

RELAZIONE

Commissione di Valutazione

**sulla sussistenza dei requisiti di cui all'art. 13 - comma 3 del
D.lgs.288/2003 s.m.i. per la conferma del carattere scientifico
dell'IRCCS "Istituto Europeo di Oncologia" di Milano**

Milano, 18 settembre 2017

COMMISSIONE DI VALUTAZIONE

In data 18/9/2017 alle ore 10.15 la commissione ministeriale, nominata con D.D. 12 maggio 2017 ha visitato l'“Istituto Europeo d Oncologia” di Milano (d'ora in poi denominato “Istituto”), nell'ambito della procedura di conferma quale IRCCS nella disciplina di “Patologia oncologica”.

La Commissione è costituita da:

- Prof. Rocco Domenico Alfonso Bellantone
- Prof.ssa Manuela Roncella
- Dott.ssa Gabriella Paoli

Hanno inoltre partecipato ai lavori della Commissione i rappresentanti delle rispettive Istituzioni:

- Dott. Giovanni Leonardi, Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, dott.ssa Novella Luciani, direttore dell'Ufficio II della suddetta Direzione e dott.ssa Maria Carmela Varasano, funzionario giuridico della medesima Direzione
- Dott. ssa Marta Petyx, in rappresentanza dell'INAIL

Per l'Istituto hanno partecipato:

- il rappresentante legale, Ing. Mauro Melis, il direttore scientifico prof. Roberto Orecchia, il direttore del Dipartimento di oncologia sperimentale, prof. Pier Giuseppe Pelicci.

Sono inoltre intervenuti, tra gli altri, il direttore sanitario dott. Fabrizio Mastrilli, il direttore gestionale della ricerca, dott. Domenico Triarico, il direttore della contabilità, bilancio e finanza, dott. Angelo Longoni.

La site-visit si è sviluppata secondo quattro fasi principali:

- 1) Seduta plenaria.
- 2) Esame e discussione preliminare dei documenti.
- 3) Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali dell'Istituto.
- 4) Conclusioni della commissione.

Oltre alle sede principale di Via Ripamonti, la commissione ha visitato anche i laboratori di ricerca presso la sede di via Serio 15, all'interno del Campus IFOM-IEO.

1. SEDUTA PLENARIA

Alle ore 10.15, presso la sede di Via Ripamonti, dopo il saluto di benvenuto, il *Presidente*, ing. Mauro Melis, ha informato la commissione relativamente al possibile futuro dell'istituto, dal punto di vista della proprietà. In particolare ha ripercorso le ultime decisioni dell'assemblea dei soci ed ha affermato che gli azionisti hanno espresso la volontà di mantenere l'identità e l'indipendenza dell'istituto.

E' poi seguita una presentazione dei dati scientifici ed assistenziali di maggior rilievo da parte del *Direttore scientifico*, prof. Roberto Orecchia. L'istituto, che ha trattato dal 1994 circa 750.000 pazienti, è coinvolto in numerosi network, tra cui la rete oncologica lombarda, quella ematologica, ha ottenuto un riconoscimento nell'ERNs (European Reference Networks “Cancer and Tumors

Adults”), fa parte dell’OECI (Organization of European Cancer Institutes – OECI Quality Network), partecipa alla Fondazione EU-Life, ha stipulato un accordo con IEO-IPRI (Institute for International Prevention Research) di Lione. E’ inoltre collegato all’ IBCSG (International Breast Cancer Study Group), dedicato alla ricerca clinica con lo scopo di migliorare i risultati nelle donne con cancro al seno, che coinvolge istituti di 16 Paesi in Europa, Sud America, Australia, Asia ed Africa e genera studi clinici di grandi dimensioni, con migliaia di pazienti arruolate; negli ultimi due anni, ha generato più di 30 pubblicazioni sulle più prestigiose riviste, con un valore di IF di oltre 420.

L’Istituto partecipa ad Alleanza contro il cancro, che coinvolge 19 Istituzioni nazionali, tratta più del 15% di tutti i pazienti oncologici in Italia e fornisce un contributo ad ACC-Genomics con elaborazione di piattaforme multigeniche.

Partecipa ad ERANET-TRANSCAN ed ha inoltre concluso un accordo con ACC-MDACC nell’ambito del “Moon Shoots Program”.

La nuova modalità organizzativa dell’Istituto è articolata su 8 programmi globali, “verticali” (mammella, torace, digestivo, urologia, ginecologia, testa collo, ematologia, melanomi sarcoma tumori rari), 4 programmi di ricerca, “orizzontali” (genomica clinica, nuovi farmaci, immunoterapia, medicina molecolare) e in 2 Dipartimenti orizzontali (Diagnostica Imaging e Radioterapia, nonché Anatomia Patologica e Laboratorio).

Nel descrivere l’attività clinica fa presente, tra l’altro, che i ricoveri nel 2016 sono stati più di 17.800, gli interventi chirurgici maggiori più di 14.200 (raddoppiati dal 2002), quelli in day surgery più di 4.700, le chirurgie robotiche più di 1.200, i pazienti in radioterapia più di 3.500.

Il numero degli studi clinici attivi dal 2010 è sensibilmente aumentato: nel 2015 sono stati arruolati 3049 pazienti in 468 trials clinici, mentre al 31 dicembre 2016 sono risultati *ongoing* (attivi aperti all’arruolamento e attivi chiusi all’arruolamento) 524 studi clinici, per la maggioranza multicentrici (126 nazionali e 297 internazionali); in particolare nel biennio 2015-2016 sono stati attivati 207 nuovi studi clinici ed arruolati 7066 nuovi pazienti.

Inoltre è stata istituita la Clinical Research Platform al fine di supportare i responsabili degli studi e i ricercatori coinvolti.

In merito al registro tumori fa presente che sono registrati con un codice unico tutti i pazienti che hanno avuto un accesso nell’Istituto; gli accessi possono riguardare la semplice visita o il consulto genetico, la diagnosi, la terapia, il follow-up, o la second opinion; le informazioni contengono i dati relativi al percorso del paziente, alcuni dati epidemiologici e l’eventuale presenza di tessuti conservati nella Bio-Banca.

Nel descrivere l’attività di ricerca, dopo aver focalizzato l’attenzione sulla genomica, i nuovi farmaci, la medicina molecolare e l’immunoterapia, ha mostrato i dati della produzione scientifica per anno.

Sulla formazione ha rappresentato che, sin dal suo inizio, l’Istituto ha stabilito un rapporto di collaborazione con l’Università degli Studi di Milano; significativa è, tra l’altro, la collaborazione tra l’Istituto e la suddetta Università nell’ambito della Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM) il cui obiettivo principale è favorire l’istruzione innovativa nel settore post-genomica attraverso diversi PhD internazionali e programmi di post-dottorato, conferenze internazionali e seminari scientifici.

IEO Academy rappresenta, inoltre, una nuova iniziativa per coordinare, promuovere e sviluppare la formazione esterna.

Nell'ambito del piano strategico 2018-2020 è prevista la costruzione di un nuovo edificio che consentirà, indicativamente nel 2020, il trasferimento dei laboratori di ricerca, situati presso la sede di Via Serio, alla sede di Via Ripamonti nonché il Centro di protonterapia.

Il prof. Piergiuseppe Pelicci, *direttore del dipartimento di oncologia sperimentale*, ha poi descritto in particolare le attività di ricerca.

I maggiori risultati raggiunti riguardano l'identificazione di alterazioni genetiche dei tumori, di meccanismi molecolari e cellulari associati al cancro, l'identificazione di nuove strategie terapeutiche e lo sviluppo di nuove tecnologie.

Ha poi descritto i principi organizzativi basati, in particolare, sulla capacità di reperimento dei fondi da parte dei principal investigator, su una forte integrazione con i programmi clinici e sull'interazione, la collaborazione e la condivisione di tecnologie e facilities, nonché su intensi programmi formativi.

Inoltre ha indicato le principali attività delle unità tecnologiche, tra cui quelle di genomica, imaging, proteomica, colture cellulari, cristallografia.

L'attività scientifica attuale è focalizzata sui meccanismi molecolari nello sviluppo del tumore; al riguardo espone alcuni esempi di trattamenti di successo sviluppati dalla conoscenza dei meccanismi molecolari. Fa presente che l'identificazione di marcatori molecolari per la diagnosi e di target molecolari per la terapia implementa la medicina di precisione nel trattamento dei pazienti. Sottolinea l'importanza dell'epigenomica per studiare l'eterogeneità biologica e molecolare dei tumori al fine di affrontare le problematiche della resistenza ai farmaci e delle metastasi.

Dopo aver descritto lo sviluppo della proteomica, genomica e imaging nonché gli investimenti in bioinformatica, focalizza l'attenzione sull'attività del laboratorio di clinica genomica che si pone l'obiettivo di garantire l'accesso ai clinical trial, a screening genomici e ai farmaci disponibili.

Infine espone i dati sull'attività scientifica del Dipartimento, sui grant acquisiti dal 2010 al 2017 e sulla proprietà intellettuale.

2.ESAME E DISCUSSIONE PRELIMINARE DEI DOCUMENTI

La Commissione ha preso visione della documentazione predisposta dall'Istituto comprensiva, tra l'altro, dei provvedimenti di accreditamento, dell'indicazione delle principali procedure assistenziali ed apparecchiature presenti nell'Istituto, della descrizione dell'attività di ricerca, dei bilanci relativi agli anni 2015-2016, dell'elenco del personale e delle pubblicazioni scientifiche degli stessi anni.

In via preliminare, la Commissione prende atto di quanto esplicitamente raccomandato dall'analogo organismo ministeriale in seguito alla precedente site visit del 14 maggio 2015 e che, in sintesi, riguarda i seguenti aspetti: 1) individuazione di indicatori di processo e di esito delle attività cliniche; 2) spostamento dei laboratori di ricerca presso la sede di via Ripamonti; 3) attenzione agli studi clinici "no profit" ed incremento della loro percentuale rispetto agli studi "profit".

A tale riguardo, l'Istituto ha informato, con nota del 10 luglio 2017 il Ministero della Salute che:

- 1) è da tempo attivo un sistema di controllo di indicatori di processo, gestiti dal servizio di qualità, per rispondere a standard della Joint Commission International. Per quanto riguarda gli indicatori di esito sta definendo indicatori di esito di breve periodo (complicanze insorte durante il ricovero) e indicatori di esito funzionale e qualità di vita percepita di medio periodo (fino ad almeno un anno post dimissione).
- 2) Per stabilire congruità tra area clinica e di ricerca l'istituto ha stanziato oltre 30 milioni di euro per la costruzione di un nuovo edificio che consentirà, indicativamente nel 2020, il trasferimento del Dipartimento di Oncologia sperimentale, attualmente situato all'IFOM – IEO Campus, all'interno del perimetro della sede di Via Ripamonti.
- 3) Per incentivare le attività di ricerca clinica accademica durante il precedente biennio è stato creato il Scientific Review Board che si è dedicato alla valutazione degli studi clinici presentati riservando particolare attenzione al paziente e al progresso scientifico.

La commissione ha verificato:

A. L'Organizzazione generale, e in particolare:

- la tematicità dell'Istituto;
- la struttura e l'organizzazione;
- l'autonomia scientifica, organizzativa e contabile;
- i beni, il personale e le altre risorse necessarie allo svolgimento delle attività istituzionali a disposizione dell'Istituto;
- gli accreditamenti regionali;
- la gestione della qualità.

B. I dati economico-patrimoniali relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.

C. L'attività assistenziale, con particolare riguardo all'eccellenza.

D. L'attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori ed alle piattaforme tecnologiche, ai principali prodotti scientifici, ed alle attività di formazione.

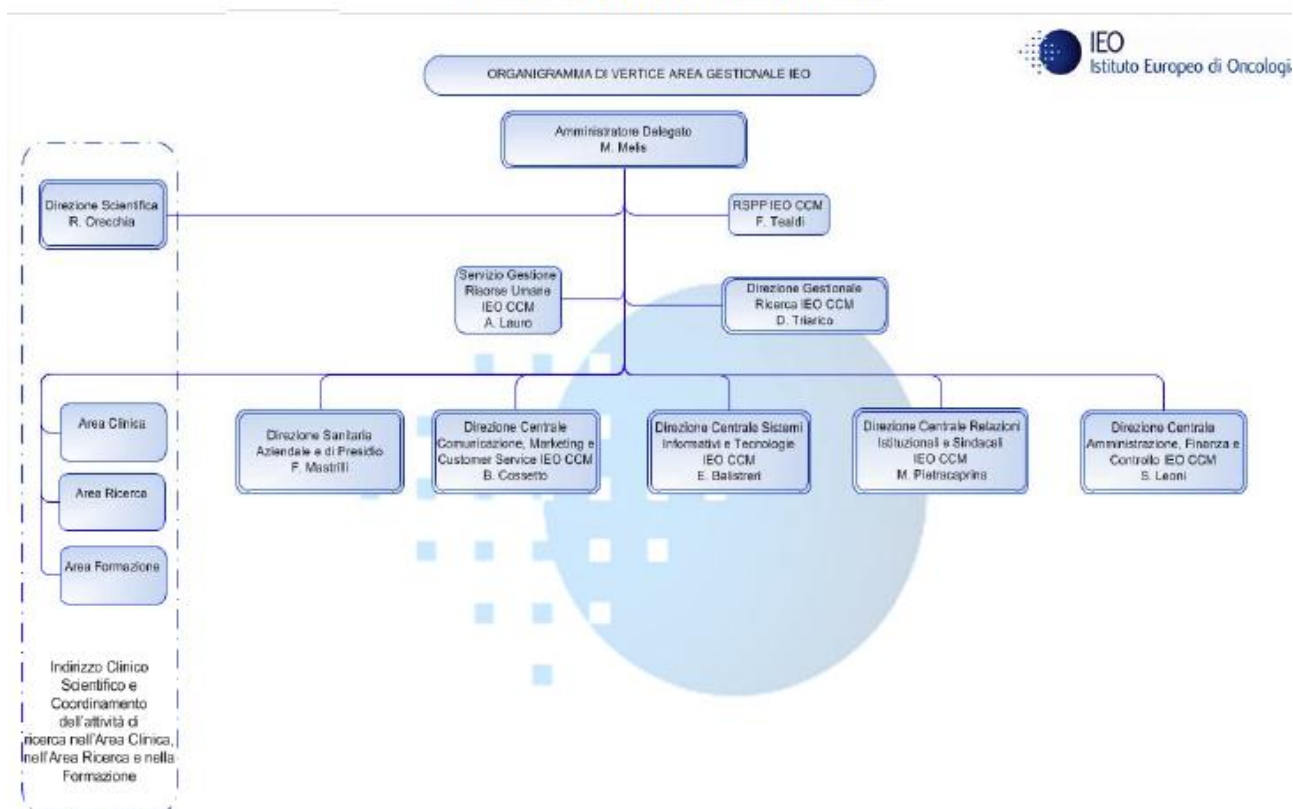
2.A Organizzazione generale

In relazione ai punti sopraindicati la commissione rileva che:

- Con d.m. 24 novembre 2015 è stato confermato il riconoscimento del carattere scientifico dell'Istituto nella disciplina di patologia oncologica.

- L'IEO è un *Comprehensive Cancer Center* riconosciuto dalla comunità internazionale come istituzione di eccellenza. Persegue la *leadership* nei campi della prevenzione, della diagnosi e della cura dei tumori attraverso lo sviluppo della ricerca clinico scientifica e l'innovazione organizzativa e gestionale, in un contesto di costante attenzione alla qualità del servizio erogato alle persone assistite. L'Istituto ha adottato un modello organizzativo che favorisce la completa integrazione tra attività clinica, ricerca scientifica e formazione, consente il rapido trasferimento della ricerca di base alla sperimentazione e poi alla pratica clinica, favorendo l'accesso alle cure innovative.
- L'Amministratore Delegato è il legale rappresentante dell'Istituto. La Direzione scientifica identifica l'attività di ricerca preclinica e clinica, approva i singoli progetti di ricerca ed i relativi budget e ne coordina l'esecuzione. La Direzione sanitaria svolge, tra l'altro, funzioni di Clinical Governance ed è l'organo di collegamento per tutti i processi organizzativo-gestionali di carattere clinico-sanitario che coinvolgono più divisioni, unità operative e servizi. Si riporta di seguito il grafico dell'organizzazione dell'istituto precisando che è attualmente in corso un processo riorganizzativo.

GRAFICO ORGANIZZAZIONE



- L'elenco nominativo del personale con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro è presente nella documentazione.
- L'Istituto è stato accreditato con delibera della Giunta della Regione Lombardia n. VI/49236 del 24/03/2000. Con delibera n. 677 del 27 aprile 2010 è stato autorizzato e accreditato l'edificio IEO Day Center contiguo alla struttura sanitaria sita in Via Ripamonti, con conseguente aggiornamento del registro regionale delle strutture accreditate.

Con delibera n. 294 del 28 marzo 2011 si è provveduto all'autorizzazione all'esercizio per l'ampliamento di UO solventi presso la struttura di Via Ripamonti.

- Dal 2 maggio 2015 il Piano triennale di qualità redatto dall'Istituto è stato sostituito dal Piano integrato di miglioramento qualità e sicurezza 2015-2017 che prevede, tra i progetti strategici, il miglioramento della sicurezza informatica del dato clinico e della continuità delle cure, il progetto "Ospedale senza infezioni", il miglioramento dei percorsi per i pazienti stranieri.
- In merito alla certificazione di qualità l'Istituto ha ottenuto:
 - la certificazione JCI (Joint Commission International) a partire dal 2002 e confermata da ultimo nel 2015;
 - la certificazione OECI (Organization of European Cancer Institutes) nel 2014 e valida per cinque anni;
 - la certificazione ISO rinnovata nel 2016;
 - la certificazione Eusoma nel 2016.

2.B Dati economico-patrimoniali

La Commissione ha esaminato gli schemi di Stato Patrimoniale e di Conto Economico per il biennio 2015-2016, di seguito riportato, da cui emerge la presenza di un utile.

STATO PATRIMONIALE	Anno 2016	Anno 2015
Immobilizzazioni	106.499.449	100.526.879
Attivo circolante	94.195.575	86.473.721
Ratei e risconti	3.309.048	3.857.354
Totale attivo	204.004.072	190.857.954
Patrimonio netto	110.624.593	102.818.481
Fondi	11.678.998	10.277.707
T.F.R.	6.097.862	6.306.797
Debiti	60.975.122	57.114.173
Ratei e risconti	14.627.497	14.340.796
Totale Passivo	204.004.072	190.857.954

CONTO ECONOMICO	Anno 2016	Anno 2015
Valore della produzione	227.060.994	223.209.843
Costi della produzione	222.044.370	218.207.418
Risultato operativo	5.016.624	5.002.425
+ - gestione finanziaria	3.483.953	2.844.465
Risultato al lordo imposte	8.500.577	7.846.890
Imposte	694.465	1.001.762
Utile / Perdita esercizio	7.806.112	6.845.128

La perdita risultante dal bilancio sezionale della ricerca, pari a € 2.469.842 per il 2015 e a € 2.617.608 per il 2016 risulta inferiore rispetto al biennio precedente.

2.C Attività assistenziale

Tutte le attività cliniche dell'Istituto sono caratterizzate da un approccio multidisciplinare che si concretizza, sul piano organizzativo, in programmi *disease-oriented* che includono tutti gli aspetti

del percorso terapeutico, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, e ai quali afferiscono specifiche divisioni chirurgiche, mediche, diagnostiche e radioterapiche.

Gli otto programmi operativi presso l'Istituto garantiscono al paziente le migliori competenze cliniche, sia standard che sperimentali, ed un percorso di cura completo per quanto riguarda la diagnosi, la gestione dei vari trattamenti, le terapie palliative, la terapia delle complicanze e degli effetti collaterali. Nei programmi sono integrate anche le attività di ricerca sperimentale.

L'Istituto, inoltre, ospita importanti "centri di eccellenza" dedicati a specifiche malattie oncologiche, quali il Melanoma Cancer Centre (MCC), l'Advance Radiotherapy Centre (ARC), il Cervical Cancer Centre (CCC), l'Ovarian Cancer Center (OCC), il centro di Cardioncologia, la scuola di robotica chirurgica ed è da sempre punto di riferimento nazionale per il carcinoma mammario.

Grande contributo al mantenimento di alti livelli assistenziali è dato dalle attività di ricerca clinica. Infatti, l'Istituto è fortemente orientato a sviluppare, sperimentare e perfezionare strumenti innovativi e modalità originali che consentano di migliorare la qualità delle prestazioni.

Molti dei protocolli clinici e dei percorsi assistenziali elaborati hanno condotto alla messa a punto di procedure terapeutiche efficaci e sono stati introdotti nei trattamenti standard di alcuni tumori.

Diverse attività di ricerca in ambito clinico, condotte nel periodo 2015-2016, hanno avuto ed avranno un forte impatto positivo sulla qualità delle attività assistenziali; si tratta, in particolare, delle terapie personalizzate, della diagnosi precoce, della sperimentazione e sviluppo di nuovi farmaci, delle procedure innovative imaging – guidate, chirurgiche e radioterapiche e della prevenzione.

I posti letto totali sono 292 di cui 238 ordinari e 54 di day hospital.

I 20 DRG più frequenti e di maggior peso nel periodo 2015-2016 sono indicati nella tabella sotto riportata:

CODICE DRG	DESCRIZIONE	ANNO 2015	ANNO 2016
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	2.062	2.304
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	1.396	1.379
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	871	955
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	841	978
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	758	853
261	Interventi sulla mammella non per neoplasie maligne eccetto biopsia e escissione locale	703	636
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	659	757
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	548	591
075	Interventi maggiori sul torace	511	546
335	Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	478	482
461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	399	400
257	Mastectomia totale per neoplasie maligne con CC	397	364
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	390	332
402	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	324	345
311	Interventi per via transuretrale senza CC	292	323
077	Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	261	256
353	Eviscerazione pelvica, isterectomia radicale e vulvectomia radicale	258	284
303	Interventi su rene e uretere per neoplasia	249	272
443	Altri interventi chirurgici per traumatismo senza CC	175	239
270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	170	151

La tabella sotto riportata indica la capacità di attrazione da parte dell'IRCCS di pazienti provenienti da fuori regione nel biennio 2015/2016.

DRG	DESCRIZIONE	Anno 2015.			Anno 2016		
		Dimessi Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione	Dimessi Regione	Dimessi IRCCS	% IRCCS vs Regione
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	1.081	2.062	52,42%	1.283	2.304	55,69%
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	530	1.396	37,97%	495	1.379	35,90%
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	363	871	41,68%	308	978	31,49%
258	Mastectomia totale per neoplasie maligne senza CC	258	841	30,68%	401	955	41,99%
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	344	758	45,38%	376	853	44,08%
261	Interventi sulla mammella non per neoplasie maligne eccetto biopsia e escissione locale	252	703	35,85%	289	757	38,18%
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	295	659	44,76%	183	636	28,77%
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	308	548	56,20%	339	591	57,36%
075	Interventi maggiori sul torace	150	511	29,35%	163	546	29,85%
335	Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	198	478	41,42%	159	482	32,99%
461	Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	129	399	32,33%	119	400	29,75%
257	Mastectomia totale per neoplasie maligne con CC	98	397	24,69%	103	364	28,30%
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	169	390	43,33%	129	345	37,39%
402	Linfoma e leucemia non acuta con altri interventi chirurgici senza CC	120	324	37,04%	149	332	44,88%
311	Interventi per via transuretrale senza CC	140	292	47,95%	121	323	37,46%
077	Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	109	261	41,76%	93	284	32,75%
353	Eviscerazione pelvica, isterectomia radicale e vulvectomia radicale	80	258	31,01%	114	272	41,91%
303	Interventi su rene e uretere per neoplasia	111	249	44,58%	90	256	35,16%
443	Altri interventi chirurgici per traumatismo senza CC	69	175	39,43%	86	239	35,98%
270	Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	120	170	70,59%	74	188	39,36%

L'istituto indica i più significativi percorsi assistenziali attivati all'interno della struttura nel biennio di riferimento mentre non risultano nuove attivazioni di percorsi rivolti ad altre strutture.

2.D Attività di ricerca

La ricerca clinica, collegata con le attività di assistenza, comprende sia la ricerca orientata alla malattia sia la ricerca interdisciplinare e comporta un forte impegno per l'inserimento dei pazienti in studi osservazionali e in studi clinici controllati. Per questi ultimi, il Direttore Scientifico si avvale di un apposito ufficio per i trial clinici, che riceve e controlla le proposte ed i protocolli di studi clinici, li sottopone ad un Review Board e, in seguito, al Comitato Etico.

La ricerca scientifica è organizzata in sette linee di ricerca indicate nel grafico sotto riportato.

Progressivo Linea	Titolo Linea
1	Oncologia molecolare e traslazionale
2	Identificazione e validazione di bersagli molecolari per nuovi farmaci
3	Studio delle cellule staminali tumorali
4	Medicina di precisione: sviluppo clinico di nuovi farmaci, terapie cellulari ed immunologiche in oncologia
5	Imaging funzionale applicato
6	Approcci innovativi di terapia chirurgica e radiante
7	Nuove modalità terapeutiche in oncologia medica

Le diverse linee di ricerca possono essere così riassunte: i) *ricerca di base*: studi sui meccanismi fondamentali della progressione e crescita tumorale, con particolare riferimento allo studio delle cellule staminali del cancro, (epi)genomica, trasduzione del segnale, instabilità genomica, immunologia dei tumori, infiammazione e tumori; ii) *ricerca traslazionale*: identificazione di nuovi marcatori predittivi e messa a punto di nuove strategie terapeutiche (fase pre-clinica) su specifiche patologie tumorali, quali carcinoma mammario, leucemie/linfomi, cancro al polmone, melanoma, tumori dell'ovaio, tumori del colon/retto; iii) *ricerca "applicativa"*: messa a punto di nuovi saggi diagnostici/prognostici e studi per la validazione clinica di nuovi marcatori tumorali; iv) *ricerca clinica*: valutazione e sviluppo, in vari tipi di tumore, di trattamenti localizzati e definiti (radioterapia, HiFu, robotica e approcci terapeutici conservativi integrati), di nuovi approcci di *prevenzione/diagnosi precoce* (tumori alla mammella, del polmone e della cervice) e di trattamenti con nuovi farmaci (targeted treatment).

Le attività di ricerca di base e traslazionale sono condotte presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale (DEO) presso cui operano circa 220 scienziati, attualmente composto da 16 gruppi di ricerca indipendenti, i cui interessi scientifici comprendono i meccanismi di base che regolano proliferazione e differenziazione (ciclo cellulare, trasduzione del segnale), i meccanismi molecolari della tumorigenesi (instabilità genomica, alterazioni della cromatina), biologia del tumore (cellule staminali, angiogenesi, immunologia tumorale), modelli di tumore, genomica funzionale e strutturale, bioinformatica e cristallografia. I laboratori del DEO si trovano all'interno del Campus IFOM-IEO che ospita anche l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), l'Istituto Italiano di Tecnologia e il Consorzio per le tecnologie genomiche (Cogentech).

Per quanto riguarda la *ricerca traslazionale*, sono attivi 5 programmi: Drug Discovery, Medicina Molecolare, Nuovi Farmaci, Immunologia e SmartFood.

In merito alla produzione scientifica nel periodo esaminato si riporta il numero di pubblicazioni e il totale dell'Impact factor normalizzato:

ANNO	N° Pubblicazioni	IF Normalizzato
2015	386	2.077,70
2016	428	2.461,50

In particolare, le attività di ricerca di base/traslazionale svolte presso il DEO hanno portato alla pubblicazione negli ultimi due anni di 185 lavori, con un Impact Factor (IF) complessivo uguale a 1.552,23 e un IF medio pari a 8,390. Circa il 13% di questi articoli è stato pubblicato su riviste con

IF > 15 (compresi 17 articoli sulle riviste scientifiche con un IF > 25, come Cell, Nature, Science, Nature Cell Biology etc).

Considerando l'attività scientifica dell'intero Istituto, gli scienziati/clinici hanno pubblicato nel biennio 2015-2016 814 lavori, con un trend positivo in termini di IF totale complessivamente pari a 5.762,12.

L'eccellenza della ricerca biomedica dell'Istituto è anche confermata dal ruolo attivo che esso svolge all'interno della comunità scientifica internazionale, grazie ad una serie collaborazioni in corso con centri italiani e stranieri. Negli ultimi anni, questo processo d'internazionalizzazione è stato ulteriormente sviluppato attraverso l'attivazione di nuove convenzioni con altri enti ospedalieri, compresi quelli in paesi emergenti.

Un obiettivo dell'Istituto è, infatti, promuovere partenariati innovativi e strategici con analoghe istituzioni, agenzie governative e industrie, così come con organizzazioni non-profit al fine di realizzare progetti collaborativi di eccellenza, che possano essere proposti, ad esempio, nell'ambito di programmi dell'UE per la ricerca e l'innovazione; ad esempio, nel biennio 2015-2016, l'Istituto è stato coinvolto in 21 progetti finanziati dalla Comunità Europea.

Infine, per sostenere e mantenere i livelli di eccellenza nella ricerca scientifica, l'Istituto investe sulla formazione dei giovani attraverso una selezione dei ricercatori a tutti i livelli, dagli studenti di dottorato ai nuovi group leader.

Di seguito si riporta un elenco delle apparecchiature di ricerca più significative e innovative con il relativo anno di acquisto.

Tipologia	Nome	Anno di acquisto	Campi di applicazione relativi a specifiche patologie e ricerche
Spettrometro di massa	Q Exactive	2016	Spettrometria di massa
Sequenziatore NGS	NextSeq tm 500 Sequencing System	2015	Genomica
PCR	Raindrop	2015	Ematolinfopatologia
Robot manipolazione liquidi	Biomek FXP Dual Arm System	2015	Genomica
Strumento per dissezionamento tessuti	Vibratomo	2016	Istologia

La capacità di attrarre contributi pubblici e privati per l'attività di ricerca nel periodo 2015-2016 si evince dalla sottostante tabella:

ATTIVITA' DI ASSISTENZA

	Anno 2015	Anno 2016
Totale contributi dal S.S.N.	110.336.450	114.829.266
Totale contributi da privati	61.639.570	66.636.567
Donazioni		
Altri contributi (specificare)		

ATTIVITA' DI RICERCA

	Anno 2015	Anno 2016
Contributi pubblici italiani	15.147.106	12.462.003
Contributi pubblici europei	2.549.021	2.215.892
Contributi pubblici extra europei (NIH ecc...)	150.083	123.011
TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI	17.846.210	14.800.906
Contributi privati italiani	7.829.104	5.247.704
Contributi privati europei	248.187	312.014
Contributi privati extra europei (NIH ecc...)	1.240.899	1.154.717
Altri contributi privati	1.875.166	4.544.110
TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI	11.193.356	11.258.544
Donazioni		
Brevetti		
Altri contributi (specificare)		

3. ISPEZIONE AI LABORATORI ED ALLE STRUTTURE ASSISTENZIALI DELL'ISTITUTO.

La commissione procede, quindi, come da programma, alla visita dei laboratori, delle strutture assistenziali dell'Istituto e delle relative attrezzature.

Divisione di Radioterapia (R. Orecchia)

La Divisione di Radioterapia dispone delle seguenti apparecchiature:

- Due TC spirali da 64 e da 8 slice per simulazione virtuale, dotate di un sistema integrato di laser mobili.
- 1 Cyberknife: acceleratore lineare compatto montato su un braccio robotico computerizzato a sei gradi di libertà capace di movimenti molto precisi, che consente trattamenti mirati a livello intra ed extracranico con un'accurata conformazione della dose.
- 1 Vero: un'unità di trattamento che combina la tecnica rotazionale della componente acceleratrice alla mobilità del lettino, completamente robotizzato, in grado di correggere automaticamente la posizione del paziente; il sistema è dotato di un sistema integrato di IGRT ed è predisposto per il cosiddetto "tumor tracking", che consiste nella sincronizzazione dell'erogazione del fascio di terapia con i possibili movimenti del volume bersaglio.
- Trilogy RapidArc, acceleratore lineare che si caratterizza per i tempi molto brevi dell'acquisizione delle immagini per IGRT e dell'erogazione del trattamento in modalità IMRT, volumetrica ad archi dinamici.

- Tomotherapy: apparentemente del tutto simile a una TC per diagnostica, dispone di una componente emettitrice che, ruotando intorno al paziente disposto sul lettino in movimento, è in grado di generare immagini per IGRT e di erogare un fascio di radiazioni per IMRT in modalità elicoidale e diretta.
- 1 Acceleratore lineare mobile per Radioterapia Intraoperatoria (*LIAC*) installato nel Blocco Operatorio. Permette l'erogazione di una singola frazione di terapia mediante un fascio di elettroni somministrato direttamente sul letto tumorale.
- *Intrabeam*: dispositivo mobile che utilizza raggi X di bassa energia, irradiando direttamente il letto tumorale con radiazioni ad alto dosaggio.
- Brachiterapia (3 unità), sono dispositivi di trattamento comandati a distanza che consentono il trasferimento automatico della sorgente radioattiva all'interno degli applicatori di trattamento mediante appositi cateteri di raccordo.

Divisione di Radiologia Senologica: Tomosintesi e RM mammella (E. Cassano)

L'attività clinica di questa Divisione comprende essenzialmente due ambiti:

1. Imaging: mammografia, ecografia, risonanza magnetica.
2. Interventistica: prelievi cito-istologici guidati dall'imaging, reperi pre-operatori.

La strumentazione relativa all'imaging tradizionale è costituita da apparecchi radiologici dedicati esclusivamente e a tempo pieno alla senologia cinque giorni alla settimana, oltre ad alcuni sabati al mese.

Gli apparecchi dedicati alla Radiologia Senologica sono:

11 ecografi, 5 mammografi dotati di tomosintesi, 1 risonanza magnetica.

L'attività è supportata da strumentazione digitale che consente di velocizzare i processi, verificarne la correttezza attraverso controlli di qualità, rendere possibile la raccolta dati per l'attività di ricerca. Si tratta essenzialmente di refertazione digitale con scrittura automatica al pc, firma digitale, richieste ASL digitali, database per raccolta dati.

Nell'ambito della Divisione sono inoltre presenti ambulatori dedicati, nei quali vengono applicati con rigore scientifico i protocolli diagnostici previamente discussi e approvati a livello interdisciplinare e, quando necessario, anche dal comitato etico. Questi sono essenzialmente rivolti a: prevenzione per pazienti asintomatiche, pazienti sintomatiche, patologia in situ, gravidanza e allattamento, alto rischio genetico/familiare, farmacoprevenzione, terapie neoadiuvanti, carcinoma localmente avanzato, carcinoma della mammella maschile, check up, mortalità zero.

Divisione di Radiologia: Risonanza Magnetica whole body (G. Petralia)

Gli esami RM whole body sono eseguiti su un apparecchio RM da 1,5 Tesla appositamente configurato.

L'esame prevede un tempo macchina di circa 40-45 minuti e non prevede la somministrazione di mezzo di contrasto (salvo casi particolari, gestiti di volta in volta dal radiologo responsabile).

Le applicazioni cliniche principali nei pazienti oncologici sono, nell'ordine:

1. carcinoma mammario (follow-up dei pazienti metastatici, sospetta recidiva);
2. carcinoma prostatico (stadiazione dei pazienti con tumore ad alto rischio, follow-up dei pazienti metastatici, recidiva biochimica dopo prostatectomia o radioterapia, pianificazione del trattamento radiante);
3. mielomi multipli (stadiazione);
4. linfomi (stadiazione e follow-up in pazienti con malattia non captante alla PET, pazienti di età inferiore ai 35 anni);
5. melanomi (stadiazione e follow-up);
6. pazienti con tumore insorto durante la gravidanza (nella maggioranza, carcinoma mammario).

Le immagini acquisite sono sottoposte a un post-processing, che avviene su workstation multimodali dedicate, in modo da ottenere ricostruzioni tridimensionali e mappe funzionali prima

di essere inviate al sistema di archivio e refertazione.

La refertazione viene eseguita solo da radiologi che abbiano svolto un training dedicato, che prevede la refertazione sotto supervisione di più di 500 casi nell'arco di 12 mesi circa. Sono quindi prodotti referti strutturati, la maggioranza dei quali è discussa in sede di riunione multidisciplinare.

Laboratori di Genomica Clinica (P.G. Pelicci)

Il laboratorio di Clinical Genomics è dotato di una serie di piattaforme tecnologiche che rappresentano l'avanguardia nel campo della medicina di precisione:

- i) due strumenti Illumina, per applicazioni di Next Generation Sequencing (NGS) rivolte al sequenziamento del genoma, dell'esoma o di un pannello di geni selezionati e tumore-specifici, che all'analisi di geni espressi mediante esperimenti di RNAseq;
- ii) tre strumenti ThermoFisher, per applicazioni di NGS rivolte sia al sequenziamento del genoma, dell'esoma o di un pannello di geni selezionati e tumore-specifici;
- iii) due strumenti RainDance, per applicazioni che spaziano dalla Digital PCR a NGS su pannelli di geni selezionati e tumore-specifici;
- iv) uno strumento Sanger Sequencing.

Nel corso degli ultimi due anni, il laboratorio si è occupato dei seguenti progetti:

- a. analisi di un gruppo di tumori polmonari per la definizione di un profilo mutazionale comune mediante il pannello Agilent ClearSeq Comprehensive Cancer, che include 151 geni noti per il loro coinvolgimento in diversi tipi di tumore;
- b. analisi di un gruppo di tumori ovarici mediante il pannello Agilent ClearSeq Comprehensive Cancer, che include geni noti per il loro coinvolgimento in diversi tipi di tumore, tra cui BRCA1 e 2;
- c. validazione dei pannelli Illumina TruSight Cancer (96 geni noti per il loro coinvolgimento in diversi tipi di tumore), Agilent Haloplex HS (24 geni) Custom Hereditary Cancer Sophia Genetics (29 geni) su 20 casi ereditari di breast cancer, in grado di determinare la presenza di mutazioni sia nei geni BRCA1 e 2 che in un numero di altri geni rilevanti in termini di predisposizione all'insorgenza del tumore al seno;
- d. analisi di un gruppo di tumori ovarici (10, parte anche del gruppo analizzato al punto b) mediante un pannello AmpliSeq, per i geni BRCA1 e 2;
- e. diagnostica per la valutazione della predisposizione a tumori di mammella e ovaio;
- f. diagnostica dei linfomi attraverso l'analisi dei frammenti delle immunoglobuline e T-cell receptor gamma (TCRG);
- g. set-up di metodiche NGS per l'analisi dei frammenti delle immunoglobuline (catene leggere e pesanti) e T-cell receptor gamma (TCRG) applicata alla diagnostica dei linfomi.

Laboratori di Diagnostica Molecolare (M. Barberis, S. Pileri)

L'Unità Clinica di Diagnostica Istopatologica e Molecolare è inserita nel flusso di lavoro del Dipartimento di Anatomia Patologica e Medicina di Laboratorio.

La sua missione è quella di definire parametri morfologici, fenotipici e genotipici utili a scopo diagnostico, prognostico e predittivo in pazienti con neoplasie solide.

Accanto ai classici strumenti propri dei Servizi di Anatomia Patologica (cappe per esami macroscopici, processatori, microtomi, coloratori, immunocoloratori) sono presenti aree dedicate e strumenti per le tecniche di ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH). Tale tecnica viene impiegata per valutare a scopo diagnostico e/o predittivo carcinomi della mammella, del polmone e sarcomi delle parti molli.

Un recente ampio sviluppo è stato dato alla targeted sequencing mediante tecnologia NGS; tale metodica viene impiegata soprattutto a scopo predittivo. La realizzazione di un nuovo laboratorio di Diagnostica Molecolare dotato di spazi per separazione fisica delle procedure, temperature e flussi controllati, ha consentito di portare in routine diagnostica la tecnologia Next Generation Sequencing. Sono disponibili due sequenziatori di nuova generazione. Gli oltre 2500 casi clinici che

afferiscono all'Unità in un anno sono gestiti con questa tecnologia o con piattaforme di RT-PCR o di sequenziamento diretto bi-direzionale secondo Sanger.

L'Unità è centro di riferimento per i controlli di qualità nazionali AIOM-SIAPEC e partecipa ai controlli di qualità Europei EMQN (European Molecular Genetics Quality Network).

L'attività di ricerca della *Unità di Emolinfopatia* si articola in diversi progetti, basati su strumenti di tipo molecolare

In merito alla *piattaforma NanoString* sono stati sviluppati diversi nuovi pannelli di geni per analisi di profilo customizzato, applicati già ad oltre 350 casi ed in via di applicazione su ulteriori 1300 casi, tutti rientranti in protocolli per la terapia dei linfomi diffusi a grandi cellule B o della malattia di Hodgkin.

Sulla *next generation sequencing*, in aggiunta agli studi già completati di WES e RNAseq, relativi alla neoplasia blastica delle cellule plasmocitoidi dendritiche ed ai linfomi a cellule T periferiche NAS, per i quali sono stati utilizzati campioni criopreservati, sono al momento in via di validazione due lymphochip con un totale di 221 geni, uno per i linfomi B e l'altro per le forme T, da applicare a tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina. Per tale approccio si intende utilizzare lo strumento Covaris per l'estrazione e la frammentazione del DNA. L'intento è quello di disporre di strumenti che possano razionalmente indirizzare nell'uso delle terapie a bersaglio. Inoltre, una volta noto il *mutational landscape* del tumore nella biopsia diagnostica, lo stesso lymphochip può essere impiegato per la biopsia liquida, per l'identificazione di mutazioni aggiuntive in sedi anatomiche diverse rispetto a quella della diagnosi e monitorare la risposta alla terapia.

Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica (B. Bonanni)

E' dedicata alla ricerca clinica sulla prevenzione dei tumori solidi e alla gestione clinica dei soggetti a rischio aumentato. La maggioranza delle ricerche è attualmente focalizzata su progetti di farmacoprevenzione per tumori del seno, del colon-retto e polmonari. I soggetti coinvolti sono: i) pazienti con precedente diagnosi di lesioni precancerose (neoplasie intraepiteliali); ii) individui sani con uno o più fattori di rischio, per esempio storia familiare, mutazioni germinali, uso della terapia ormonale sostitutiva, sindrome metabolica, riscontro di atipie cellulari; iii) pazienti candidati al trattamento chirurgico per un tumore primario negli studi prechirurgici, utili per studiare direttamente l'azione di un farmaco sul tessuto bersaglio. La Divisione dispone di ambulatori dedicati a soggetti portatori di mutazioni germinali accertate o sospette e coinvolge un team multidisciplinare di specialisti che provvede a fornire valutazione del rischio, consulenza e test genetico, programmi di sorveglianza e prevenzione personalizzati, sostegno psicologico, linee guida nutrizionali, protocolli di farmacoprevenzione o chirurgia profilattica in soggetti selezionati. I tumori che più frequentemente possono rientrare nella categoria dei tumori "ereditari" includono tumore al seno, tumore ovarico, al colon, della cute (melanoma), gastrico, pancreatico, alla prostata, alla tiroide, all'utero.

La Divisione ha costruito un'esperienza consolidata nel disegno, implementazione, conduzione di vari tipi di trials, inclusi: a) studi di fase II su surrogate endpoint biomarkers (SEB); b) studi di fase III, multistituzionali, su endpoint clinici (incidenza e mortalità); c) studi prechirurgici "window of opportunity" (WOP) in pazienti candidati a chirurgia primaria per carcinoma mammario, per testare l'efficacia di farmaci sulla proliferazione cellulare e altri endpoint tissutali e circolanti; d) studi pilota su nuovi composti, inclusi composti di origine naturale.

Divisione di Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative - Early Phase Clinical Trials (G. Curigliano)

L'attività di ricerca della Divisione si estrinseca in diversi progetti basati su diagnostica molecolare e su piattaforma di immunoterapia. La Divisione si occupa di sviluppo di nuovi farmaci conducendo studi di fase I e di early phase II. E' una delle prime strutture di fase I accreditate in Italia dall'AIFA, dispone di accreditamento ISO 9001v2015 e di un quality assurance esterno. Sta

conducendo 37 studi di fase I in parallelo e sta lavorando su diversi target molecolari.

Day hospital: Laboratorio Unità Farmaci Antiblastici (UFA), Farmacia Ospedaliera (E. Omodeo Salé)

Il laboratorio denominato UFA (Unità Farmaci Antiblastici) ha come scopo primario la preparazione di galenici sterili contenenti principi attivi per la terapia oncologica.

I principi attivi manipolati possono dividersi in antiblastici citotossici, anticorpi accoppiati ad antiblastici, anticorpi monoclonali, MOGM, farmaci sperimentali, altre terapie non citotossiche e idratazioni.

I locali sono studiati per garantire protezione del preparato da contaminanti esterni e contenimento del rischio di contaminazione chimica all'interno dei locali di preparazione.

La preparazione avviene in area classificata A (secondo i limiti GMPEu).

All'interno del laboratorio sono disponibili 3 cappe a flusso laminare verticale di classe 2b, un robot per la preparazione automatizzata ed un sistema assistito.

Tutte le prescrizioni mediche, prima di originare la preparazione, vengono verificate dal farmacista a partire dagli esami ematici del paziente al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva e valutate da un punto di vista tecnico per quanto concerne compatibilità e stabilità.

Durante l'attività di verifica delle prescrizioni il farmacista intercetta e segnala al sistema di farmacovigilanza eventuali tossicità non già riportate dal medico.

Women's Cancer Center (V. Galimberti)

Women's Cancer Center riunisce in uno spazio funzionale e accogliente tutte le competenze legate ai tumori senologici e ginecologici; questo nuovo e altamente specializzato servizio fornisce alle pazienti il miglior trattamento possibile, dalla prevenzione, alla diagnosi e cura, al follow-up.

Con un approccio multidisciplinare chirurghi, oncologi, patologi, specialisti di immagini, radioterapisti, genetisti, nutrizionisti, psicologi, sessuologi e specialisti di fertilità lavorano insieme per cercare di rispondere a tutti i problemi che una donna affetta da una malattia oncologica deve affrontare, sostenendola per tutto il percorso clinico.

Sono a disposizione, per tutte le pazienti che lo richiedono, gli ambulatori di benessere, nutrizione, fertilità, psico-oncologia e sessuologia, servizi necessari per dare risposte immediate e complete.

Questa struttura ed organizzazione innovativa non ha solo un risvolto clinico immediato, ma consente anche di riunire sforzi ed energie negli studi sul tumore della mammella e sui tumori ginecologici, con la finalità di definirne le correlazioni, le caratteristiche genetiche, per elaborare strategie di prevenzione e di trattamento sempre più efficaci ed innovative.

Breast Unit Certificata EUSOMA (V. Sacchini)

Nel corso del 2015 l'Istituto ha avviato le procedure per l'ottenimento della certificazione della European Society of Mastology (EUSOMA) della propria Breast Unit, conseguita nel marzo 2016.

La Breast Unit ha un approccio multidisciplinare coinvolgendo tutte le competenze necessarie per la prevenzione, diagnosi e cura della patologia mammaria. In particolare, coinvolge oltre a senologi e chirurghi plastici, anche radioterapisti, anatomopatologi, oncologi medici, radiologi, fisioterapisti, psicologi, infermieri di ricerca e case manager, che accompagnano le pazienti durante tutto il percorso clinico.

La commissione alle ore 14.30 si è spostata a via Serio 15 e ha visitato i seguenti laboratori dove si svolge attività di ricerca nell'interesse dell'IRCCS.

Laboratorio Proteomica (T. Bonaldi)

Il gruppo di ricerca operante presso il laboratorio si avvale di una piattaforma tecnologica di spettrometria di massa (MS) e proteomica che comprende tutte le diverse attività richieste all'interno di esperimenti di proteomica, sia per studi di base che traslazionali, e specificamente il

disegno sperimentale, la preparazione e il processamento del campione, l'analisi del campione mediante cromatografia liquida collegata a spettrometria di massa, l'analisi dei dati MS, l'analisi bioinformatica funzionale dei dati processati e l'integrazione con altri dati raccolti da approcci – omici.

La piattaforma di proteomica viene utilizzata per attività relative per lo più ai seguenti ambiti: profili di espressione proteica, analisi di modifiche post-traduzionali delle proteine (principalmente metilazione e acetilazione), mappatura fine e profilo delle modifiche post-traduzionali degli istoni, analisi della composizione proteica della cromatina, in condizioni basali e in sistemi dinamici. Più recentemente, sono stati sviluppati diversi approcci proteomici per la caratterizzazione di campioni clinici, sia congelati che paraffinati e di fluidi biologici (plasma).

Laboratorio Genomica (B. Amati)

L'Unità gestisce "Next Generation Sequencing" (NGS) e una piattaforma NanoString per la conta digitale degli acidi nucleici (DNA e RNA). Vengono eseguiti diversi tipi di analisi genomiche, quali profili di espressione genica, profili di legame di fattori regolativi o di marcatori epigenetici a scala genomica profili mutazionali.

Tra le apparecchiature presenti si cita in particolare la piattaforma Illumina, dedicata al sequenziamento del DNA/RNA di "Next Generation Sequencing".

Laboratorio Meccanismi epigenetici in cellule staminali, differenziamento ed oncogenesi (D. Pasini)

Questo laboratorio studia i meccanismi molecolari che regolano e controllano l'identità cellulare. In questo contesto, il lavoro si focalizza sul ruolo che svolge la cromatina e i meccanismi epigenetici ad essa associati, nell'integrare i segnali che regolano l'attività trascrizionale delle cellule ed il loro coinvolgimento nelle patologie tumorali. Si utilizzano modelli sia cellulari (staminali) e sia genetici in vivo ed in vitro (organoidi tridimensionali) affiancati dall'analisi di campioni derivati da pazienti. Questa attività si propone di generare una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari epigenetici che determinano l'insorgenza e la crescita tumorale identificando in questo ampio gruppo di attività enzimatiche potenziali target su cui sviluppare nuovi approcci terapeutici.

Laboratorio Identificazione e validazione di nuovi target terapeutici (L. Lanfrancone)

Il laboratorio si propone di sviluppare un nuovo approccio per lo studio dei tumori, non più descrittivo, ma funzionale. Questo approccio innovativo ha la possibilità di portare all'identificazione di bersagli molecolari essenziali per la crescita del tumore e che, dopo opportuna validazione, possono essere immediatamente utilizzati sia per il disegno di nuove terapie, sia per il riposizionamento di terapie in uso in altri tipi di tumori. Per fare ciò questa unità ha generato una piattaforma di screening *in vivo* che si basa sull'uso di librerie contenenti shRNA, costruite in vettori lentivirali. Queste librerie sono in grado di silenziare selettivamente famiglie di geni coinvolti nella tumorigenesi, dopo la loro trasduzione nelle cellule tumorali derivate da campioni di pazienti trapiantati in topi immunocompromessi. Questa metodica consente di studiare il ruolo di tali geni direttamente *in vivo*, durante lo sviluppo del tumore, in un numero significativo di tumori generati da pazienti diversi, ognuno con le sue caratteristiche specifiche. Inoltre i farmaci potenzialmente adatti possono essere testati *in vivo* sui tumori cresciuti nell'animale. L'unità si è concentrata su due tumori altamente aggressivi per cui esistono ad oggi poche terapie efficaci, il melanoma metastatico e il carcinoma della mammella resistente alle terapie convenzionali. I laboratori dell'unità sono attrezzati con centrifughe da banco, apparati da elettroforesi, piastre riscaldanti e bagni termostatici. Una stanza strumenti comune consente l'utilizzo di cappe chimiche per colorazioni di vetrini e uso di sostanze potenzialmente pericolose, di strumentazione per l'estrazione del RNA, l'amplificazione del DNA e la quantizzazione di DNA, RNA e proteine, di incubatori per batteri e di frigoriferi.

Laboratorio *Colture Cellulari* (L. Lanfrancone)

Il laboratorio è comune all'intero dipartimento di oncologia sperimentale ed è fisicamente isolato dagli altri laboratori. L'ingresso è consentito solo agli operatori che hanno seguito un corso di preparazione al lavoro in sterilità di materiale potenzialmente infetto e al personale dedicato. Il laboratorio si compone di due grandi stanze indipendenti e comunicanti, una a livello di biosicurezza 1 (livello adatto per le attività che coinvolgono agenti ben caratterizzati e noti per non causare malattie negli esseri umani) ed una a livello di biosicurezza 2 (livello adatto per le attività che implicano l'impiego di agenti patogeni di potenziale pericolo moderato). Entrambe le stanze sono equipaggiate con incubatori a 37° C e 5% CO₂, cappe a flusso laminare, frigoriferi (4°C e -20°C), bagni termostatici e centrifughe. Sono inoltre presenti microscopi ad ottica invertita, a fluorescenza e con telecamera a colori per l'acquisizione di immagini. In ogni stanza è presente inoltre una cappa chimica per l'utilizzo di sostanze potenzialmente nocive e banconi di appoggio. La stanza a livello di biosicurezza 2 è suddivisa in aree dove manipolare campioni di tessuto umano provenienti dalla clinica e cellule contenenti virus difettivi. Nella stanza è presente anche un frigorifero a -80°C per consentire lo stoccaggio dei campioni potenzialmente infetti ed una ultracentrifuga dedicata alla preparazione dei surnatanti virali. Nel corridoio sono conservati tutti i materiali monouso e in una stanza separata tutti i terreni di coltura liquidi e gli additivi come siero, amminoacidi, ormoni, vitamine e fattori di crescita nonché sistemi tampone e antibiotici. Il laboratorio di colture cellulari è associato ad una stanza di criopreservazione posizionata nel seminterrato dell'edificio, contenente 9 taniche di azoto liquido grandi ed una più piccola per la conservazione a lungo termine di tutto il materiale biologico.

4. CONCLUSIONI DELLA COMMISSIONE

La Commissione, prendendo atto dell'organigramma, della struttura organizzativa nonché dell'attività scientifica dell'Istituto, ha acquisito elementi di giudizio sull'attività clinica e sulle attività formative nonché sulla produzione scientifica del periodo 2015-2016.

L'esame della documentazione sottoposta, la presentazione dell'Istituto, i colloqui durante la visita e l'ispezione diretta di alcune delle strutture cliniche e di ricerca hanno permesso alla commissione di apprezzare la quantità e la qualità delle attività svolte.

In particolare la commissione apprezza la capacità dell'istituto di approfondire la ricerca di base e di saper proseguire fino alla ricerca clinica e alle attività di diagnostica e terapia.

La commissione ha avuto modo di valutare l'eccellente attività scientifica, i numerosi trials e le collaborazioni internazionali nonché la capacità di ottenere fondi ed investimenti. Apprezza la capacità di sviluppare e, in alcuni casi, commercializzare i brevetti; giudica favorevolmente i molti e diversi accreditamenti ottenuti.

La commissione sottolinea l'importanza del progetto del nuovo edificio.

La commissione rileva che alcune patologie oncologiche sono studiate e trattate in modo esaustivo e completo, come, ad esempio, il cancro alla mammella, mentre altre appaiono poco trattate, sia clinicamente sia dal profilo di ricerca.

La commissione rileva che la presa in carico del paziente non sia ancora ottimale. Inoltre, nell'auspicare una maggior attenzione culturale ed etica al malato terminale, rileva l'opportunità di una unità di degenza di medicina palliativa anche per inserire i pazienti in percorsi di cure palliative precoci. Poiché molti pazienti afferenti allo IEO provengono da altre regioni, la commissione auspica che l'istituto definisca percorsi e convenzioni con hospice e servizi di cure territoriali anche fuori dalla Lombardia.

La commissione rileva che l'Istituto sta portando avanti una politica molto spinta nell'ambito degli investimenti tecnologici, con particolare riferimento all'acquisizione della protonterapia ed anche della risonanza con intensità di campo 3 Tesla: tali investimenti saranno difficilmente produttivi.

Pertanto raccomanda che l'analisi HTA sia adottata come prassi consolidata per le tecnologie acquistate o in via di acquisizione: non sembra essere disponibile tale analisi nemmeno sui diversi

sistemi robotici acquistati nel tempo.

In ultimo la commissione rileva che l'informatizzazione non sia ancora completa e suggerisce uno sforzo in questo senso anche per la farmacia dell'Istituto, che acquisisce informaticamente le richieste del day hospital ma non quelle dei trials o dei reparti di degenza.

In considerazione delle valutazioni suddette, la commissione ministeriale di valutazione ritiene che siano soddisfatte le condizioni perché IRCCS IEO conservi il riconoscimento quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. Nell'ipotesi che ci siano variazioni di proprietà, ad oggi per altro escluse dal presidente, sarà opportuno valutare se il nuovo assetto risponderà ancora ai presupposti per il mantenimento del carattere scientifico.

Prof. Rocco Domenico Bellantone _____

Prof. Manuela Roncella _____

Dott.ssa Gabriella Paoli _____