all'Università copia della documentazione giustificativa delle spese, riportate nei rendiconti.

9. Tutte le comunicazioni formali, relative al presente Accordo, sono inoltrate tramite posta elettronica certificata.

Art. 5 **Uso degli elaborati**

1. Il Ministero può disporre degli elaborati e dei dati esitati dalle attività del Progetto per qualunque uso, compresa la pubblicazione dei risultati raggiunti e la loro messa a disposizione delle istituzioni dell'Unione europea, senza che ciò dia diritto all'Università di pretendere ulteriori contributi spese, oltre quelli previsti dall'Accordo.

2. Il Ministero, tramite il responsabile di cui all'articolo 6, partecipa alle attività di analisi, divulgazione e valorizzazione scientifica dei risultati delle attività di cui all'articolo 1. Le pubblicazioni dei risultati delle attività di cui all'articolo 1 dovranno recare l'indicazione: "Il progetto è stato realizzato grazie al contributo assicurato dal Ministero della salute, Direzione generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico".

3. I dati generati dai flussi informativi derivanti dall'Accordo ed i risultati raggiunti con la realizzazione del Progetto potranno essere pubblicati in appositi spazi del sito web del Ministero.

4. Nessun autonomo diritto di disposizione e pubblicazione di quanto prodotto viene riconosciuto all'Università, se non dietro espresso consenso del Ministero.

Art. 6 **Responsabile scientifico e Referente**

1. L'Università identifica, quale proprio responsabile scientifico per l'Accordo, **Prof. Gianluca Vanni** che assicura il collegamento operativo con il Ministero e trasmette al referente scientifico del Ministero i rapporti di cui all'articolo 4.

2. Con successivo provvedimento il Ministero indicherà il proprio referente che assicurerà il collegamento operativo con l'Università ed il monitoraggio della regolare esecuzione dell'Accordo.

3. Il Ministero e l'Università si riservano il diritto di identificare altri referenti in caso di assenza, impedimento o modifica degli incarichi, dei responsabili di cui ai commi 1 e 2.

Articolo 7 **Contribuzione alle spese**

1. Per la realizzazione dell'Accordo le spese sostenute dall'Università sono rimborsabili negli importi analiticamente dettagliati e documentalmente asseverati, nella misura massima ed omnicomprensiva di **€ 60.000,00 (sessantamila/00)**.

2. L'Università dichiara che le attività di cui al presente Accordo non sono soggette ad I.V.A., ai sensi del D.P.R. n.633 del 1972, in quanto si tratta di attività rientranti nei propri compiti istituzionali.

3. Il 40% dell'importo, pari a **€ 24.000,00 (ventiquattro/00)**, sarà posto in pagamento dopo la comunicazione, da parte dell'Università, dell'avvio delle attività di cui all'articolo 2, comma 1; il 20%, pari a **€ 12.000,00 (dodicimila/00)**, a nove mesi dall'avvio delle attività e dopo la ricezione del primo rapporto tecnico di cui all'articolo 4, comma 1, condizionata alla rendicontazione di una spesa

pregressa almeno pari alla quota di anticipo già percepita; il pagamento di detta quota potrà essere procrastinato fintanto che l'Università non sia in grado di dimostrare di aver già speso od impegnato un importo almeno pari alla quota di anticipo; il restante 40%, pari a € **24.000,00 (ventiquattro/00)**, alla conclusione delle attività di cui all'Accordo, tenuto conto di quanto al comma 5.

4. Il rimborso delle spese riconosciute all'Università non può determinare un utile o un margine di profitto per lo stesso e non è riconosciuto, nell'ambito del presente accordo, l'*overhead*.

5. I relativi pagamenti sono disposti su formale richiesta e nota di debito da intestare ed inviare tramite posta elettronica certificata al Ministero, Direzione generale come sopra indicata, dgmdf@postacert.sanita.it. La richiesta deve contenere il Codice Unico di Progetto.

6. I pagamenti saranno disposti dopo la positiva valutazione delle relazioni di cui all'articolo 4, ad eccezione del primo, e dopo il ricevimento della richiesta di cui al comma 6, mediante l'inserimento nel sistema elettronico della Ragioneria generale dello Stato -SiCoGe- di ordinativi di pagamento tratti sulla Sezione di Tesoreria Provinciale dello Stato di Roma ed ivi resi esigibili mediante accreditamento della somma sul conto corrente di tesoreria n. 38455 intestato all'Università degli Studi Roma Tor Vergata.

7. I rimborsi comprenderanno le eventuali spese, sostenute e documentate dall'Università, per viaggio, soggiorno e partecipazione al Progetto di rappresentanti del Ministero.

8. Il Ministero non risponde di eventuali ritardi nell'erogazione delle contribuzioni di spesa cagionate dai controlli di legge, o dovuti ad indisponibilità di cassa o a modifiche procedurali contabili, od a nuovi interventi legislativi di finanza pubblica.

9. Resta fermo che il Ministero rimborserà unicamente le somme effettivamente spese e documentate e che saranno dichiarate utilizzando l'Allegato 02, nel rispetto del cronoprogramma.

10. Potranno essere portate a rimborso, relativamente alla percentuale di utilizzo, le quote annuali di ammortamento dei beni durevoli che venissero appositamente acquistati dall'Università per lo svolgimento delle attività in convenzione.

11. Resta fermo l'obbligo per l'Università di conservare tutta la documentazione contabile relativa al Progetto e di renderla disponibile a richiesta del Ministero.

Articolo 8 **Sospensione dei pagamenti**

1. Se l'Università non invia le relazioni di cui all'articolo 4, il Ministero sospende l'erogazione delle contribuzioni. La sospensione è disposta anche in caso di mancata od irregolare attuazione dell'Accordo.

Articolo 9 **Diffida a completare le attività. Risoluzione dell'accordo**

1. In sede di esame delle relazioni di cui all'articolo 4, in caso di mancato rispetto dei termini indicati nell'Accordo o di altro inadempimento, per cause imputabili all'Università e tali da pregiudicare la realizzazione del Progetto, il Ministero invita per iscritto l'Università a completare le attività di propria competenza, dando un termine di esecuzione. Decorso inutilmente detto termine l'Accordo si intende risolto di diritto.

2. E' espressamente convenuto che, in caso di risoluzione dell'Accordo, l'Università ha l'obbligo di provvedere, entro sessanta giorni dal ricevimento della relativa richiesta, alla restituzione delle somme corrisposte sino alla data di risoluzione.

Art. 10 **Trattamento dei dati personali**

1. Il trattamento di dati personali da parte dell'Università è improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza ed è soggetto all'applicazione delle disposizioni del Regolamento Europeo 679/2016 (GDPR) con particolare riferimento a quanto prescritto riguardo alle misure di sicurezza da adottare.

2. Ai sensi dell'articolo 2 – quaterdecies del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 e successive modifiche ed integrazioni, vengono individuati quali Titolari del trattamento dei dati per la Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute, il Direttore Generale e per l'Università il Rettore.

3. I Titolari del trattamento di cui al comma 2, nell'ambito dei propri settori di competenza, mettono in atto misure di sicurezza tecniche e organizzative adeguate a garantire che il trattamento dei dati personali è effettuato in conformità a quanto previsto dal Regolamento UE 2016/679.

4. I dati saranno conservati per il tempo strettamente necessario alle finalità del trattamento e, comunque, per il tempo non superiore a quello previsto dalla normativa vigente.

Art. 11 **Foro competente**

1. Per gli eventuali giudizi relativi alla applicazione ed esecuzione del presente Accordo, si rimanda alla giurisdizione esclusiva del T.A.R. Lazio, sede di Roma, ai sensi del combinato disposto degli artt. 13 e 133, comma 1, lett. A, n. 2 del decreto legislativo 2 luglio 2010, n. 104 sul riordino del processo amministrativo.

Il presente Accordo si compone di undici articoli e di tre allegati.

Il presente Accordo viene sottoscritto unicamente in forma digitale, ai sensi della Legge n.241/90, articolo 15, comma 2-bis.

MINISTERO DELLA SALUTE

Direzione Generale dei Dispositivi
Medici e del Servizio Farmaceutico

Il Direttore Generale

Dott.ssa Marcella MARLETTA*

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
ROMA TOR VERGATA**

Il Rettore

Prof. Orazio SCHILLACI *

* Firma apposta digitalmente ai sensi dell'art. 24 del Decreto Legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i.

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

TITOLO: Utilizzo di microbolle di esafluoruro di zolfo nella valutazione chirurgica intraoperatoria dei linfonodi ascellari nella chirurgia mammaria in anestesia loco-regionale: confronto con la metodica tradizionale

DURATA PROGETTO: 18 mesi

UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE:

Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Dipartimento di Scienze Chirurgiche

COSTO TOTALE:

€ 60.000,00

COORDINATORE SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

Prof. Gianluca Vanni

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

e-mail: vanni_gianluca@yahoo.it

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DEL PROGETTO

INTRODUZIONE

Il cancro della mammella rappresenta in Italia la prima causa di neoplasia nella popolazione femminile, e ogni anno vengono diagnosticati circa 50000 nuovi casi. Se questo numero appare alto va sottolineato come le pazienti che sopravviveranno con esiti chirurgici talvolta invalidanti sono destinate a salire, a causa dell'aumento dell'Incidenza, dell'accesso di sempre più donne a programmi di screening con possibilità di diagnosi precoci e del miglioramento della sopravvivenza insieme all'introduzione di nuove terapie sistemiche. Nel corso del secolo scorso il paradigma di trattamento chirurgico è andato incontro a numerose evoluzioni attraverso le procedure indicate da Halsted sino a trattamenti mammari conservativi (BCS) come la biopsia del linfonodo sentinella i quali hanno permesso di evitare mutilazione ed esiti invalidanti. È stato inoltre dimostrato come nelle pazienti sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella sia sufficiente in presenza di micrometastasi o con meno di due linfonodi sentinella micro o macrometastatici in pazienti sottoposte a chirurgia conservativa. L'esplorazione del cavo ascellare in caso di neoplasia mammaria riveste una funzione sia terapeutica che stadiativa tale metodica utilizza la dissezione ascellare (ALND) e la Biopsia del Linfonodo Sentinella (SLNB). Nella prima procedura si intende l'asportazione di almeno dieci linfonodi dal cavo ascellare e l'indicazione per tale trattamento è riconosciuta nel Carcinoma infiammatorio, nelle neoplasie localmente avanzate (LABC) cN+ e nel caso di macrometastasi all'esame del linfonodo sentinella. L'ALND rappresenta tuttora il gold standard di trattamento e procedura di paragone per tutte le altre differenti procedure mininvasive di staging linfonodale, ma il ruolo terapeutico della dissezione ascellare è stato messo in discussione in alcuni sottogruppi di pazienti quali quelli eleggibili al protocollo ACOSOG Z0011 ed alcuni di quelli sottoposti a trattamento chirurgico neoadiuvante.

Di contro, la presenza di metastasi linfonodali infatti è tuttora il fattore di rischio più importante associato a recidiva a distanza, in letteratura è riportato come nel caso di diffusione ai linfonodi ascellari si innalzi il rischio di recidiva a distanza a dieci anni dal 20-30% al 70%, con pazienti con 4 o più linfonodi positivi con prognosi ancora peggiore. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia mammaria e linfadenectomia ascellare le complicanze di quest'ultima procedura sono tra quelle che vengono avvertite con maggiore distress da parte delle pazienti (complicanze associate all'arto omolaterale) nel 29% dei casi, prima della paura di un'eventuale ricorrenza di malattia (22%), alterazioni estetiche (4%) o altre (16.9%). All'interno del gruppo delle complicanze dell'ALND abbiamo il linfedema cronico dell'arto che viene rilevato fino al 62.5% in serie storiche e che si presenta in studi più recenti in forma lieve o grave nel 22.7% e nel 9.1% rispettivamente. Altre complicanze sono la restrizione dei movimenti dell'arto soprattutto nei movimenti di abduzione e flessione anteriore, il dolore, infezione dell'arto, le lesioni nervose con perdita della sensibilità dell'arto superiore e della regione toracica, axillary web syndrome (4%) e il rischio a lungo termine di linfangiosarcoma dell'Arto superiore.

Per ridurre il rischio di morbidità, offrendo contemporaneamente lo stesso outcome di sopravvivenza, la procedura meno invasiva del SLNB viene proposta ai pazienti con neoplasia invasiva e assenza di evidenza clinica-radiologica di neoplasia ai linfonodi ascellari come procedura di scelta nella stadiazione della malattia in sede ascellare. Le tecniche per la localizzazione del SLNB più comuni comprendono il radiocolloide ^{99m}Tecnezio radiomarcato e coloranti vitali come il blu di metilene. L'iniezione periareolare intradermica è la tecnica prescelta per l'iniezione del tracciante. Dopo drenaggio, che nel caso di tracciante radioattivo viene dimostrato mediante Scintigrafia linfatica segmentaria, vengono inviati per la ricerca di macrometastasi i linfonodi individuati mediante tracciante radiattivo (il linfonodo con l'hotspot maggiore e tutti quelli con valore del radiotracciante > 10%) o mediante colorante vitale o clinicamente sospetti. Una metanalisi di letteratura ha riportato un tasso di identificazione del linfonodo sentinella del 83% e dell'89% per il colorante vitale e per il tecnezio rispettivamente. L'utilizzo di entrambe le tecniche permette l'individuazione nel 96-99% dei casi (18). Il tasso di falsi negativi riportato in numerose metanalisi si attesta in circa il 7% dei casi, una delle cause di questi dati sono dovute al fenomeno delle Skip Metastasis.

Nonostante ciò fino a due terzi dei pazienti sottoposti ad ALND dopo SLNB non avranno ulteriori linfonodi positivi alla dissezione ascellare pertanto in letteratura si è cercato di ottenere dei nomogrammi o dei fattori in grado di predire il rischio aumentato di metastasi nei linfonodi non sentinella. In questo setting i risultati dello studio ACOSOG Z0011 (alliance) Randomized trial hanno rappresentato una rivoluzione nel segno della continuità della riduzione della morbimortalità in specifiche classi di pazienti. Le evidenze di letteratura mostrano infatti come la sopravvivenza e l'intervallo libero di malattia nelle pazienti cT0-2, cN0, sottoposte a QUART con un numero di linfonodi sentinella sede di malattia pari a 2 o meno (leggasi pazienti eleggibili AGOSOG Z0011 o EBC), non cambi in funzione dell'estensione della chirurgia ascellare anche dopo dieci anni (SLNB alone VS ALND).

Dall'introduzione nella pratica clinica L'SLNB ci ha permesso di ridurre il numero dei linfonodi asportati e quindi di diminuire drasticamente la percentuale delle complicanze, quali linfedema, sieroma, deficit sensitivi e motori. Tuttavia, anche la procedura del linfonodo sentinella, in alcuni casi, comporta delle complicanze; di queste il linfedema è la più avvertita dalle pazienti, che riportano in numerosi casi sintomatologie algiche o dispercettive della regione ascellare e toracica, che vengono descritte come gonfiore o linfedema. In letteratura un linfedema oggettivo viene riportato con valori che oscillano tra il 5%, di queste solo il 2% dei pazienti sviluppa un linfedema sintomatico e nel restante dei casi viene oggettivato un linfedema senza alcuna sintomatologia. Va sottolineato come un ulteriore 2% dei pazienti lamenteranno sintomatologia ascrivibile a tale complicanza in assenza di clinica oggettiva della stessa, probabilmente da ascrivere a cause diverse, ma che imitano il linfedema. Per concludere, in questa specifica coorte di pazienti, vista la difficoltà nell'oggettivare anche queste complicanze soggettive è difficile stabilire il numero corretto di pazienti che soffrono da linfedema, più autori descrivono tuttavia tale sintomo come correlato al numero di linfonodi asportati.

L'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico è una pratica clinica consolidata nella diagnostica delle lesioni epatiche, delle lesioni mammarie, in ecocardiografia e per via endovescicale in pediatria per la valutazione del reflusso vescicoureterale. Attualmente l'utilizzo del tracciante nel circolo linfatico

è tutt'ora off label, ma in letteratura sono presenti numerosi studi che attestano un'assenza di complicanze maggiori e minori dopo la procedura. In ogni caso va citato come il tracciante ecografico Esafluoruro di Zolfo nell'utilizzo endovenoso è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente, in pazienti con noti shunts destro-sinistro, affetti da grave ipertensione polmonare severa (pressione in arteria polmonare > 90 mmHg), da ipertensione sistemica non controllata e nei pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio dell'adulto, in caso di assunzione di dobutamina contemporanea o in casi di instabilità cardiovascolare in cui la dobutamina è controindicata.

In Letteratura la tecnica del linfonodo sentinella mediante CEUS è stata descritta nel 2011 da *Sever et Al.* e dopo tale data sono presenti numerosi studi per valutare la riproducibilità tecnica e l'accuratezza di questa procedura. Una review della letteratura del 2015 riporta valori di sensibilità compresi tra 61% e il 89%, e un tasso di falsi negativi tra il 6.6% e il 39%.

Gli ultimi dati da studi riportati da *Zhong et Al.* Su una casistica di 126 pazienti dimostra una sensibilità del 85%, una specificità del 100% e un valore predittivo positivo del 100%.

È a partire da queste evidenze che il nostro gruppo di lavoro ha deciso di voler confrontare la procedura validata della biopsia del linfonodo sentinella con singolo o doppio tracciante con la tecnica di localizzazione e valutazione percutanea mediante CEUS nelle pazienti eleggibili allo studio AGOSOG Z0011.

SCOPO

Gli End point primari di questo Studio sono:

- Valutare il tasso di concordanza tra la biopsia del linfonodo sentinella mediante tracciante radioguidato o colorante vitale e l'esame citologico del linfonodo individuato mediante procedura CEUS.
- Calcolare la sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo di questa procedura rispetto la metodica standard del linfonodo sentinella.

Gli end point secondari sono:

- Verranno calcolate la sensibilità, la specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo della stessa procedura con il cut off di positività secondo i criteri dell'AGOSOG Z0011, e nei diversi sottogruppi di popolazione tra cui popolazione che ha effettuato ALND, sottotipi molecolari del cancro della mammella.
- Verranno raccolti mediante questionario le opinioni e il dolore delle pazienti al termine della procedura CEUS, di tutte le possibili complicanze evidenziate in letteratura e non presenti in letteratura dopo la procedura CEUS e dopo l'intervento chirurgico.
- Verranno raccolti i dati delle pazienti sottoposte successivamente ad intervento chirurgico sul linfedema, della sopravvivenza e del Disease Free Survival e confrontati all'interno dei diversi gruppi sottoposti a diversa chirurgia ascellare.
- Verranno calcolati i Tempi di procedura della procedura percutanea, dell'intervento chirurgico in toto, della biopsia del linfonodo sentinella e della procedura CEUS guidata.
- Verranno calcolati in funzione della media dei tempi suddetti il costo medio della procedura del linfonodo sentinella e della procedura percutanea CEUS guidata.

ATTIVITÀ E MODALITÀ OPERATIVE

Saranno arruolate in modo prospettico 25 donne candidate ad intervento di Chirurgia mammaria conservativa (BCS) effettuato in regime elettivo nel Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma che risponderanno ai seguenti criteri d'inclusione:

- Diagnosi di neoplasia mammaria duttale infiltrate T1 N0 M0 a cui è stato proposto dopo discussione presso il meeting multidisciplinare un intervento BCS e biopsia del linfonodo sentinella.

- Età >18 anni
- BMI < 30
- Sesso femminile
- Neoplasia infiltrante
- Non evidenza di linfonodi ascellari sospetti clinicamente o radiograficamente

Non saranno invece arruolate le pazienti che presenteranno i seguenti criteri di esclusione:

- Pazienti sottoposte a pregressa chirurgia del QSE della mammella omolaterale
- Pazienti sottoposte a chirurgia della regione ascellare omolaterale
- Pazienti che non hanno espresso, o non sono in grado di farlo, il consenso informato allo studio
- controindicazioni alla radioterapia postoperatoria
- Anamnesi personale di allergia alla lidocaina, al mezzo di contrasto ecografico, scintigrafico o a coloranti vitali quali blu di metilene
- paziente con infezione o cellulite della regione mammaria, dell'arto superiore e del torace sede di trattamento
- gravidanza in corso
- Pazienti che hanno espresso precedentemente il desiderio di essere seguite nel follow up post trattamento multidisciplinare da parte di un'altra struttura
- Pazienti con qualsiasi altra controindicazione alla CEUS o alla scintigrafia linfatica

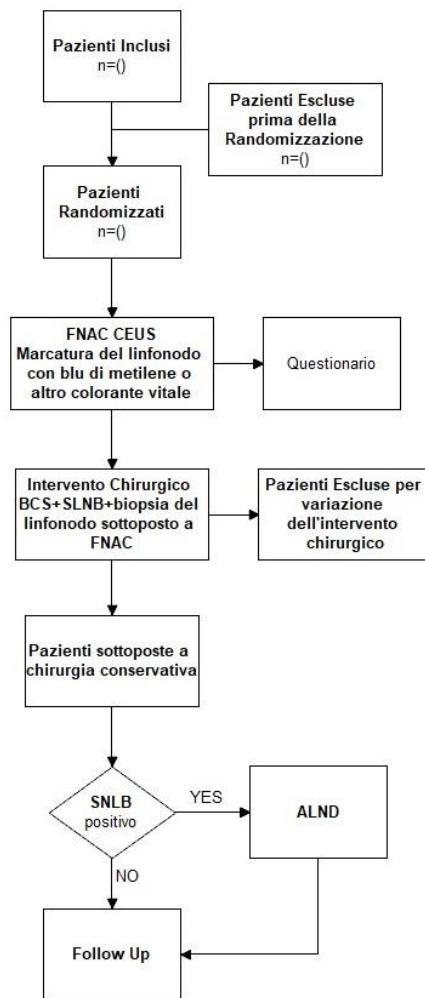
Le Unità operative coinvolte saranno:

UOSD Breast Unit, il dipartimento di Diagnostica per Immagini, la UOC di Medicina Nucleare e la UOC di Anatomia Patologica del Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma, la Cattedra d'Igiene e Sanità Pubblica dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata.

Dopo ricovero presso il PTV: Policlinico Tor Vergata e previo ottenimento di consenso informato da parte della paziente dell'arruolamento nello studio e sui trattamenti proposti le pazienti candidate a chirurgia conservativa si procederà all'esame citologico ecoguidato. Nel caso in cui le pazienti a cui viene sottoposto il consenso informato non soddisfino tutti i suddetti requisiti verranno escluse dallo studio e saranno conteggiate nell'analisi (intent to treat).

Successivamente le pazienti arruolate saranno sottoposte tutte ad ecografia mammaria e procedura CEUS per l'individuazione del linfonodo sentinella ecoguidato. Una volta effettuata la procedura, a tutte le pazienti sarà somministrato un questionario, successivamente durante lo stesso ricovero le pazienti saranno sottoposte a reperatione della lesione oggetto (ove necessario nelle lesioni non palpabili) e a linfonoscintigrafia o individuazione del linfonodo sentinella mediante colorazione vitale.

Durante la procedura chirurgica, se non effettuata la linfoscintigrafia o nel caso in cui il chirurgo volesse utilizzare il doppio tracciante si procederà ad asportazione della lesione primitiva e a successiva biopsia del linfonodo sentinella della mediante il tracciante precedentemente prescelto. Nello stesso momento verrà effettuata la biopsia dei linfonodi marcati mediante colorante vitale durante la procedura citologica. Dopo valutazione all'esame estemporaneo mediante criostato dei linfonodi asportati si procederà a dissezione ascellare in caso di macrometastasi. Successivamente le pazienti saranno valutate a un mese per valutare eventuali complicanze della procedura chirurgica e saranno riportate. Mediante Follow up mediante la nostra UOSD Breast Unit e di Oncologia si procederà a follow up per valutare l'incidenza di complicanze e la sopravvivenza delle pazienti.



BUDGET: 60.000 euro

TEMPO: 18 mesi dal suo inizio.

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Dott. Gianluca Vanni

DIPARTIMENTO: Scienze Chirurgico

UNITA' OPERATIVA: Breast Unit

IL RAPPRESENTANTE LEGALE che firmerà l'accordo è il Magnifico Rettore dell'Università degli Studi di Roma di Tor Vergata.

IL CONTO DI TESORERIA su cui dovranno essere effettuati i versamenti è quello dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata.

PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO DELL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE PER LO STUDIO UTILIZZO DI MICROBOLLE DI ESAFLUORURO DI ZOLFO NELLA VALUTAZIONE CHIRURGICA INTRAOPERATORIA DEI LINFONODI ASCELLARI NELLA CHIRURGIA MAMMARIA IN ANESTESIA LOCO-REGIONALE: CONFRONTO CON LA METODICA TRADIZIONALE

VOCI DI SPESA	Dettaglio	IMPORTI DI SPESA
Personale non strutturato	ricercatore/collaboratore tecnico/collaboratore amministrativo	25.000,00
	Totale Personale	25.000,00
Beni e servizi	Acquisto materiale informatico e materiali di consumo	5.000,00
	Aggiornamento e mantenimento Sito web	
	Allestimento Database dispositivi medici	10.000,00
	Spese di pubblicazione, partecipazione ed organizzazione di corsi e/o convegni	15.000,00
	Totale Beni e Servizi	30.000,00
Missioni		5.000,00
TOTALE		60.000,00

(Fac-simile)

Carta intestata dell'Ente

Al Ministero della Salute
Direzione generale dei Dispositivi
Medici e del Servizio Farmaceutico -
Ufficio I
Viale Giorgio Ribotta, n. 5
00144 ROMA

**RENDICONTO INTERMEDIO/FINALE DEL FINANZIAMENTO CONCESSO PER LA
REALIZZAZIONE DEL PROGETTO “.....”**

CODICE CUP:.....

Il sottoscritto, nato a il, domiciliato
per la carica presso la sede dell'....., nella sua qualità di legale
rappresentante dell'....., con sede in, Via, N., codice fiscale n.
..... e partita IVA n., con riferimento all'accordo di collaborazione sottoscritto in data
.....(*eventuale*: e concluso in data.....), avente ad oggetto la realizzazione del progetto

DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITA'

- che nel Semestre, periodo, sono state impegnate e/o spese le seguenti
somme:

ovvero

- che per la realizzazione del progetto sono state sostenute le spese di seguito riportate:

DETTAGLIO DELLE SPESE

UNITA' OPERATIVA						
TIPOLOGIA SPESA	VOCE DI SPESA	IMPORTO PERIODO DI RIFERIMENTO	I/S	ESTREMI DOCUMENTAZIONE GIUSTIFICATIVA (1)	BENEFICIARIO	IMPORTO TOTALE PERIODI (2)
Personale						
	TOTALE					
Beni e servizi						
	TOTALE					
Missioni						
	TOTALE					
Convegni						
	TOTALE					
Spese generali						
	TOTALE					
.....						
	TOTALE					
TOTALE COMPLESSIVO						

(1) Nella colonna "Estremi documentazione giustificativa" riportare la tipologia di documento (fattura, contratto, delibera, etc.), il numero e la data.

(2) Nella colonna "Importo totale periodi" riportare le spese impegnate e/o sostenute globalmente in tutti i periodi rendicontati.

NOTE: Nella presente tabella vanno indicate le somme impegnate e/o le spese sostenute nel semestre di riferimento. Le somme impegnate vanno contrassegnate con il simbolo "(I)", mentre le spese sostenute con il simbolo "(S)". In caso di rendiconto finale vanno indicate esclusivamente le spese effettivamente sostenute.

La tabella va compilata per ciascuna unità operativa presente nel piano finanziario

Il Ministero si riserva la facoltà di richiedere la documentazione giustificativa delle spese riportate in tabella.

Data,

(TIMBRO E FIRMA)