



**Ministero della Salute**  
*Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità*

## **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  
"Istituti Fisioterapici Ospitalieri"**

Roma, 30 Ottobre 2019

## COMMISSIONE DI VALUTAZIONE.

In data 30/10/2019, la Commissione ministeriale, nominata con D.D. 28/06/2019, ha visitato le strutture dell'IRCCS "Istituti Fisioterapici Ospitalieri" in via Elio Chianesi, n. 53, Roma, per la verifica della sussistenza dei requisiti necessari alla conferma del carattere scientifico del predetto Istituto, relativamente alla disciplina di "oncologia" per l'"Istituto Nazionale Tumori Regina Elena", e alla disciplina di "dermatologia" per l'"Istituto Santa Maria e San Gallicano".

La Commissione di valutazione era costituita da:

- Prof.ssa Carola Ponzetto
- Dott. Karl Albert Kob
- Prof. Luca Saba
- Prof. Giovanni Pellacani
- Prof. Franco Rongioletti

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

- Dott.ssa Novella Luciani, in rappresentanza del Ministero della Salute;
- Dott. Riccardo Di Stadio, in rappresentanza del Ministero della Salute;
- Dott.ssa Marta Petyx, in rappresentanza dell'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni del Lavoro;
- Dott.ssa Chiara Marinacci, in rappresentanza della Regione Lazio.
- Dott.ssa Tiziana Chiriaco, in rappresentanza della Regione Lazio.

Gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri riuniscono due IRCCS, accorpati per quanto riguarda la *rappresentanza legale e la gestione, ma costituenti storicamente e funzionalmente due Istituti*, aventi ciascuno distinte attività di ricerca e assistenza.

La Commissione ha preso visione della relazione e degli allegati elaborati dai due Istituti secondo quanto disposto dal D.M. 14 marzo 2013, come modificato dal D.M. 5 febbraio 2015, concernente gli anni 2016-2018, che sono risultati aderenti alla check-list ministeriale e redatti secondo una modalità che consente una lettura analitica sia dell'attività di ricerca che assistenziale. La documentazione comprende lo statuto e l'organigramma dell'IRCCS, la descrizione degli strumenti economico-gestionali dell'IRCCS, l'indicazione delle principali procedure assistenziali ed apparecchiature presenti nell'IRCCS, l'elenco nominativo del personale delle due strutture, l'elenco dell'attività di ricerca e delle pubblicazioni scientifiche con indicazione degli autori riferibili all'Istituto.

La site-visit si è quindi sviluppata secondo le seguenti fasi:

- 1. Esame e discussione preliminare dei documenti**
- 2. Seduta plenaria**
- 3. Ispezione ai laboratori ed alle strutture assistenziali**
- 4. Ispezione ai laboratori di ricerca**
- 5. Conclusioni**

La Prof.ssa Ponzetto, il Prof. Saba e il Dott. Kob hanno preso in esame la documentazione (precedentemente messa a loro disposizione) relativa all' "Istituto Nazionale Tumori Regina Elena"

e hanno visitato le strutture assistenziali e di ricerca del predetto Istituto; mentre il Prof. Pellacani, il Prof. Rongioletti e anche il Dott. Kob hanno esaminato la documentazione precedentemente messa a loro disposizione e visitato le strutture dell' "Istituto Santa Maria e San Gallicano"; pertanto il giudizio conclusivo dei componenti della Commissione sulla permanenza del carattere scientifico delle strutture in questione è circoscritto e limitato ai rispettivi ambiti di competenza.

## **1. SINTESI DEI DOCUMENTI SOTTOPOSTI PER LA VALUTAZIONE DELLA COMMISSIONE**

### **1.1 ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA**

La Commissione ha preso visione, preliminarmente, della documentazione predisposta dall'Istituto relativa agli anni 2016-2018 comprensiva, tra l'altro, degli atti autorizzativi, dell'indicazione delle principali procedure assistenziali ed apparecchiature presenti nell'IRCCS, della descrizione dell'attività di ricerca, dei bilanci, dell'elenco del personale e delle pubblicazioni scientifiche.

La Commissione ha verificato:

#### **A. Organizzazione generale:**

- la tematicità dell'Istituto;
- la struttura e l'organizzazione;
- 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. Dati macroeconomici** relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.

#### **C. Attività assistenziale**, con particolare riguardo all'eccellenza clinico-assistenziale

#### **D. Attività di ricerca**, con particolare riguardo ai laboratori, ai principali prodotti scientifici, ed alle attività di formazione.

#### **A. Organizzazione generale**

- L'Istituto ha la propria sede legale, di assistenza e ricerca in Roma, via Elio Chianesi, n. 53.
- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto pubblico.
- L'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena è stato confermato, per ultimo, come IRCCS con D.M. 3 aprile 2017, per la disciplina di "oncologia".
- L'Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca, didattica e formazione, nell'ambito sanitario.
- L'Istituto è integrato strutturalmente negli "Istituti Fisioterapici Ospitalieri" che ne hanno la rappresentanza legale e la gestione delle attività amministrative unitamente a quelle dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano. La struttura direzionale, in comune per i due Istituti, prevede un Direttore Generale, un Consiglio di indirizzo e verifica, il Collegio sindacale, una Direzione amministrativa e una Direzione sanitaria. L'Istituto Regina Elena, al pari dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano, ha un proprio Direttore scientifico.
- L'Istituto dispone di 253 posti letto in convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, utilizzati risp. in regime di ricovero ordinario (215 posti letto) e di ricovero diurno (D.H. 38 posti letto).
- Il totale delle attività ambulatoriali rimborsate dal SSR nel 2018 è stato pari a 975.124 .
- Con Deliberazione n. 44 del 24 gennaio 2003 la Regione Lazio ha disposto l'accreditamento dei posti letto complessivi degli IFO.
- L'area assistenziale dell'Istituto Regina Elena si sviluppa su una superficie di 55.000 mq, l'area di ricerca occupa 6500 mq.
- L'organizzazione dell'attività assistenziale prevede un Dipartimento Clinico Sperimentale Oncologico, suddiviso in diverse aree, ciascuna delle quali include varie unità operative;

l'organizzazione dell'attività di ricerca prevede un Dipartimento di Ricerca, Diagnostica Avanzata e Innovazione Tecnologica comprensiva di un'unica Area Funzionale di Ricerca Traslazionale la quale prevede al proprio interno diverse unità operative. E' presente, infine, un Dipartimento delle Professioni sanitarie.

- L'istituto è Centro di Riferimento Regionale per la poliposi familiare (D.G.R. n. 20 del 7 gennaio 2005, DCA n. U00063 del 06.89.2015 e DCA n. U00063 del 27.02.2018), Centro di Riferimento Regionale per la GHD dell'adulto (Determina Regione Lazio n. G12190 del 29 agosto 2014), Centro di Riferimento Regionale per le cure all'estero per le discipline di oncologia e neurochirurgia.
- Fa parte della documentazione l'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo indeterminato o determinato o Co.co.co.).
- L'Istituto, in tutte le sue componenti organizzative, ha ricevuto la Certificazione del sistema di Gestione per la Qualità secondo la norma ISO 9001:2015. Inoltre, l'Istituto ha prodotto documentazione relativa alla certificazione JACIE, la certificazione rilasciata dall'OECI il 10 settembre 2015 della qualifica di Comprehensive Cancer Centre. Nel corso del 2018 l'Istituto ha conseguito la certificazione dell'AIFA per gli studi clinici di Fase 1.
- Per quanto riguarda la presenza di un servizio di controllo della qualità, presso gli IFO è attivo un Comitato per la Qualità per il mantenimento del sistema di gestione della qualità dell'Istituto Regina Elena e dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano al fine di verificare gli standard di qualità di assistenza e cura e di sicurezza per la gestione del rischio clinico.
- Presso gli IFO, relativamente alle strutture di cui è costituito, viene elaborato e applicato, in ottemperanza alla vigente normativa in materia di gestione del rischio clinico, il Piano Annuale di Risk Management (PARM) che riporta i risultati raggiunti nel corso dell'anno precedente e dei progetti di sviluppo da realizzare nell'anno successivo.
- Gli IFO, per rafforzare le azioni attivate per garantire un'assistenza e cura di "qualità" e "sicura", hanno attivato il "Comitato di Valutazione Sinistri" che dal 2014 è stato di volta in volta aggiornato rispetto ai suoi componenti prevedendo tra questi la figura del "Risk Manager" utile alla analisi dei sinistri in un'ottica di avvio di iniziative di tipo "reattivo" mediante svolgimento di "Audit" con le strutture coinvolte nella gestione dell'evento.
- E' stata prevista, infine, la costituzione di una Unità di Qualità, Accreditamento e Rischio Clinico (QuARC) tra le unità di staff alla Direzione Strategica al fine di rafforzare gli interventi già messi in atto e di renderli ancora più capillari nell'intera organizzazione. Il QuARC è una unità operativa di collegamento tra la Direzione strategica, le Direzioni scientifiche, il Servizio delle Professioni Sanitarie e i Dipartimenti Clinici e svolge le seguenti attività:
  - elabora, su indicazione della Direzione Strategica, gli strumenti programmatori quali il Piano della Qualità e il Piano per la gestione del Rischio clinico degli Istituti IRE ISG;
  - coordina le attività per l'elaborazione di Protocolli, Procedure, Istruzioni Operative secondo criteri Evidence Based e normativa vigente nonché fornire il supporto alle strutture clinico-assistenziali fornendo strumenti metodologici per il recepimento di Linee Guida di Società Scientifiche accreditate
  - coordina i gruppi di studio/miglioramento costituiti per la elaborazione/disseminazione di strumenti di responsabilità condivisa orientati a criteri del Miglioramento Continuo di Qualità (MCQ)
  - coordina e concorre alle attività di verifica e valutazione del Sistema Qualità in coerenza con il processo di Certificazione ISO 9001:2015 e degli Accreditementi istituzionali e scientifici (es. OECI) utili a sostenere il titolo di Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS);
  - concorre alla definizione di interventi da adottare in ordine all'umanizzazione dell'assistenza;

- coordina e realizza il processo di gestione del rischio clinico relativamente alle attività sanitarie e di supporto con il coinvolgimento dei professionisti sanitari e tecnico-amministrati, attraverso, ad esempio:
  - elaborazione di un documento di mappatura dei rischi correlati alla clinica e all'assistenza e alla ricerca;
  - definizione di modalità per l'organizzazione e svolgimento degli audit;
  - proposizione di modelli organizzativi finalizzati alla prevenzione del rischio clinico.
- collabora alla definizione dei piani di aggiornamento, di didattica e di ricerca scientifica in coerenza ai bisogni formativi rappresentati all'interno dell'Ufficio Formazione;
- programma e realizza attività formativa in collaborazione con l'Ufficio Formazione.

Infine, l'Istituto ha predisposto un elenco delle principali procedure assoggettate al controllo di qualità ed un elenco dei rapporti convenzionali con altre strutture di ricerca e universitarie che prevedono l'integrazione presso l'Istituto di personale.

### **B Dati macroeconomici**

L'Istituto è integrato strutturalmente negli "Istituti Fisioterapici Ospitalieri" che ne hanno la rappresentanza legale e la gestione delle attività amministrative unitamente a quelle dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano. La tabella sottostante evidenzia i risultati del conto economico consolidato degli IFO.

Riguardo ai dati di bilancio, per l'anno 2016, la perdita di esercizio ammonta a € 42.739.505, per l'anno 2017 a € 24.869.677, mentre per l'anno 2018, essa ammonta a € 21.545.519.

| <b>CONTO ECONOMICO CONSOLIDATO</b>     | <b>Anno 2016</b>   | <b>Anno 2017</b>   | <b>Anno 2018</b>   | <b>Differenza per valore assoluto degli ultimi due anni</b> |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| Valore della produzione                | 153.938.875        | 175.814.243        | 183.022.644        | 7.208.401   |
| Costi della produzione                 | 191.543.593        | 197.269.176        | 201.088.683        | 3.819.507   |
| <b>Risultato operativo</b>             | <b>-37.604.718</b> | <b>-21.454.933</b> | <b>-18.066.039</b> | <b>3.388.894</b>  |
| + - gestione finanziaria               | -333.263           | -31.137            | -575.027           | -543.890  |
| + - gestione straordinaria             | 582.688            | 1.762.432          | 2.147.529          | 385.097   |
| <b>Risultato al lordo imposte</b>      | <b>-37.355.293</b> | <b>-19.723.638</b> | <b>-16.493.537</b> | <b>3.230.101</b>  |
| <b>Imposte sul reddito d'esercizio</b> | <b>5.384.212</b>   | <b>5.146.039</b>   | <b>5.051.982</b>   | <b>-94.057</b>  |
| <b>Utile / Perdita esercizio</b>       | <b>-42.739.505</b> | <b>-24.869.677</b> | <b>-21.545.519</b> | <b>3.324.158</b>  |

L'Istituto evidenzia che il disavanzo del triennio 2016-2018 deriva in parte dalla specificità dell'Istituto medesimo nel campo della ricerca biomedica, dell'attività clinica di elevato livello e formativa. A parere dell'Istituto, i costi per tale attività non sono sufficientemente compensati dall'attuale sistema di remunerazione delle prestazioni sanitarie (DRG).

I maggiori costi sono, infatti, dovuti principalmente al maggiore ricorso a prestazioni complesse irrinunciabili e alla necessità di applicare protocolli particolari per la diagnosi, la terapia e il follow-up dei pazienti.

Viene specificato che la Regione Lazio aveva inserito gli IFO tra le strutture che dovevano presentare, ai sensi del Decreto del Ministero della salute del 21 giugno 2016, un piano di rientro dal disavanzo con l'obiettivo di riequilibrare lo scostamento tra costi e ricavi. Gli IFO, quindi, con deliberazione n. 217 del 21 marzo 2017, hanno adottato il Piano di Efficientamento 2017-2019 in cui era prevista la riduzione del disavanzo di circa 13 milioni di euro rispetto al 2016, attraverso un incremento dei

ricavi e una riduzione dei costi di personale e dei beni e servizi.

Il risultato economico conseguito nel 2017 ha consentito all'Istituto di ottenere dalla Regione Lazio il riconoscimento dell'uscita dal Piano di efficientamento per l'anno 2018.

Si rileva inoltre che l'Istituto con nota n. 12480 del 12 settembre 2019, acquisita per il tramite del competente Ufficio ministeriale, ha comunicato che la Regione Lazio con i provvedimenti DCA n. 182/2016 e n. 320/2019 ha assegnato i contributi per la copertura delle perdite registrate nel periodo 2013-2017.

Il Bilancio Sezionale della Ricerca evidenzia i seguenti valori:

| <b>Bilancio Sezionale della Ricerca IRE</b>          |                        |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>CONTO ECONOMICO</b>                               | <b>2016 IRE</b>        | <b>2017 IRE</b>        | <b>2018 IRE</b>        |
| <b>CONTRIBUTI DELLA RICERCA</b>                      |                        |                        |                        |
| <b>Contributi c/esercizio da Ministero Salute</b>    | € <b>5.116.884,34</b>  | € <b>4.809.123,59</b>  | € <b>5.196.681,35</b>  |
| per ricerca  | € 3.324.038,60         | € 3.534.201,08         | € 3.372.599,57         |
| 5 per mille  | € 989.326,39           | € 1.046.765,51         | € 1.015.138,91         |
| Altri (Finalizzata)                                  | € 803.519,35           | € 228.157,00           | € 808.942,87           |
| <b>Contributi c/esercizio da Regione</b>             | € -                    | € -                    | € <b>365.301,93</b>    |
| per ricerca  |                        |                        | € 365.301,93           |
| Altri  |                        |                        |                        |
| <b>Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni</b>  | € -                    | € -                    | € -                    |
| per ricerca  |                        |                        |                        |
| Altri  |                        |                        |                        |
| <b>Contributi c/esercizio da altri enti pubblici</b> | € <b>518.304,47</b>    | € <b>627.132,09</b>    | € <b>775.334,88</b>    |
| per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)               | € 518.304,47           | € 627.132,09           | € 775.334,88           |
| Altri  |                        |                        |                        |
| <b>Contributi c/esercizio da privati</b>             | € <b>5.628.894,65</b>  | € <b>6.148.477,41</b>  | € <b>6.937.386,47</b>  |
| no profit per ricerca                                | € 3.570.622,80         | € 3.368.181,12         | € 3.862.075,90         |
| profit per ricerca                                   | € 1.892.034,36         | € 2.617.879,91         | € 2.927.079,18         |
| Altri  | € 166.237,49           | € 162.416,38           | € 148.231,39           |
| <b>Contributi c/esercizio da estero</b>              | € -                    | € -                    | € -                    |
| con specifica  |                        |                        |                        |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)</b>                 | € <b>11.264.083,46</b> | € <b>11.584.733,09</b> | € <b>13.274.704,63</b> |

| <b>COSTI DIRETTI DELLA RICERCA</b>                 |                           |                           |                           |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Acquisti di beni e servizi</b>                  | <b>€<br/>2.188.327,55</b> | <b>€<br/>2.105.498,18</b> | <b>€<br/>2.293.937,81</b> |
| materiale di consumo per attrezzature diagnostiche |                           |                           |                           |
| materiale di consumo per attrezzature scientifiche | €<br>1.608.176,29         | €<br>1.361.892,76         | €<br>1.301.847,55         |
| manutenzioni per attrezzature diagnostiche         |                           |                           |                           |
| manutenzioni per attrezzature scientifiche         |                           |                           |                           |
| noleggi per attrezzature diagnostiche              |                           |                           |                           |
| noleggi per attrezzature scientifiche              |                           | €<br>26.443,21            | €<br>12.522,71            |
| altro per ricerca                                  | €<br>47.433,86            | €<br>97.905,47            | €<br>54.650,54            |
| altro sanitari                                     | €<br>86.638,39            | €<br>55.839,32            | €<br>158.354,67           |
| altro non sanitari                                 | €<br>446.079,01           | €<br>563.417,42           | €<br>766.562,33           |
| <b>Personale sanitario</b>                         | <b>€<br/>4.095.461,70</b> | <b>€<br/>3.396.859,52</b> | <b>€<br/>4.121.537,01</b> |
| di ruolo dell'ente                                 | €<br>35.010,60            |                           |                           |
| di ruolo di altro ente                             |                           |                           |                           |
| a progetto   |                           |                           |                           |
| co.co.co.  | €<br>3.572.011,40         | €<br>3.024.059,91         | €<br>3.460.872,61         |
| collaborazioni occasionali                         | €<br>282.732,60           | €<br>165.641,94           | €<br>375.978,75           |
| altro borsa di studio                              | €<br>205.707,10           | €<br>207.157,67           | €<br>284.685,65           |
| <b>Personale amministrativo</b>                    | <b>€<br/>1.256.707,59</b> | <b>€<br/>1.127.823,19</b> | <b>€<br/>1.199.940,79</b> |
| co.co.co.  | €<br>1.236.719,47         | €<br>1.111.623,19         | €<br>1.154.664,06         |
| collaborazioni occasionali                         | €<br>19.988,12            | €<br>16.200,00            | €<br>45.276,73            |
| altro  |                           |                           |                           |
| <b>Personale tecnico-professionale</b>             | <b>€<br/>169.887,73</b>   | <b>€<br/>225.993,40</b>   | <b>€<br/>377.470,42</b>   |
| co.co.co.  | €<br>164.462,73           | €<br>225.993,40           | €<br>377.470,42           |
| collaborazioni occasionali                         | €<br>5.425,00             |                           |                           |
| <b>Godimento di beni di terzi</b>                  | <b>€<br/>-</b>            |                           |                           |
| attrezzature sanitarie e scientifiche              |                           |                           |                           |

|   |                           |                           |                           |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| altro (con specifica)                           |                           |                           |                           |
| <b>Ammortamenti dei beni immateriali</b>        |                           |                           |                           |
| con specifica                                   |                           |                           |                           |
| <b>Ammortamento beni materiali</b>              |                           |                           |                           |
| attrezzature diagnostiche                       |                           |                           |                           |
| attrezzature scientifiche                       |                           |                           |                           |
| Altro   |                           |                           |                           |
| <b>Oneri diversi di gestione</b>                | €<br><b>187.204,36</b>    | €<br><b>107.121,29</b>    | €<br><b>283.010,40</b>    |
| Quote di finanziamenti destinate ad U.O.esterne | €<br>187.204,36           | €<br>107.121,29           | €<br>283.010,40           |
| <b>Accantonamenti da Ministero Salute</b>       | €<br><b>884.582,63</b>    | €<br><b>1.142.146,83</b>  | €<br><b>1.176.039,78</b>  |
| per ricerca                                     |                           |                           |                           |
| 5 per mille                                     | €<br>693.401,48           | €<br>462.988,46           | €<br>569.026,56           |
| Altri   | €<br>191.181,15           | €<br>679.158,37           | €<br>607.013,22           |
| <b>Accantonamenti da Regione</b>                |                           |                           | €<br><b>212.159,69</b>    |
| per ricerca                                     |                           |                           | €<br>212.159,69           |
| Altri   |                           |                           |                           |
| <b>Accantonamenti da Provincia e Comuni</b>     |                           |                           |                           |
| per ricerca                                     |                           |                           |                           |
| Altri   |                           |                           |                           |
| <b>Accantonamenti da altri enti pubblici</b>    | €<br><b>332.545,47</b>    | €<br><b>282.866,86</b>    | €<br><b>236.114,21</b>    |
| per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)          | €<br>332.545,47           | €<br>282.866,86           | €<br>236.114,21           |
| Altri   |                           |                           |                           |
| <b>Accantonamenti da privati</b>                | €<br><b>2.149.366,43</b>  | €<br><b>3.196.423,82</b>  | €<br><b>3.374.494,52</b>  |
| no profit per ricerca                           | €<br>971.702,17           | €<br>1.052.918,90         | €<br>1.446.070,34         |
| profit per ricerca                              | €<br>1.078.637,88         | €<br>2.044.181,83         | €<br>1.874.430,32         |
| Altri   | €<br>99.026,38            | €<br>99.323,09            | €<br>53.993,86            |
| <b>Accantonamenti da estero</b>                 |                           |                           |                           |
| con specifica                                   |                           |                           |                           |
| <b>Variazioni rimanenze</b>                     |                           |                           |                           |
| con specifica                                   |                           |                           |                           |
| <b>TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)</b>         | €<br><b>11.264.083,46</b> | €<br><b>11.584.733,09</b> | €<br><b>13.274.704,63</b> |
| RISULTATO FINALE (A-B)                          | € -                       | € -                       | € -                       |



Dai suddetti dati relativi al triennio 2016-2018 si evince che l'ammontare complessivo dei contributi per la ricerca provenienti dalle varie fonti compensa i costi diretti. La Commissione ritiene, tuttavia, che con l'aggiunta dei costi indiretti per la ricerca il bilancio sezionale presenta una rilevante perdita di esercizio per tale attività.

### **C Attività assistenziale**

L'Istituto ha evidenziato i dati sanitari relativi al triennio 2016-2018 precisando che sono state adottati i seguenti provvedimenti:

- potenziamento delle attività chirurgiche (ordinarie e DS) sia in termini di volumi che di complessità della casistica (peso medio dei DRG chirurgici in aumento);
- potenziamento della chirurgia robotica;
- diminuzione dei ricoveri ordinari dell'area medica con spostamento delle attività in regimi assistenziali più idonei (regime diurno e ambulatoriale) in ragione del recupero dell'appropriatezza attraverso il cambio setting (con particolare riferimento alla chemioterapia);
- potenziamento delle attività ambulatoriali, in particolare della radioterapia e della medicina nucleare
- potenziamento delle attività di diagnostica

L'aumento delle prestazioni ambulatoriali è riconducibile al processo di razionalizzazione delle attività sia in termini gestionali -organizzativi che clinico-assistenziali, attraverso la riduzione del tasso di ospedalizzazione, fermo restando la garanzia dei LEA.

Tale obiettivo, si rileva nella documentazione, è stato perseguito sia mediante trasferimento delle attività inappropriate verso i regimi che consentono una maggiore efficienza nell'uso delle risorse sia attraverso il potenziamento del modello del Day Service (Pacchetti Ambulatoriali Complessi PAC e Accorpamenti di prestazioni Ambulatoriali APA).

Il modello del Day Service (pacchetti di prestazioni), nello specifico, è volto ad assicurare al paziente una continuità assistenziale e al tempo stesso ridurre i tempi di attesa delle attività ambulatoriali e il numero di ricoveri inappropriati, permettendo così di affrontare problemi clinici complessi, di tipo diagnostico e terapeutico, che necessitano della presa in carico del paziente, attraverso l'erogazione di prestazioni multiple integrate.

Il totale dei ricoveri (ordinario, day hospital e day surgery con pernottamento) ammonta a 8.836 per l'anno 2016, a 8.676 per l'anno 2017 e ad 8.767 per l'anno 2018. I posti letto nel periodo considerato sono stati pari a 253.

La massima parte dei ricoveri è riconducibile alla patologia relativa alla disciplina indicata nella richiesta di conferma; l'indice di occupazione risulta pari a 68% per l'anno 2016, a 67% per l'anno 2017 e 69% per l'anno 2018.

La degenza media è stata pari 5,61 per l'anno 2016, 5,51 per l'anno 2017 e 5,5 per l'anno 2018.

L'indice di case mix è pari a 1,38 per l'anno 2016 e l'anno 2017, ed a 1,36 per l'anno 2018.

L'Istituto ha predisposto un elenco dei DRG più frequenti da valutare in coerenza con la disciplina di oncologia e la loro numerosità relativamente al periodo 2016-2018. In particolare, si nota che i DRG più frequenti sono costituiti dalle attività di chemioterapia.

L'eccellenza assistenziale è testimoniata da una buona percentuale di pazienti provenienti da fuori regione.

Anche l'attività ambulatoriale è ben rappresentata, grazie ai provvedimenti organizzativi sopra esposti.

Sono presenti nella documentazione l'elenco delle apparecchiature di assistenza significative o innovative acquisite, l'elenco dei percorsi assistenziali che sono operativi all'interno della struttura o che sono rivolti ad altre strutture ospedaliere o servizi territoriali, l'elenco delle procedure per la prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere, l'elenco dei progetti formativi interni. Sono,

infine, state evidenziate le procedure diagnostiche e chirurgiche più significative e innovative. L'attività assistenziale è strettamente legata all'attività di ricerca clinica, come testimoniato dal numero di trials clinici a cui l'Istituto partecipa. È operativo un Registro Tumori Popolazione e sono presenti diverse Biobanche (Banca del tessuto ovarico e delle cellule germinali, Banca del tessuto muscolo scheletrico, Banca dei tessuti tumorali).

#### **D. Attività di ricerca**

La ricerca scientifica è svolta nell'ambito dell'oncologia, come da area tematica di riconoscimento. Negli ultimi anni l'Istituto ha subito una forte riorganizzazione volta principalmente al potenziamento della traslationalità della ricerca oncologica attraverso una più stretta collaborazione tra ricercatori dell'area laboratoristica e ricercatori dell'area clinica e ricercatori ed alla capacità di lavorare con altri IRCCS in progetti di rete finanziati dal Ministero della salute nell'ambito delle attività di Alleanza contro il Cancro.

Tra le principali misure messe in atto negli ultimi due anni, l'Istituto ha indicato quanto segue:

- la riorganizzazione e il potenziamento del Grant-office.
- il potenziamento della Biobanca oncologica a scopo di ricerca.
- l'introduzione della Piattaforma SMART - S.M.A.R.T. (Sistema per il Monitoraggio delle Attività scientifico-amministrative della Ricerca Traslazionale), una piattaforma tecnologica web-based ideata per gestire e monitorare le diverse attività legate alla ricerca scientifica, attiva presso gli IFO dal mese di ottobre 2017.
- CTC - Il Clinical Trial Center (CTC) è una modalità organizzativa che centralizza e unifica il coordinamento ed il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche, con la finalità di fornire servizi di carattere gestionale e metodologico ai ricercatori promuovendo anche la collaborazione tra di loro. Costituisce altresì un fattore incentivante per gli investimenti privati, che prediligono gli Istituti all'interno dei quali è attiva una struttura in grado di sostenere, trasversalmente alle unità operative interne, l'intero processo della sperimentazione clinica (studi di fase I, II, III, IV).
- *Centro Studi clinici di Fase I* - Il Centro clinico per gli studi di fase 1 è incardinato nel Dipartimento di clinica e ricerca oncologica.
- Genomica - La Direzione Scientifica IRE ha costituito il gruppo traslazionale, interdipartimentale, multidisciplinare e sinergico denominato Genomica, con la funzione di incubatore di idee e tecnologie. Il suo scopo è quello di accelerare l'applicazione sistematica di metodi per l'analisi genomica, incluso il Next Generation Sequencing (NGS), Nanostring, e la PCR digitale (dPCR), a programmi istituzionali con un forte impulso clinico-traslazionale e un potenziale di cambiamento della pratica. Il gruppo comprende diverse aree di competenza, dalla diagnosi molecolare di routine alla ricerca di base; Include chirurghi, patologi, patologi clinici, oncologi medici, radioterapisti, esperti di imaging medico, genetisti, biologi molecolari, biotecnologi, bioinformatici e biostatistici.
- Istituzione del Molecular Tumor Board - In anni recenti, tutti i maggiori centri oncologici del mondo, incluso l'IRCCS Istituto Regina Elena, hanno costituito i cosiddetti Molecular Tumor Boards (MTB). Gli MTB nascono per regolare in maniera scientifica ed etica l'accesso, tramite sperimentazione clinica controllata, a farmaci 'fuori indicazione'. Di fatto i MTB focalizzano la loro attenzione esclusivamente su quei pazienti oncologici che abbiano fallito ogni precedente linea terapeutica approvata e non abbiano ulteriori opzioni praticabili.
- Istituzione del Workshop annuale su Cancer Genomics – per suggellare ulteriormente l'Interesse dell'Istituto nell'utilizzo di percorsi diagnostico-terapeutici basati sulla genomica del cancro e nell'implementazione di approcci di medicina sempre più personalizzata e di precisione in oncologia, la Direzione Scientifica fin dal 2018 ha attivato la serie dei Workshop IRE on Cancer Genomics. Questi workshop della durata di 2 giorni sono di natura internazionale, mirano a coinvolgere esperti internazionali nel settore e costituire forum di discussione anche per i giovani ricercatori.

- Riorganizzazione dei Gruppi Traslazionali – La direzione Scientifica ha provveduto negli anni 2017 e 2018 ad una radicale riorganizzazione dei gruppi di ricerca traslazionale. Progressivamente sono stati attivati i seguenti gruppi:
  - 1) Genomica di cui si è scritto in precedenza
  - 2) Melanoma (in collaborazione con l’Istituto San Gallicano)
  - 3) Tumori Rari
  - 4) Tumori Cerebrali
  - 5) Non Coding RNAs (NCR)
  - 6) Immunoterapia.
 Lo scopo principale dei gruppi traslazionali è quello di creare un forum di discussione per la messa a punto di grosse progettualità trasversali tra la ricerca e la clinica. Il gruppo Melanoma, in co-gestione con l’Istituto San Gallicano ha messo a punto uno studio sperimentale di grande portata chiamato Melanoma 4P che è stato presentato al Comitato Etico ed approvato nel Dicembre 2018.
- Partecipazione ai progetti di Alleanza contro il Cancro

La produzione scientifica dell’Istituto, coerente con la disciplina di riconoscimento, viene documentata da un I.F. normalizzato pari a 1321,10 nel 2016 con 292 pubblicazioni, 1416,50 nel 2017 con 297 pubblicazioni, 1419,74 nel 2018 con 306 pubblicazioni.

L’I.F. per ricercatore è stato di 8,65 per l’anno 2016, 7,96 per l’anno 2017 e 6,90 per l’anno 2018.

I progetti finanziati risultano suddivisi per fonte di finanziamento e sono segnalati i progetti di ricerca finalizzata assegnati nel periodo 2016-2018.

Le linee di ricerca sono le seguenti:

- Basi molecolari e cellulari per la ricerca traslazionale in oncologia;
- Approcci innovativi nelle classificazioni diagnostiche e prognostiche del paziente oncologico;
- Terapie innovative in ambito oncologico;
- Prevenzione primaria e secondaria e qualità della vita.

Per ogni linea di ricerca sono stati evidenziati i responsabili, gli obiettivi, gli indicatori e i risultati ottenuti.

L’Istituto fa presente di essere in possesso di 11 brevetti registrati.

Nella documentazione prodotta dall’Istituto sono specificati i prodotti della ricerca traslazionale più significativi, i 50 articoli scientifici più significativi e i progetti formativi interni finalizzati alla ricerca.

Nella documentazione prodotta dall’Istituto si rileva la descrizione dei laboratori addetti alla ricerca e l’attività svolta nonché i finanziamenti, pubblici e privati, ottenuti per l’attività di ricerca.

La tabella che segue indica i contributi per l’attività di ricerca:

|   | <b>Anno 2016</b>      | <b>Anno 2017</b>      | <b>Anno 2018</b>      |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Contributi pubblici italiani</b>                   | € 4.591.313,47        | € 5.199.239,58        | € 4.940.822,58        |
| <b>Contributi pubblici europei</b>                    | -                     | -                     | € 258.061,32          |
| <b>Contributi pubblici extra europei (NIH ecc...)</b> | -                     | -                     | -                     |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI</b>                     | <b>€ 4.591.313,47</b> | <b>€ 5.199.239,58</b> | <b>€ 5.198.883,90</b> |
| <b>Contributi privati italiani</b>                    | € 2.517.442,74        | € 2.540.114,99        | € 2.957.017,89        |
| <b>Contributi privati europei</b>                     | -                     | -                     | -                     |
| <b>Contributi privati extra europei (NIH ecc...)</b>  | € 2.132,81            | -                     | -                     |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI</b>                      | <b>€</b>              | <b>€</b>              | <b>€</b>              |

|  |                     |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | <b>2.519.575,55</b> | <b>2.540.114,99</b> | <b>2.957.017,89</b> |
| <b>Donazioni</b>                               | € 3.752,00          | -                   | € 11.575,00         |
| <b>Brevetti</b>                                | € 7.969,12          | € 24.672,69         | -                   |
| <b>Altri contributi (studi clinici spons.)</b> | € 771.175,37        | € 895.747,59        | € 690.720,81        |

## 1.2 ISTITUTO SANTA MARIA E SAN GALLICANO

### ESAME E DISCUSSIONE PRELIMINARE DEI DOCUMENTI

#### A. Organizzazione generale:

- la tematicità dell'Istituto;
- la struttura e l'organizzazione;
- 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. Dati macroeconomici relativi al bilancio, alla produzione e ad altri finanziamenti.

#### C. Attività assistenziale, con particolare riguardo all'eccellenza.

#### D. Attività di ricerca, con particolare riguardo ai laboratori, ai principali prodotti scientifici, ed alle attività di formazione.

### **A. Organizzazione generale**

Dall'esame della documentazione prodotta è emersa la seguente organizzazione generale dell'Istituto:

- L'Istituto Santa Maria e San Gallicano è integrato strutturalmente negli "Istituti Fisioterapici Ospitalieri" (IFO) che ne hanno la rappresentanza legale e la gestione delle attività amministrative unitamente a quelle dello "Istituto Nazionale Tumori Regina Elena".
- La struttura direzionale, in comune per gli Istituti IRE e ISG, prevede un Direttore Generale, un Consiglio di indirizzo e verifica, il Collegio sindacale, una Direzione amministrativa e una Direzione sanitaria aziendale. L' "Istituto Santa Maria e San Gallicano", come evidenziato sopra, ha un proprio Direttore scientifico.
- L'Istituto ha la propria sede legale, di assistenza e ricerca in Roma, via Elio Chianesi, n. 53. Un'altra sede dell'Istituto, in cui insistono il teatro anatomico, la Farmacia e la Biblioteca Biomedica, è presente in via San Gallicano 25.
- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto pubblico.
- L'Istituto è stato confermato, per ultimo, come IRCCS con D.M. 3 aprile 2017, per la disciplina di "dermatologia".
- L'Istituto svolge attività di cura, assistenza sanitaria, ricerca, didattica e formazione, nell'ambito sanitario.
- L'Istituto ha evidenziato di avere 31 posti letto in convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, utilizzati parte in regime di ricovero ordinario (17) e parte in Day Hospital (14).
- Il totale delle attività ambulatoriali rimborsate dal SSR nel 2018 è stato pari a 288.440 .
- L'area assistenziale dell'Istituto si sviluppa su una superficie di 5130,05 mq, l'area di ricerca occupa 925,85 mq.

L'organizzazione dell'attività assistenziale, secondo il nuovo Atto aziendale del 2015, prevede un unico Dipartimento Clinico Sperimentale di Dermatologia, a sua volta articolato in due Unità Operative Complesse (UOC) e sette Unità Operativa Semplici Dipartimentali (UOSD), di seguito elencate: UOC Dermatologia clinica, UOC Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea e Centro di Metabolomica, UOSD Dermatologia MST, Ambientale Tropicale e Immigrazione, UOSD Patologia Clinica e Microbiologica, UOSD Porfirie e Malattie Rare, UOSD Radiologia ad indirizzo dermatologico, UOSD Dermatologia Oncologica e Prevenzione, UOSD Chirurgia Plastica a indirizzo dermatologico e rigenerativo, UOSD Dermatopatologia, Laboratorio galenico e Farmacia.

Per ogni Unità Operativa è descritta la relativa attività.

Inoltre, specifica l'Istituto, l'attività è in linea con gli indirizzi e la programmazione regionale e nazionale, ed è rivolta a prestazioni di ricovero e cura di alta qualificazione e alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici aggiornati secondo linee guida nazionali ed internazionali ed ai criteri AGENAS.

L'Istituto fa presente di aver ottenuto la Certificazione di qualità ISO 9001 2015, la certificazione OECS nel 2016.

L'elenco nominativo del personale dipendente, non dipendente e convenzionato, con indicazione della qualifica, della U.O. di aggregazione e del tipo di rapporto di lavoro (tempo indeterminato o determinato o Co.co.co.) è presente nella documentazione.

Per quanto riguarda l'applicazione degli strumenti di governo clinico, si ribadisce quanto già specificato per l'Istituto Regina Elena, poiché l'Istituto Santa Maria e San Gallicano fa capo alla medesima Direzione strategica dell'IFO. In particolare, viene posto l'accento sulle principali procedure assoggettate a controllo di qualità. A tal proposito, si segnala che la Direzione Strategica degli IFO ha disposto la costituzione di una Unità di "Qualità, Accredimento e Rischio Clinico - QuARC" tra le unità di staff alla Direzione Strategica al fine di rafforzare gli interventi già messi in atto e di renderli ancora più capillari nell'intera organizzazione.

Le principali procedure assoggettate a controllo di qualità nell'ambito del risk management sono applicate sia al Regina Elena che al San Gallicano.

## **B. Dati macroeconomici**

Per i dati macroeconomici si rinvia a quanto sopra evidenziato per l'Istituto Regina Elena e l'IFO in generale. Il Bilancio Sezionale della Ricerca evidenzia i seguenti valori:

### **Bilancio Sezionale della Ricerca S. Maria e S. Gallicano**

| <b>CONTO ECONOMICO</b>                            | <b>2016 ISG</b>       | <b>2017 ISG</b>       | <b>2018 ISG</b>       |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>CONTRIBUTI DELLA RICERCA</b>                   |                       |                       |                       |
| <b>Contributi c/esercizio da Ministero Salute</b> | <b>€ 1.989.537,72</b> | <b>€ 1.638.712,66</b> | <b>€ 2.084.819,31</b> |
| per ricerca                                       | € 1.074.518,11        | € 948.849,78          | € 1.056.582,08        |
| 5 per mille                                       | € 538.350,92          | € 575.784,38          | € 509.212,17          |

|  |                       |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Altri (Finalizzata)                                  | € 376.668,69          | € 114.078,50          | € 519.025,06          |
| <b>Contributi c/esercizio da Regione</b>             |                       |                       |                       |
| per ricerca  |                       |                       |                       |
| Altri  |                       |                       |                       |
| <b>Contributi c/esercizio da Provincia e Comuni</b>  |                       |                       |                       |
| per ricerca  |                       |                       |                       |
| Altri  |                       |                       |                       |
| <b>Contributi c/esercizio da altri enti pubblici</b> | <b>€ 168.747,25</b>   | <b>€ 107.168,16</b>   | <b>€ 532.665,51</b>   |
| per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)               | € 168.747,25          | € 107.168,16          | € 532.665,51          |
| Altri  |                       |                       |                       |
| <b>Contributi c/esercizio da privati</b>             | <b>€ 777.963,72</b>   | <b>€ 1.172.554,69</b> | <b>€ 1.119.563,04</b> |
| no profit per ricerca                                | € 586.787,93          | € 528.231,91          | € 573.159,46          |
| profit per ricerca                                   | € 167.231,38          | € 640.033,14          | € 521.105,88          |
| Altri  | € 23.944,41           | € 4.289,64            | € 25.297,70           |
| <b>Contributi c/esercizio da estero</b>              |                       |                       |                       |
| con specifica  |                       |                       |                       |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI RICERCA (A)</b>                 | <b>€ 2.936.248,69</b> | <b>€ 2.918.435,51</b> | <b>€ 3.737.047,86</b> |
| <b>COSTI DIRETTI DELLA RICERCA</b>                   | <b>€ 2.936.248,69</b> | <b>€ 2.918.435,51</b> |                       |
| <b>Acquisti di beni e servizi</b>                    | <b>€ 909.099,61</b>   | <b>€ 332.748,23</b>   | <b>€ 787.197,45</b>   |
| materiale di consumo per attrezzature diagnostiche   |                       |                       |                       |
| materiale di consumo per attrezzature scientifiche   | € 641.246,41          | € 126.969,40          | € 250.713,46          |
| manutenzioni per attrezzature diagnostiche           |                       |                       |                       |
| manutenzioni per attrezzature scientifiche           |                       |                       |                       |
| noleggi per attrezzature diagnostiche                |                       |                       |                       |
| noleggi per attrezzature scientifiche                |                       | € 23.060,30           | € 46.700,22           |
| altro per ricerca                                    | € 1.494,50            | € 11.334,28           | € 27.325,27           |
| altro sanitari                                       | € 43.319,20           | € 15.790,94           | € 79.177,34           |
| altro non sanitari                                   | € 223.039,50          | € 155.593,31          | € 383.281,17          |
| <b>Personale sanitario</b>                           | <b>€ 967.815,15</b>   | <b>€ 968.816,76</b>   | <b>€ 965.494,91</b>   |
| di ruolo dell'ente                                   |                       |                       |                       |
| di ruolo di altro ente                               |                       |                       |                       |

|   |                     |                     |                     |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| a progetto                                      |                     |                     |                     |
| co.co.co.                                       | € 814.448,93        | € 871.775,85        | € 960.633,17        |
| collaborazioni occasionali                      | € 141.366,31        | € 95.767,96         |                     |
| altro borsa di studio                           | € 11.999,91         | € 1.272,95          | € 4.861,74          |
| <b>Personale amministrativo</b>                 | <b>€ 167.755,68</b> | <b>€ 115.180,72</b> | <b>€ 354.891,15</b> |
| co.co.co.                                       | € 157.761,62        | € 107.897,53        | € 334.486,48        |
| collaborazioni occasionali                      | € 9.994,06          | € 7.283,19          | € 20.404,67         |
| <b>Personale tecnico-professionale</b>          | <b>€ 31.072,86</b>  | <b>€ 62.437,89</b>  | <b>€ 138.083,47</b> |
| co.co.co.                                       | € 31.072,86         | € 62.437,89         | € 138.083,47        |
| collaborazioni occasionali                      |                     |                     |                     |
| <b>Godimento di beni di terzi</b>               |                     |                     |                     |
| attrezzature sanitarie e scientifiche           |                     |                     |                     |
| altro (con specifica)                           |                     |                     |                     |
| <b>Ammortamenti dei beni immateriali</b>        |                     |                     |                     |
| con specifica                                   |                     |                     |                     |
| <b>Ammortamento beni materiali</b>              |                     |                     |                     |
| attrezzature diagnostiche                       |                     |                     |                     |
| attrezzature scientifiche                       |                     |                     |                     |
| Altro   |                     |                     |                     |
| <b>Oneri diversi di gestione</b>                | <b>€ 93.602,18</b>  | <b>€ 12.148,16</b>  | <b>€ -</b>          |
| Quote di finanziamenti destinate ad U.O.esterne | € 93.602,18         | € 12.148,16         |                     |
| <b>Accantonamenti da Ministero Salute</b>       | <b>€ 409.088,26</b> | <b>€ 666.881,60</b> | <b>€ 441.674,52</b> |
| per ricerca                                     |                     |                     |                     |
| 5 per mille                                     | € 399.102,37        | € 341.221,90        | € 276.786,14        |
| Altri   | € 9.985,89          | € 325.659,70        | € 164.888,38        |
| <b>Accantonamenti da Regione</b>                |                     |                     |                     |
| per ricerca                                     |                     |                     |                     |
| Altri   |                     |                     |                     |
| <b>Accantonamenti da Provincia e Comuni</b>     |                     |                     |                     |
| per ricerca                                     |                     |                     |                     |
| Altri   |                     |                     |                     |
| <b>Accantonamenti da altri enti pubblici</b>    | <b>€ 38.668,16</b>  | <b>€ 98.151,46</b>  | <b>€ 409.771,58</b> |
| per ricerca (Asl/Ao/IRCCS/Policlinici)          | € 38.668,16         | € 98.151,46         | € 409.771,58        |
| Altri   |                     |                     |                     |
| <b>Accantonamenti da privati</b>                | <b>€ 319.146,79</b> | <b>€ 662.070,69</b> | <b>€ 639.934,78</b> |
| no profit per ricerca                           | € 246.231,91        | € 279.959,46        | € 310.924,30        |
| profit per ricerca                              | € 68.625,24         | € 377.830,23        | € 321.396,15        |
| Altri   | € 4.289,64          | € 4.281,00          | € 7.614,33          |

|   |                       |                       |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Accantonamenti da estero</b>         |                       |                       |                       |
| con specifica                           |                       |                       |                       |
| <b>Variazioni rimanenze</b>             |                       |                       |                       |
| con specifica                           |                       |                       |                       |
| <b>TOTALE COSTI DIRETTI RICERCA (B)</b> | <b>€ 2.936.248,69</b> | <b>€ 2.918.435,51</b> | <b>€ 3.737.047,86</b> |
| <b>RISULTATO FINALE (A-B)</b>           | € -                   | € -                   | € -                   |

Dai suddetti dati relativi al conto economico sezionale per gli anni 2016, 2017 e 2018, risulta che l'ammontare complessivo dei contributi per la ricerca dalle varie fonti corrisponde ai costi diretti, raggiungendo in tale ambito un pareggio di bilancio. Tuttavia, in analogia a quanto segnalato per l'Istituto Regina Elena, non sono menzionati i costi indiretti per le attività di ricerca.

### **C. Attività assistenziale**

Per quanto riguarda l'attività assistenziale, l'Istituto ha evidenziato di aver posto in essere, nel rispetto delle indicazioni nazionali e regionali, una serie di iniziative volte al continuo miglioramento in termini di produttività e di utilizzo delle risorse.

In particolare, l'andamento delle attività sanitarie ha mostrato i seguenti fenomeni:

- Trasferimento di tutta l'attività di ricovero ordinario verso regimi assistenziali più appropriati (regime diurno e ambulatoriale)
- Potenziamento delle attività chirurgiche in DS con incremento dell'appropriatezza.
- Potenziamento delle attività ambulatoriali in termini di appropriatezza
- Potenziamento delle attività di Diagnostica

L'andamento in crescita delle prestazioni ambulatoriali è riconducibile al processo di razionalizzazione delle attività sia in termini gestionali -organizzativi che clinico-assistenziali, attraverso la riduzione del tasso di ospedalizzazione, fermo restando la garanzia dei LEA.

Il totale dei ricoveri (ordinario, day hospital e day surgery) ammonta a 1611 nel 2016, a 1443 nel 2017 ed a 1592 nel 2018. La massima parte dei ricoveri, con una percentuale superiore al 90%, si riferisce alla patologia relativa alla richiesta di conferma.

La degenza media è stata pari 2,56 per l'anno 2016, 2,82 per l'anno 2017 e 2,09 per l'anno 2018.

L'indice di case mix è pari a 1,11 per l'anno 2016, 1,10 per l'anno 2017 ed a 1,12 per l'anno 2018.

L'Istituto ha predisposto un elenco dei DRG più frequenti da valutare in coerenza con la disciplina di dermatologia e la loro numerosità relativamente al periodo 2016-2018. In particolare, si nota che i DRG più frequenti sono costituiti dalle attività di trapianti di pelle.

Nella documentazione è presente la percentuale dei pazienti provenienti da altre Regioni.

Sono presenti nella documentazione l'elenco delle apparecchiature di assistenza significative o innovative acquisite, l'elenco dei percorsi assistenziali che sono operativi all'interno della struttura o che sono rivolti ad altre strutture ospedaliere o servizi territoriali, l'elenco delle procedure per la prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere, l'elenco dei progetti formativi interni. Sono, infine, state evidenziate le procedure diagnostiche e chirurgiche più significative e innovative.

L'Istituto ha evidenziato i trials clinici attivati nel periodo 2016-2018.

E' operativo un Registro di malattia "Sorveglianza Nazionale delle malattie sessualmente trasmesse"; sono presenti alcune Banche di materiale biologico.

L'Istituto è Centro di Riferimento Regionale per diverse malattie rare in ambito dermatologico.



#### **D. Attività di ricerca**

In accordo con la programmazione sanitaria nazionale, l'attività di ricerca dell'Istituto San Gallicano, si rileva nella documentazione, integra sinergicamente l'attività assistenziale con la ricerca clinica e traslazionale, definendo un approccio integrato e multidisciplinare per la gestione del paziente.

Le macro-aree sperimentali incentrate sulla dermatologia sono:

- Basi molecolari e cellulari per la ricerca traslazionale in dermatologia
- Approcci innovativi nelle classificazioni diagnostiche e prognostiche del paziente dermatologico
- Terapie innovative in ambito dermatologico
- Prevenzione e qualità di vita.

Diverse linee di ricerca sono condotte grazie ad una stretta interazione tra i dermatologi clinici ed il personale della ricerca in ambito di neoplasie cutanee (NMSC e melanomi), dermatiti infiammatorie e autoimmuni (psoriasi, acne, vitiligine, dermatiti allergiche, dermatiti professionali e ambientali), malattie sessualmente trasmesse, dermatosi HIV correlate, porfirie ed emocromatosi. Parte dell'attività di ricerca è rivolta allo sviluppo di terapie vaccinali (HIV E HPV) e all'erogazione di prestazioni di alta qualificazione quali la rigenerazione tissutale (ulcere, malattie dermatologiche degenerative, esiti di radioterapie, ecc.) e la terapia cellulare della vitiligine con trapianto autologo di melanociti.

L'attività di ricerca è svolta in coerenza con la disciplina di riconoscimento e secondo le 4 linee programmatiche di ricerca corrente indicate dal Ministero della Salute per il triennio 2018-2020.

La Ricerca Corrente è articolata attualmente sulle seguenti quattro linee:

Linea 1. Studi preclinici

Linea 2. Meccanismi patogenetici e biomarcatori

Linea 3. Sperimentazione clinica

Linea 4. Dermatologia clinica e impatto sul SSN/SSR, implementazione di Reti di patologia e attività di formazione.

Per ogni linea di ricerca sono stati evidenziati i Responsabili, gli obiettivi, gli indicatori e i risultati ottenuti nel 2018.

Nella documentazione è presente l'elenco dei progetti di ricerca finalizzata assegnati nel triennio 2016-2018.

La Commissione rileva una produzione scientifica coerente con la disciplina di riconoscimento. L'I.F. normalizzato è stato pari a 262,80 nel 2016, a 273,80 nel 2017 ed a 233,08 nel 2018; l'I.F. per ricercatore è stato di 4,19 per l'anno 2016, 4,34 per l'anno 2017 e 3,24 per l'anno 2018.

L'Istituto ha evidenziato le apparecchiature di ricerca significative o innovative acquisite, i prodotti della ricerca traslazionale più significativi i progetti di ricerca finanziati, i laboratori e il personale dedicato alla ricerca, i 50 articoli scientifici più significativi del triennio di riferimento, i progetti formativi interni finalizzati alla ricerca.

L'Istituto fa presente di avere rapporti di collaborazione con altre strutture di ricerca internazionali.

La tabella seguente evidenzia i contributi per l'attività di ricerca:

|   | <b>Anno 2016</b>    | <b>Anno 2017</b>    | <b>Anno 2018</b>    |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Contributi pubblici italiani</b>                   | 1.309.541,55        | 2.656.047,79        | 2.288.273,35        |
| <b>Contributi pubblici europei</b>                    | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| <b>Contributi pubblici extra europei (NIH ecc...)</b> | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI PUBBLICI</b>                     | <b>1.309.541,55</b> | <b>2.656.047,79</b> | <b>2.288.273,35</b> |
| <b>Contributi privati italiani</b>                    | 128.380,00          | 593.550,00          | 12.250,00           |
| <b>Contributi privati europei</b>                     | 73.454,82           | 929.852,40          | 212.337,00          |
| <b>Contributi privati extra europei (NIH ecc...)</b>  | 50.000,00           | 0,00                |                     |
| <b>TOTALE CONTRIBUTI PRIVATI</b>                      | <b>251.834,82</b>   | <b>1.523.402,40</b> | <b>224.587,00</b>   |
| <b>Donazioni</b>                                      | 2.750,00            | 20.000,00           | 0,00                |
| <b>Brevetti</b>                                       | 0,00                | 0,00                | 0,00                |
| <b>Altri contributi (specificare)</b>                 | 0,00                | 0,00                | 0,00                |

## **2. SEDUTA PLENARIA**

Alle ore 9:15 ha inizio la Seduta Plenaria che ha visto altresì la partecipazione di rappresentanti del Consiglio di Indirizzo e Verifica oltre che dei responsabili delle UU.OO. delle strutture che compongono gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri.

Il dott. Francesco Ripa di Meana, Direttore Generale degli IFO, nel porgere il benvenuto alla Commissione ministeriale e dopo aver illustrato le iniziative adottate per adempiere alle prescrizioni della precedente Commissione di valutazione, ha rappresentato la peculiarità degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri – IFO – che costituiscono un ente di diritto pubblico a cui fanno capo le due realtà di rilievo territoriale e nazionale: l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e l'Istituto Dermatologico San Gallicano (ISG).

I due Istituti, aventi una propria autonomia, hanno un'unica gestione aziendale.

Il Direttore Generale ha quindi rappresentato la mission dell'Istituto Regina Elena e dell'Istituto San Gallicano, impegnati nell'assistenza, nella ricerca biomedica e della formazione rispettivamente nel settore dell'oncologia e della dermatologia; la planimetria dell'Istituto con l'indicazione delle diverse aree degli ambulatori, della degenza, della chirurgia, degli uffici tecnico amministrativi, del centro congressi e dei laboratori di ricerca.

E' stata quindi illustrata la macrostruttura aziendale risultante dall'adozione dell'atto aziendale avvenuta nel corso del 2019, le principali strutture dedite alla governance e alla direzione strategica, le unità operative in posizione di staff alla direzione strategica, le piattaforme diagnostiche, l'organizzazione dipartimentale; ha fornito, in relazione all'anno 2018, alcuni dati sanitari relativi al totale dei ricoveri (n.10.656) e delle prestazioni ambulatoriali (n. 1.275.272 per circa 260.000 pazienti).

Il Direttore Generale ha presentato il Piano Strategico 2018 -2020, alcuni importanti risultati conseguiti nel triennio 2017-2019 quali l'uscita dal Piano di rientro, l'avvio di progetti ed attività strategiche, il perseguimento di progetti avviati nel 2018 e l'integrazione con la ricerca. Ha presentato alcuni dati relativi all'incremento dell'attività chirurgica e alla crescita della complessità dei ricoveri chirurgici ordinari, l'incremento degli interventi in chirurgia robotica nel triennio 2016-2018, il volume dei trattamenti chemioterapici, le nuove indagini diagnostiche (ecobroncoscopia, ecoendoscopia, microscopia confocale in vivo, tomografia ottica a coerenza, biopsia liquida, radiomica), la certificazione di qualità ISO9001 conseguita nel corso del 2018 e le iniziative adottate nell'ambito della umanizzazione delle cure.

A conclusione del suo intervento, il Direttore Generale ha evidenziato come nel triennio 2016-2018 si sia registrato un consistente aumento del valore della produzione pari al 19% a fronte di costi che

sono aumentati nell'ordine del 5%, risultato reso possibile a seguito della adozione delle misure finalizzate al raggiungimento dell'equilibrio economico-finanziario e patrimoniale. La Regione Lazio, infine, ha evidenziato il Direttore Generale, con DCA n.320 del 31 luglio 2019, ha assegnato agli IFO contributi per la copertura delle perdite maturate al 31 dicembre 2017.

Il Prof. Gennaro Ciliberto, Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena -IRE, ha iniziato la sua esposizione con una breve presentazione dell'Istituto, organizzato in due Dipartimenti: Clinica e Ricerca Oncologica, Ricerca e Tecnologie Avanzate.

Il Regina Elena, ha sottolineato il Direttore Scientifico, è tra i pochi centri europei ad aver conseguito la certificazione internazionale OECl per la presenza nella stessa struttura di attività di assistenza, di ricerca, fortemente traslazionale, e di formazione (Comprehensive Cancer Center).

Ha, quindi, presentato le seguenti cinque linee di ricerca presso l'Istituto in conformità al Piano triennale della ricerca 2018-2020 approvato dal Ministero della salute:

- 1) Prevenzione e diagnosi precoce del cancro;
- 2) Immunoterapia del cancro;
- 3) Medicina personalizzata in oncologia;
- 4) Nuovi approcci e tecnologie per la terapia integrata dei tumori;
- 5) Qualità della vita dei pazienti oncologici.

Ha poi fornito i dati relativi alla produzione scientifica che hanno registrato un I.F. pari a 1413 nel 2018 con 306 pubblicazioni, a 1416 nel 2017 con 297 pubblicazioni ed a 1321 nel 2016 con 292 pubblicazioni.

Il Direttore scientifico ha evidenziato l'attivazione del Clinical Trial Center, una modalità organizzativa che centralizza e unifica il coordinamento ed il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche, con la finalità di fornire servizi di carattere gestionale ai ricercatori, promuovendo anche la collaborazione tra di loro; ha fornito i dati relativi ai trials clinici attivi nel 2018, ai grant conseguiti, al totale dei finanziamenti per la ricerca (oltre 10 milioni di euro nel 2018), alle collaborazioni internazionali, agli investimenti tecnologici.

L'Istituto partecipa alle Rete oncologica di Alleanza contro il Cancro, alla Rete Apparato Muscolo Scheletrico, alla Rete Italiana Neuroscienze e contribuisce attivamente ai progetti di tutti i gruppi di lavoro di Alleanza contro il Cancro.

Il piano strategico per la ricerca, ha sottolineato il Direttore Scientifico, si basa sulla presa in carico traslazionale del paziente oncologico. E' stata quindi rappresentata l'attività delle biobanche (raccolta di tessuti e liquidi) presso l'Istituto, l'attività di bioinformatica, l'attività di biopsia liquida ed, infine, la costituzione del Molecular Tumor Board, un gruppo interdisciplinare che discute i risultati della caratterizzazione molecolare per NGS di casi selezionati ed esprime raccomandazioni per trattamenti che associano terapie bersaglio o immunoterapie specifiche a mutazioni azionabili identificate a livello molecolare

Al termine del suo intervento, il prof. Ciliberto ha evidenziato i gruppi traslazionali costituiti relativamente alla genomica e RNA non codificanti, al melanoma (insieme all'Istituto San Gallicano), all'immunoterapia del cancro, ai tumori rari ed ai tumori cerebrali.

Ha preso, di seguito, la parola il Prof. Aldo Morrone, Direttore scientifico dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano.

Il Prof. Morrone ha illustrato in primo luogo l'origine storica dell'Istituto, nato per distacco dagli Ospedali Riuniti di Roma nel 1926 con la denominazione di Regio Istituto Fisioterapico Ospitaliero S. Maria e S. Gallicano.

Attualmente l'Istituto è organizzato in un unico dipartimento di clinica e ricerca dermatologica, costituito dall'unità operativa complessa di dermatologia clinica e dall'unità operativa complessa laboratorio di fisiopatologia cutanea e CIRIM, oltre che da diverse unità operative semplici dipartimentali.

Dopo aver illustrato la modalità di gestione clinico-scientifica del paziente, il Prof. Morrone ha evidenziato alcuni dati sanitari dell'Istituto, quali le prestazioni ambulatoriali (301.971 nel 2016,

274.440 nel 2017 e 289.284 nel 2018), il totale dei ricoveri (ordinario, day hospital e day surgery), che ammontano a 1611 nel 2016, a 1443 nel 2017 ed a 1592 nel 2018; l'indice di case mix, i DRG più frequenti.

L'Istituto, fa rilevare il Direttore scientifico, è centro di riferimento per diverse malattie rare, ha attivato diversi percorsi assistenziali e diversi trial clinici.

Vengono, poi, forniti i dati sulla produzione scientifica (n. pubblicazioni e I.F.), sui finanziamenti per l'attività di ricerca e sulla dotazione di attrezzature più rilevanti.

Il Prof. Morrone ha rappresentato quelli che sono i progetti di ricerca clinico-assistenziali, le linee di ricerca, i prodotti della ricerca clinica, le collaborazioni strutturali con l'Istituto Regina Elena, tra i quali il progetto Melanoma 4P, ed, infine, le attuali collaborazioni internazionali.

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

Al termine della Seduta Plenaria, la Commissione, nelle persone della Prof.ssa Ponzetto, del Prof. Saba e del Dott. Kob, ha iniziato la visita alle strutture cliniche e di ricerca dell'Istituto Regina Elena; mentre il Prof. Pellacani e il Prof. Rongioletti hanno visitato le strutture dell'Istituto Santa Maria e San Gallicano.

Il Dott. Kob, al termine della visita alle strutture cliniche del Regina Elena, ha visitato anche le strutture cliniche dell'Istituto San Gallicano.

#### **3.1 Site visit reparti clinici e laboratori di ricerca Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**

La visita ha avuto inizio dal Blocco Operatorio.

La **dott.ssa Ester Forastiere, Direttore UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva, Terapia del dolore**, ha esposto quanto segue.

Nell'ultimo Atto Aziendale, l'Area chirurgica è stata suddivisa per intensità di cura: Day Surgery bassa intensità, Week Surgery interdisciplinare media intensità e aree di degenza ad alta intensità, di cui fa parte il centro di Rianimazione e la Piastra operatoria.

Al Blocco Operatorio, costituito da nove sale operatorie, di cui una robotica, accedono 11 Divisioni chirurgiche gestite in maniera unitaria., non avendo Blocchi operatori separati per livelli di intensità.

La Day Surgery occupa 2 sale al giorno 8-14 dal lunedì al venerdì.

Gli interventi chirurgici definiti a media intensità che verranno ricoverati nel Reparto Week dalle seguenti divisioni chirurgiche: ginecologia, urologia, ORL chirurgia plastica rigenerativa, chirurgia plastica ricostruttiva, senologia, vengono effettuati possibilmente nei primi tre giorni della settimana.

Gli interventi chirurgici complessi. vengono effettuati dal lunedì al venerdì.

Non avendo pronto soccorso le urgenze chirurgiche sono quelle dei pazienti interni.

Riguardo all'organizzazione dell'attività chirurgica, esiste una griglia in cui vengono identificati spazi fissi per ogni chirurgia e spazi flessibili che verranno assegnati a seconda delle esigenze correlate alla lista di attesa e ai criteri di priorità oncologica di ciascuna Divisione chirurgica.

Il Progetto Ministeriale Riorganizzazione dell'attività chirurgica per setting assistenziali e complessità di cura, che ha identificato il Regina Elena nel Lazio come ospedale Pilota, per sviluppare un percorso di miglioramento, da circa un anno, sottopone l'Istituto ad un programma di formazione che è l'occasione per introdurre nella pratica corrente l'uso di strumenti utili a monitorare il percorso del paziente.

L'applicativo informatico Ormaweb-Dedalus, consente di estrapolare dati utili a tracciare le attività svolte nel blocco operatorio.

La **Dott.ssa Elisa Marchesini**, ha illustrato l'attività della **UOC Farmacia**.

La Farmacia Satellite di Blocco Operatorio rappresenta un elemento operativo innovativo nella gestione del Blocco Operatorio (BO) IRE/ISG, finalizzata al contributo, per quanto di competenza, al perseguimento di elevati livelli di performance, di efficienza e sicurezza dei processi operatori, con particolare riferimento ai dispositivi e presidi utilizzati per gli interventi. L'organizzazione di un sistema così complesso è stato affrontato da un pool multidisciplinare, nel quale risulta di centrale importanza la figura del Farmacista, competente nella gestione e nel corretto utilizzo dei dispositivi medici e del materiale protesico. La Farmacia Satellite di Blocco Operatorio, come parte in sistema operativo integrato, contribuisce alla ottimizzazione nell'utilizzo di materiali ad alto costo, ed alla riduzione dei rischi grazie alla attività di tracciatura dei dispositivi medici/protesi ed alla gestione dei "kit allestiti per specifico intervento".

Attività svolte:

1. Allestimento giornaliero dei kit procedurali specifici per intervento da lista operatoria;
2. Revisione periodica dei kit sulla base delle esigenze segnalate dai chirurghi/infermieri e della sostituzione dei prodotti derivanti da nuove aggiudicazioni di gara;
3. Gestione del materiale protesico ad alto costo in conto deposito/visione: scadenze, inventari, verifica parametri di sottoscorta contestualizzati al reale utilizzo nell'ottica di avere sempre un quantitativo adeguato e non eccessivo delle scorte dei prodotti;
4. Supporto per la formulazione di richieste di campioni gratuiti di Dispositivi Medici e materiale di nuova introduzione e attività collegate alla farmaco- e dispositivo-vigilanza;
5. Supporto alle attività di scarico in sala dei materiali extra kit utilizzati e relativi controlli periodici;
6. Controllo sugli scarichi del materiale protesico impiantabile, riconciliazione con i DdT di consegna e predisposizione degli ordini a copertura;
7. Controllo delle richieste di approvvigionamento e monitoraggio dei consumi;
8. Stesura nuovi capitolati di gara in collaborazione con i clinici di riferimento, verifica e definizione fabbisogni;
9. Standardizzazione delle procedure ed audit per la verifica di adesione;
10. Adempimenti LEA Flusso DM.

La Farmacia satellite di BO opera con un farmacista dedicato e due infermieri: in linea con la programmazione e le tempistiche previste nel regolamento di BO, consegna i "kit procedurali per intervento", allestiti il giorno prima, agli infermieri di sala ogni mattina in orario di apertura ed è disponibile ad effettuare, in corso di seduta operatoria e su richiesta del chirurgo, eventuali correzioni ed integrazioni ai presidi forniti con i kit. Le operazioni di recupero presidi non utilizzati e verifica scarico o storno dal programma informatizzato di sala operatoria, Ormaweb, si effettuano il giorno successivo all'intervento.

Gli obiettivi principali della Farmacia satellite sono legati alla progettazione, implementazione e sviluppo delle innovazioni legate alle attività di standardizzazione nell'uso dei dispositivi medici e dei presidi, alla progettazione di sistemi flessibili in grado di rispondere sia a peculiari esigenze cliniche assistenziali che all'attività di ricerca peculiare di questi Istituti, e alla esigenza di una sempre più accurata tracciatura dell'uso dei DM e del protesico. Obiettivi legati alla sostenibilità si perseguono attraverso azioni di razionalizzazione dei consumi e delle scorte di magazzino, definizione e revisione continua dei fabbisogni, programmazione puntuale dell'attività chirurgica e dei costi ad essa correlati.

**Il Dott. Gian Luca Grazi, Direttore dell'UOC Chirurgia Epato Bilio Pancreatica**, ha illustrato quanto segue.

L'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Epato Bilio Pancreatica è attiva in Istituto dal giugno 2010. Si occupa dell'esecuzione di terapie prevalentemente chirurgiche per pazienti portatori di neoplasie del fegato, delle vie biliari e del pancreas. Esegue sostanzialmente tutti gli interventi di chirurgia

epatica minore e maggiore, includendo la tecnica ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). Inoltre, è uno dei pochi centri italiani che esegue resezioni epatiche robotiche, oltre che laparoscopiche. E' uno dei quattro centri nel Lazio ad eseguire stabilmente più di 50 epatectomie all'anno. Prende a numerosi registri italiani ed internazionali sulla chirurgia del fegato, in aperto e con approccio mini-invasivo. Esegue anche una consistente attività di chirurgia oncologica coloretale, sia con tecnica laparoscopica pura, che con tecnica robotica. L'attività del reparto ha consentito di importare tecniche di innovazione, come la TaTME (Transanal Total Mesorectal Excision).

Il reparto svolge una costante attività di ricerca, che ha consentito di prendere parte al prestigioso progetto dell'NIH di Bethesda, USA "Cancer Genome Atlas Research Network", partecipando alla relativa produzione scientifica.

**Il Dott. Giuseppe Simone, Direttore UOC di Urologia Oncologica**, ha esposto quanto segue.

La UOC di Urologia Oncologica ha descritto e standardizzato le più complesse procedure robotiche nel campo della oncologia urologica nell'ultimo decennio. Tra queste, la cistectomia robotica con ricostruzione intracorporea, la nefrectomia con trombectomia cavale, la nefrectomia parziale senza clampaggio, l'adrenalectomia parziale. Anche nel campo della chirurgia ricostruttiva ha descritto e standardizzato interventi innovativi e complessi come la ureterocistostomia robotica e la prostatectomia semplice con risparmio dell'uretra e della funzione eiaculatoria. Nell'anno in corso ha prodotto più di 100 punti di Impact Factor, ha dato inizio a 3 nuovi studi clinici, ha in corso uno studio clinico randomizzato che ha raggiunto il 60% del campione, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.

**Il Dott. Raul Pellini, Direttore dell'UOC Otorinolaringoiatria**, ha esposto quanto segue.

La struttura di Otorinolaringoiatria dell'Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" si propone di accogliere, comprendere ed affrontare le necessità di salute dei pazienti affetti da neoplasie sospette o accertate del distretto testa e collo. Uno dei punti di forza della U.O.C. è l'approccio multidisciplinare, integrato e personalizzato che ha come obiettivo quello di inquadrare e trattare le patologie a carico dei seguenti distretti: cavo orale, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, laringe, naso e seni paranasali, ghiandole salivari maggiori e minori, tiroide, paratiroidi, cute del viso e del collo, orecchio.

Settimanalmente si svolge un consulto multidisciplinare DMT (Disease Management Team) nel corso del quale gli specialisti delle varie discipline interessate, si confrontano elaborando la migliore strategia diagnostico terapeutica per ciascun paziente.

La UOC Orl è una struttura moderna, specializzata in chirurgia mininvasiva, ricostruttiva e robotica, che offre al paziente un trattamento efficace, riducendo al minimo gli effetti collaterali e garantendo a ciascuno la migliore qualità di vita possibile, sia in termini funzionali che estetici.

L'intera equipe ha una marcata vocazione scientifica e di ricerca, documentata dalla consistente e continua produzione di letteratura medica a livello internazionale, che si riflette sull'impiego clinico di approcci diagnostici e terapeutici all'avanguardia. Grazie all'impiego routinario della chirurgia robotica, del LASER e di tecnologia 3D è possibile trattare, con un approccio mininvasivo, un sempre maggior numero di patologie, in particolare le patologie neoplastiche emergenti come quelle sostenute dal virus HPV.

La U.O.C. effettua circa 800 interventi chirurgici per anno, nella maggior parte dei casi per patologia oncologica maggiore.

Le procedure chirurgiche con tecnica robotica sono circa 20 per anno

Nel corso dell'anno 2019 i medici afferenti alla divisione hanno preso parte alla stesura di circa 20 lavori scientifici su riviste nazionali ed internazionali, nonché un libro atlante dal titolo "Free flap in Head and Neck Reconstruction" Editors R. Pellini-G Molteni.

Nel corso dell'anno 2019 hanno frequentato la U.O.C. ORL, per un periodo di almeno 6 mesi, 8 medici in formazione specialistica provenienti dalle Università di Napoli "Federico II"; Ferrara;

Padova; Insubria; Roma “La Sapienza; e Berlino “Charitè”.

**Il Dott. Francesco Facciolo, Direttore UOC Chirurgia Toracica**, ha illustrato l'attività svolta.

L'obiettivo fondamentale della UOC di Chirurgia Toracica dell'Istituto Nazionale Tumori Regina è il management delle neoplasie toraciche dalla diagnosi alla cura, in un contesto di innovazione e ricerca scientifica.

Parte integrante del percorso di diagnosi e cura delle Neoplasie toraciche attivo presso la UOC è l'impiego ormai routinario delle tecniche endoscopiche ecoguidate - EUS (Ecoendoscopia transesofagea) ed EBUS (Ecobroncoscopia) - utilizzate in combinazione e finalizzate alla biopsia di strutture linfonodali ilomediastiniche e/o di lesioni mediastiniche, polmonari e (per quanto riguarda l'EUS) surrenaliche sinistre; il materiale biologico ottenuto mediante queste tecniche consente la caratterizzazione citologica, istologica e genomico-molecolare delle Neoplasie. L'impiego di tali tecniche ha permesso di ridurre le procedure chirurgiche mirate alla tipizzazione/stadiazione di malattia e, conseguentemente, di abbattere sensibilmente (all'incirca di 30 giorni) i tempi di attesa per l'accesso alle terapie dei pazienti con Neoplasie avanzate. L'attività operatoria della UOC verte sull'utilizzo di tecniche minimamente invasive oramai standardizzate nella pratica clinica: VideoToracoScopia Uniportale e Chirurgia Robotica vengono impiegate in circa l'80% dei casi.

La crescita più rapida e consistente ha riguardato l'impiego del Robot: ad oggi, a distanza di 3 anni e mezzo dall'introduzione della metodica, circa il 45% degli interventi presso la UOC viene eseguito con tecnica robotica.

La UOC di chirurgia toracica riconosce storicamente la vocazione al trattamento delle Neoplasie polmonari localmente avanzate: in tale contesto è consolidata la collaborazione multidisciplinare con le Specialità Oncologiche e Radioterapiche. Rilevante, in particolare, l'esperienza nella chirurgia con intento radicale di neoplasie primitive polmonari dopo trattamento Chemio-Radioterapico concomitante in regime di induzione e della chirurgia del Mesotelioma Pleurico nel contesto dello schema di trattamento “trimodale”.

La site visit è proseguita poi presso le **strutture radiologiche**.

**Il Dott. Giuseppe Sanguineti, Direttore UOC Radioterapia**, ha illustrato l'attività svolta.

#### **CK e terapia stereotassica**

La UOC di Radioterapia dell'Istituto tratta circa 1500 nuovi pazienti all'anno, la maggior parte dei quali (>80%) con tecniche ad intensità modulata di dose (IMRT/VMAT). Dall'estate del 2017 si è inoltre dotata di un sistema CyberKnife di ultima generazione. Sono stati trattati ad oggi 350 pazienti con CK.

La radioterapia stereotassica utilizza una elevata precisione nell'erogare dosi di radiazioni per frazione  $\geq 8$  Gy, il cui vantaggio consiste in una migliore logistica (per la riduzione della durata del trattamento), e in una più elevata dose biologica equivalente che consente di ottenere effetti cd 'ablativi' indipendentemente dalla radioresponsività del tumore.

Presso la UOC di Radioterapia dell'IRE sono in corso vari studi clinici prospettici che studiano gli effetti clinici della radioterapia stereotassica in diverse setting clinici, ovvero:

- Trattamento del tumore cT1 della glottide in 3 frazioni (12 Gy x 3)(ENDPOINT: controllo di malattia);
- Trattamento del tumore della prostata a rischio basso o intermedio favorevole con 3 frazioni (13.3 Gy x 3)(ENDPOINT: controllo biochimico di malattia)
- Trattamento di metastasi cerebrali multiple (4+) con radioterapia stereotassica (ENDPOINTS: controllo di malattia e QoL).

**Il Dott. Antonello Vidiri, Direttore UOC Radiologia**, ha spiegato lo studio Correlazione tra biomarkers di imaging e dati istopatologici, di immunoistochimica e di digital pathology per

caratterizzazione tissutale e predizione della risposta.

In questi anni si è lavorato sulla integrazione dell'imaging morfologico con quello non morfologico quale diffusione, perfusione e spettroscopia, implementando tecniche nuove sia di diffusione, quali quelle multib come l'Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) e la Kurtosis, che tecniche di perfusione come la Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) e la Dynamic Contrast Enhanced (DCE), individuando una serie di indicatori (ADC – D- f -K- nIAUGC – Bv -BF- Ktrans – Ve -Kep) che possono essere utilizzati come biomarcatori di imaging riguardo a cellularità, stroma, infiltrato linfocitario e neovascolarizzazione

Attualmente si stanno correlando tali dati ottenuti con imaging, in particolare per quello non-morfologico, con i dati istopatologici, di immunoistochimica e di digital pathology nell'ottica di ottenere e validare un panel di biomarcatori di imaging, utile sia nella caratterizzazione delle lesioni che nell'individuare elementi prognostici per distinguere pazienti potenzialmente responder non-responder, in particolare ai trattamenti conservativi radio e chemioterapici.

La mole di dati che possono essere ottenuti sia con imaging morfologico che non-morfologico potrà essere utilizzata per studi di radiomica.

In particolare, l'attenzione è stata rivolta a neoplasie del testa-collo, con studi sia di correlazione imaging-istologici nei pazienti operati che con studi pre ed intrattamento per quelli sottoposti a chemio-radioterapia.

Studi di correlazione sono stati avviati in ambito encefalico tra dati di imaging e dati molecolari e genetici in particolare stiamo cercando la correlazione con *IDH1/2*-mutant, MGMT promoter 1p/19q co-deleted nei tumori della serie gliale.

In pazienti sottoposti a trattamenti di cyber-knife si stanno valutando con studio di perfusione il grado di vascolarizzazione delle lesioni da utilizzare come elemento prognostico; con studi del tensore di diffusione vengono invece ricostruiti i fasci di fibre di sostanza bianca per valutarne il coinvolgimento nel trattamento radioterapico ed eventuali associazioni tra la dose ricevuta ed il danno neurologico post-trattamento.

L'approccio multiparametrico è stato esteso alle neoplasie della prostata, in particolare utilizzando la Dynamic Contrast Enhanced (DCE) per la valutazione delle recidive locali dopo prostatectomia sia nella diagnosi sia nelle modificazioni indotte dalla radioterapia (normo e ipofrazionata) mediante analisi di tipo quantitativo e semiquantitativo (curve intensità-tempo, curve di wash-in, wash-out, mappe di perfusione, k-trans...). E' stato inoltre condotto uno studio multicentrico sulla validazione di un sistema di diagnosi computer assistita (CAD) assumendo come reference standard la fusion-biopsy. Infine, è in corso un lavoro di confronto tra RM-mp e PET-64Cu nella diagnosi delle recidive prostatiche dopo prostatectomia radicale.

La commissione ha, quindi, visitato le **strutture di medicina oncologica**.

**La Dott.ssa Patrizia Vici, Direttore UOC Oncologia Medica 2**, ha illustrato l'attività svolta.

La struttura si avvale di personale medico e contrattisti/borsisti con ambiti di competenze differenti, sia cliniche che di ricerca, suddivisi in *gruppi di lavoro per patologia o gruppi di patologie*.

Ha collaborazioni con oltre 45 centri oncologici italiani e collaborazioni con il Dipartimento Sperimentale IFO, in particolare:

- UOSD SAFU
- Unità di Oncogenomica ed Epigenetica
- Unità Network Cellulari e Bersagli Terapeutici Molecolari

Ha presentato, inoltre, i seguenti dati:

Attività scientifica:

- Pubblicazioni su riviste con I.F. → anno 2017: 24 articoli, IF=95.371, anno 2018: 21 articoli, IF=102.526, anno 2019: 24 articoli, IF=89.65 (genn/sett)

-



- Totale pazienti arruolati in studi clinici (interventistici ed osservazionali) dal 2015: 2.712, di cui 2.054 arruolati in ambito di studi clinici coordinati dalla OM2
- Partecipazione a studi clinici: adesione a 69 studi clinici totali → 21 osservazionali; 10 interventistici sponsorizzati; 19 interventistici no-profit; OM2 promotore/c. coordinatore: 19

#### Peculiari:

- «Studio di fase 1 con aumento progressivo della dose e ampliamento delle coorti, per la valutazione di TSR-042, un anticorpo monoclonale anti-PD-1, in pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato», PI: Patrizia Vici  
Adesione a 2 progetti di ricerca ACC:
  - Genomic test aiming to identify actionable mutations in Hormone Receptor (HR) negative/Her2 positive or triple negative (TN) breast cancer resistant to neoadjuvant therapy: Feasibility and improvement. *PI: Patrizia Vici*
  - Validation of the Alliance Against Cancer lung panel in patients with Non Small Cell Lung Cancer. *PI: Silvia Carpano*
- 2 progetti vincitori di finanziamento nell'ambito della Ricerca Finalizzata Ministeriale:
  - Prospective validation of a DNA damage repair-Hippo pathway signature in patients with advanced gastric cancer. GR-2016-02362025, PI: Marcello Maugeri-Saccà
  - Exploring optimal sequence treatment in HER2+ pertuzumab pretreated advanced breast cancer patients. The STEP trial. GR-2018-12367431, *PI: Laura Pizzuti*
- Partecipazione come unità operativa a 2 progetti di ricerca vincitori di finanziamento AIRC focalizzati sul tumore della mammella

La ricerca spontanea è focalizzata principalmente sul carcinoma mammario nell'ambito dei differenti setting e dei differenti sottotipi molecolari:

1. Setting Neoadiuvante: In questo setting si stanno conducendo differenti studi volti ad esplorare il ruolo predittivo/prognostico del pathway di HIPPO e del DNA damage in pazienti trattate per carcinoma della mammella triplo-negativo (Studio Neocarbo) e HER2-positivo con recettori ormonali positivi (Studio Triskele)
2. Setting Adiuvante: In questo setting sono in corso differenti studi volti ad:
  - a. Esplorare il ruolo predittivo/prognostico del pathway di HIPPO e del DNA damage in pazienti trattate per carcinoma della mammella con linfonodi metastatici (Studio Phobos)
  - b. Esplorare il ruolo predittivo/prognostico dei livelli circolanti degli attivatori della coagulazione in pazienti trattate nel setting adiuvante per carcinoma della mammella (Studio Arias)
3. Setting Metastatico: In questo setting sono in corso differenti studi volti a:
  - a. Valutare attraverso uno studio multicentrico prospettico osservazionale biomarcatori circolanti (miRNA e ctDNA) e/o tissutali (miRNA e WES) predittivi di outcome in pazienti con carcinoma della mammella ormonopositivo metastatico con indicazione ad effettuare terapia con inibitori delle cicline ed ormonoterapia (Studio INDACO). Lo studio è condotto in collaborazione con la UOSD di Oncogenomica ed Epigenetica e alla UOSD SAFU dell'Istituto. I risultati preliminari di questo studio hanno generato dati utili alla presentazione di un progetto nell'ambito del bando della Ricerca Ministeriale Finalizzata 2019 (META Trial);
  - b. Valutare l'efficacia di T-DM1 in pazienti con tumore della mammella HER2 positivo pretrattate con pertuzumab. I risultati preliminari, condotti su 555 pazienti provenienti da diversi centri oncologici italiani, indicano che il pretrattamento con pertuzumab sembra influenzare negativamente la

sopravvivenza mediana (mOS) e la sopravvivenza mediana libera da progressione alla seconda linea di trattamento (mPFS2), come di seguito riportato: Prima linea Pertuzumab+Trastuzumab+Taxano e T-DM1 come seconda linea: mPFS2 di 6 mesi e mOS di 52 mesi. Altre prime linee senza pertuzumab e T-DM1 come seconda linea: mPFS2= 10 mesi e mOS di 74 mesi. Abbiamo condotto inoltre studi su 2 differenti linee cellulari HER2 positive, che confermano la ridotta efficacia del T-DM1 nelle cellule precedentemente trattate con trastuzumab/pertuzumab, rispetto a quelle pretrattate con solo trastuzumab. Inoltre, l'espressione del recettore HER2 risulta marcatamente ridotta nelle cellule resistenti a trastuzumab+pertuzumab. L'analisi immunohistochimica condotta su biopsie effettuate in 4 pazienti prima e dopo il trattamento con trastuzumab/pertuzumab/taxano conferma la marcata riduzione dell'espressione del recettore HER2 dopo il trattamento rispetto al basale. Nel dettaglio, le cellule trattate con trastuzumab/pertuzumab perdono il recettore HER2 di membrana, che mostra localizzazione citoplasmatica. L'analisi Western Blot conferma la marcata traslocazione del recettore di HER2 nel nucleo nelle cellule trattate con il doppio blocco in entrambe le linee cellulari, ed il recettore nucleare appare fosforilato, suggerendo quindi un'attività trascrizionale. Sono in corso ulteriori analisi. La collaborazione è principalmente con la UOSD Network Cellulari e Bersagli Terapeutici Molecolari .

Per altri tumori è stato evidenziato quanto segue:

Sviluppo di biomarcatori genomici basati sull'uso di tecnologie di next-generation sequencing:

- Tumore gastrico avanzato: Sequenziamento combinato di esoma e trascrittoma per ottenere una tassonomia molecolare utilizzabile nella pratica clinica.
- Tumore del polmone avanzato:  
Definizione del significato clinico delle mutazioni di KEAP1/NFE2L2 e del profilo neo-antigenico ad esse associato. Caratterizzazione del profilo genomico dei tumori polmonari a progressione ultra-rapida durante immunoterapia
- Tumore del colon-retto ed epatocarcinomi: Sequenziamento integrato di geni appartenenti alle pathways di Wnt e del DNA damage response per sviluppare modelli predittivi individuali.

Alla commissione è stata poi illustrata l'attività della **UOSD Ematologia, di cui è responsabile il Dott. Francesco Marchesi.**

L'attività di ricerca dell'UOSD Ematologia si sviluppa attraverso tre principali linee di ricerca traslazionali.

**MicroRNA circolanti come marcatori prognostici/predittivi nel linfoma diffuso a grandi cellule B.**

Questo progetto è effettuato in collaborazione con l'UOSD di Oncogenomica ed Epigenetica e ha lo scopo di individuare una signature di microRNA circolanti dal siero di pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B che sia in grado di identificare già all'esordio pazienti con scarsa risposta alla chemio-immunoterapia di prima linea o con precoce recidiva dopo iniziale risposta. E' in corso uno studio prospettico multicentrico attivo dal 2016 in cui sono stati arruolati ad oggi 122 pazienti. I centri partecipanti sono, oltre alla UOSD, anche le unità di Ematologia dell'Università Tor Vergata e dell'Università Campus Bio-Medico di Roma. Per questo progetto è inoltre in corso una collaborazione con il gruppo di genomica dei linfomi dell'Insitute of Oncology Research (Bellinzona, Svizzera). I dati preliminari di questo studio suggeriscono che il miR-22 circolante è di potenziale interesse come biomarcatore prognostico per i pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B e ci inducono ad esplorare il suo ruolo molecolare nelle vie di trasmissione del segnale controllate da p53 e PI3K/AKT per identificare potenziali bersagli e nuovi approcci terapeutici per specifici sottogruppi di pazienti affetti da questo tipo di linfoma.

**Studio del biofilm batterico nei pazienti affetti da neoplasia ematologica che sviluppano sepsi.**

Questo progetto è effettuato in collaborazione con l'UOC di Microbiologia dell'Istituto San Gallicano e ha lo scopo di valutare l'entità della produzione di biofilm batterico nelle infezioni del torrente circolatorio dei pazienti con neoplasia ematologica ed il conseguente impatto sugli outcomes clinici di questi pazienti. E' in corso uno studio prospettico monocentrico attivo da aprile del 2016 in cui sono stati arruolati circa 100 pazienti ad oggi. I risultati preliminari di questo studio dimostrano che le sepsi sostenute da ceppi batterici che producono in vitro elevati livelli di biofilm hanno un andamento clinico più sfavorevole, maggiore tendenza alla diffusione extra-ematogena (es. al polmone) e più elevato tasso di mortalità a 30 giorni. Il successivo passo sarà quello di valutare l'antibiofilmogramma, al fine di comprendere se il più alto tasso di mortalità di queste infezioni sia dovuto ad una peggiore efficacia dei comuni antibiotici a penetrare il biofilm prodotto dai ceppi batterici.

### **Analisi trascrittomica ed epigenetica per l'identificazione di biomarcatori coinvolti nei meccanismi di farmacoresistenza del mieloma multiplo.**

Questo progetto è effettuato in collaborazione con l'UOSD di SAFU (Dipartimento di Ricerca e Tecnologie avanzate) ed ha lo scopo di individuare i meccanismi trascrizionali ed epigenetici responsabili della resistenza dei pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con schemi di polichemioterapia di prima linea caratterizzando il trascrittoma al fine di quantificare le cellule neoplastiche che presentano lo stesso profilo genico/epigenetico della popolazione di cellule resistenti al trattamento. E' in corso uno studio clinico prospettico, recentemente approvato dal Comitato Etico del nostro Istituto, attualmente in fase di emendamento al fine di renderlo multicentrico, visto l'interesse a partecipare espresso da altri centri di ematologia (unità di Ematologia dell'Università Tor Vergata e dell'Università Campus Bio-Medico di Roma). Il fine ultimo che tale progetto si propone è quello di riuscire a comprendere i meccanismi epigenetici che sottendono la resistenza ai trattamenti per il mieloma multiplo e poter personalizzare la terapia sulla base del background genomico della malattia.

La tabella seguente riassume inoltre l'attività di ricerca clinica attuale dell'UOSD derivante da partecipazione a protocolli clinici di gruppi cooperativi o di cui è promotore.

|  |            |
|--|------------|
| <b>Totale protocolli clinici attivi allo stato attuale</b>           | <b>35</b>  |
| Fase 2   | 9          |
| Fase 3   | 10         |
| Osservazionali   | 10         |
| Altro  | 6          |
| <b>Protocolli clinici sponsorizzati attivi allo stato attuale</b>    | <b>6</b>   |
| <b>Protocolli clinici attivi come centro coordinatore</b>            | <b>2</b>   |
| <b>Totale pazienti arruolati in studi clinici dal 2015 (e in FU)</b> | <b>251</b> |
| <b>Totale pubblicazioni prodotte negli ultimi 2 anni (2017-18)</b>   | <b>54</b>  |
| <b>Pubblicazioni prodotte nel 2019</b>                               | <b>13</b>  |

Il **Dott. Gianluigi Ferretti, Direttore medico Centro Studi Early Phase**, ha illustrato l'attività del Centro.

Coerentemente con la missione di Ricerca e Cura dell'Istituto, la creazione del Centro Studi di Fase 1: a) da una parte risponde all'esigenza di fornire ai pazienti un'eccellenza assistenziale, che passa soprattutto attraverso la possibilità di accesso privilegiato e precoce alla sperimentazione clinica di nuovi farmaci; b) dall'altra costituisce un modello assolutamente innovativo di integrazione tra accademia ed industria, che, attraverso un'indipendenza scientifica ed operativa nella gestione di studi clinici/traslazionali di fase precoce, garantisce un maggiore capacità di innovazione ed una maggiore obiettività nella valutazione di strategie di sviluppo in fasi di sperimentazione successiva.

Il Centro per gli studi di Fase 1 degli IFO è dedicato alla fase precoce della sperimentazione clinica, ivi inclusi gli studi di fase 1 e gli studi *first-in-human*.

### **Obiettivi del Centro Studi di Fase I**

Il Centro Studi di Fase 1 si propone l'obiettivo strategico di colmare i 'gaps' esistenti tra la ricerca sperimentale e clinica, da un lato, e tra la ricerca clinica e l'assistenza diretta al paziente, dall'altro. Tali obiettivi si basano sul presupposto fondante la 'mission' dell'Istituto, vale a dire che la miglior forma di assistenza al paziente sia appunto la ricerca (sia sperimentale che clinica). Gli obiettivi proposti saranno perseguiti attraverso la creazione di un gruppo di lavoro in grado di portare a compimento le tre fasi fondamentali dello sviluppo di nuovi farmaci (validazione preclinica del bersaglio, valutazione farmacocinetica/farmacodinamica, valutazione dell'attività clinica) in un continuum che parte dalla ricerca di laboratorio su modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo* e giunge al letto del paziente sotto forma di disegno e conduzione di trials clinici 'early phase' (fasi 0, I e II).

Il Centro Studi di fase 1 si pone anche come interlocutore privilegiato sullo sviluppo della 'partnership' strategica tra accademia ed industria. Il modello organizzativo pensato consente, infatti, da un lato l'accesso dei pazienti che afferiscono al nostro Istituto a nuove possibilità di cura, ben prima che queste vengano rese disponibili sul territorio nazionale, e dall'altro di fornire all'industria un 'package' completo in grado di portare un nuovo farmaco dagli studi 'first-in-human' agli studi registrativi in maniera scientificamente ed operativamente indipendente, raccogliendo nel corso della sperimentazione informazioni vitali su aspetti di farmacocinetica, farmacodinamica, meccanismo molecolare d'azione, potenziali biomarkers e criteri di selezione dei pazienti. Il raggiungimento di tali obiettivi strategici avrebbe anche l'indubbio vantaggio economico di mobilitare risorse dall'industria e di renderle disponibili per l'attività di ricerca indipendente dell'Istituto e, soprattutto, per un'assistenza di reale 'eccellenza' per i nostri pazienti.

I valori che accompagnano le attività del Centro di Fase 1 sono: affidabilità, centralità della persona, efficacia e efficienza. L'affidabilità riguarda la valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale sperimentato per facilitare lo sviluppo di nuove conoscenze in campo farmacologico oncologico. In questo ambito, di particolare importanza è anche la valutazione degli effetti collaterali che possono essere attesi considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo. Il punto di forza del Centro è rappresentato dalla sinergia e integrazione dell'area propriamente clinica e quella sperimentale con la vision di potenziare la ricerca traslazionale volta al miglioramento delle diagnosi e delle terapie in campo oncologico.

### **La Fase 1 presso gli IFO: il punto**

Il Centro Clinico di Fase 1 (unico centro di Fase 1 della Regione Lazio) ha già:

- due sedi: la prima, per i pazienti che non necessitano di ricovero, al piano ottavo della Palazzina B. Al piano 8 sono dedicate una camera di degenza diurna con 2 posti letto, una camera con tre poltrone per DH, un ambulatorio per visita medica, una centrale infermieristica, un archivio, una sala riunioni e servizi di supporto; alla seconda sede, per i pazienti che richiedono ricovero o un prolungamento di osservazione oltre le 12 ore e/o per eventuali urgenze, nella stessa palazzina è riservata la camera 208 al secondo piano, all'interno della UOC Oncologia Medica 1
- tecnologie per il monitoraggio e la sorveglianza dei pazienti come una terapia sub-intensiva
- personale dedicato
- una rete di UUOO di supporto e Professionisti per ogni tipo di studio preparati secondo la Determina AIFA 809/2015
- in ottemperanza alla determina AIFA 809/2015, Appendice 1, par 4, il Centro di Fase I si avvale del seguente personale di base, come delineato nell'organigramma: Direttore medico, Coordinatore infermieristico, Medico farmacologo (o con documentata esperienza nel settore), Personale Medico con laurea da almeno 5 anni, Responsabile gestione prodotto Sperimentale (laurea in CTF o farmacia), Responsabile della ricezione e trattamento dei

Campioni Biologici nel laboratorio di Patologia Clinica (Laurea in Biologia), Responsabile raccolta e invio dei Campioni Biologici (Infermiere), Personale infermieristico , Study Coordinator /Data Manager, Quality Manager, Quality Assurance (secondo DM 15.11.2011), Auditor (secondo DM 15.11.2011), Archivista

- certificazione di conformità dell'AIFA per gli studi di fase 1: Il Centro è stato riconosciuto in possesso dei requisiti previsti dalla determina 809/2015 dopo l'accertamento ispettivo da parte dell'AIFA, condotto nei giorni 4-7 settembre 2018.

Presso il Centro Clinico di Fase 1 sono in corso di preparazione:

- l'autocertificazione dei laboratori di Anatomia Patologica, Istopatologia cutanea, e Microbiologia
- la costituzione e preparazione del CTQT (Clinical Trial Quality Team) per gli studi no profit (decreto ministeriale 17 dicembre 2004, recante Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria)
- la preparazione dell'IFO come promotore di studi no profit.

Studi attivi:

An open label clinical study to evaluate the long-term dermal safety profile og 12-weeks topical administration og N-Acetyl-GED-0507-34-LEVO Gel 5% in patients with facial acne: arruolati ad oggi 25 pazienti, in follow up: n. 25.

Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors

A phase Ib, open-label, multicenter study (BO40933) evaluating the safety and efficacy of ipatasertib in combination with rucaparib in patients with advanced breast, ovarian, or prostate cancer

Studi in fase di attivazione

A Phase Ib Open-Label, Dose-Finding Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Avelumab in Combination with M9241 (NHS-IL12) in Subjects with Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Solid Tumors (approvato CE, in attesa SIV)

A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors (approvato CE, in attesa SIV)

**Obiettivi specifici di sviluppo:**

- Sperimentazioni Profit: consolidamento di sperimentazioni su farmaci innovativi o associazione di farmaci di Fase 1 (7 studi avviati/anno); sperimentazioni di Fase II precoce (2 sperimentazioni/anno)
- Sperimentazioni No Profit: di Fase 1 e Fase II precoce (5 studi/anno dal 2020)
- Accoglienza delle sperimentazioni farmacologiche di Fase 1 di altre aziende sanitarie o collaborazioni strutturate con Università/Dipartimenti Universitari per la condivisione della Piattaforma di Fase 1 dell'IFO,
- Formazione in materia di GCP-ICH, organizzazione dei centri clinici di Fase 1, quality assurance di fase 1, accoglimento di audit di fase 1 a professionisti delle strutture sanitarie della Regione Lazio,
- Integrazione dei risultati della ricerca di Fase 1 con la Medicina di Precisione
- Avvio di sperimentazioni di Fase 1 e Fase II precoce su dispositivi medici e supporti nutrizionali/nutrienti in relazione con gli effetti secondari dei trattamenti oncologici (almeno 2 studi/anno dal 2020)
- Ampliamento dello spazio dedicato alla Fase 1.

**I risultati attesi dallo sviluppo della Fase 1 sono:**

- Attrazione di progetti di ricerca su Farmaci, associazione di Farmaci e Dispositivi Medici nel Lazio e presso gli IFO

- Creazione di un Centro di expertise e formazione per l'intera Regione Lazio, per supportare le altre Aziende Sanitarie
- Disponibilità, per le strutture sanitarie regionali, di una piattaforma ad alta tecnologia e ad alta professionalità specifica
- Integrazione della Piattaforma di Fase 1 con le attività di Medicina di Precisione nello studio di pazienti, con posti letto dedicati come Centro di ricovero, anche h24.

### **Innovazione e Impatto per il SSR e SSN**

Lo sviluppo proposto alimenta la visibilità del Sistema Sanitario Regionale e Nazionale in Europa ed entrambi potranno beneficiare di una capacità di attrazione di studi con promotori profit e no profit internazionali, sostenendo la visione della ricerca come leva dei processi di cura e assistenza.

Lo sviluppo della Medicina 4P (predittiva, preventiva, partecipata, personalizzata), nella accezione della Personalizzazione (Medicina di Precisione) e Predittività (previsione di esiti favorevoli o di riduzione delle complicanze/effetti secondari) ha uno stretto collegamento con la sperimentazione di farmaci, associazione di farmaci, dispositivi medici, al fine di migliorare le cure e renderle più efficaci, con costi sostenibili per il Sistema Sanitario.

Lo sviluppo della Fase 1 inserisce un tassello nella rete oncologica e dermatologica regionale, in modo da rendere ogni struttura sanitaria regionale potenzialmente attrattiva verso studi di fase 1 e fase II precoce, che richiedono comunque ambienti protetti, organizzazione strutturata e un set di professionisti dedicati.

La commissione ha quindi visitato le **strutture di Diagnostica e Biobanca**.

**La Dott.ssa Laura Conti, responsabile UOSD Patologia Clinica**, ha evidenziato quanto segue.

La Biobanca oncologica a scopo di ricerca IRE (BBIRE), la cui istituzione è stata formalizzata con delibera n.180 del 14/03/2014, rappresenta un asset strategico dell'Istituto ed ha lo scopo di raccogliere, conservare e distribuire materiale biologico umano, tessuti e liquidi biologici, e i dati ad esso associato al fine di implementare la ricerca oncologica di base, clinica e traslazionale. Nello spirito di un suo potenziamento ed una precisa definizione delle sue attività è stato redatto e deliberato (delibera n 431 del 13 giugno 2017) un Manuale di Qualità/Regolamento unitamente alla necessaria definizione dei due organi operativi lo Steering Committee ed il Gruppo Operativo. Lo Steering Committee (SC) ha il compito di coadiuvare la Direzione Scientifica nella valutazione e selezione di progetti scientifici, presentati dai Ricercatori sperimentali e/o clinici, che abbiano interesse ad utilizzare la Biobanca sia per fornire che per richiedere campioni biologici umani per attività di ricerca. Lo SC è composto dal Direttore Scientifico (DS), dai Capi Dipartimento, dal Responsabile UOC Anatomia Patologica, dal Responsabile UOSD Patologia Clinica, dalla Segreteria del GRO e da figure Istituzionali interne o esterne all'Istituto Regina Elena, convocati dal DS secondo criteri di competenza e trasparenza per la selezione dei specifici progetti di ricerca all'OdG. Il Gruppo Operativo (GRO) è composto dal Responsabile della UOC Anatomia Patologica, dal Responsabile della UOSD Patologia Clinica, dai Responsabili della Qualità di BBIRE-T e BBIRE-LB e da una funzione con compiti amministrativi e gestionali. Il GRO, che si riunisce ogni due mesi circa, con il suo organigramma funzionale e nominativo, coordina le due aree di competenza specifica per Tessuti e Liquidi Biologici e ha il compito di sviluppare e gestire le attività della Biobanca nonché di implementare i processi di Certificazione/Qualità/Accreditamento, definendo le procedure operative e le modalità di controllo di qualità dei campioni. Gestisce inoltre, in accordo con la UOC Tecnica ed Ingegneria Clinica, le diverse fasi di realizzazione, implementazione e manutenzione della BBIRE negli spazi dedicati nonché tutti i progetti di miglioramento e innovazione tecnologica.

Dal 2015 la BBIRE raccoglie campioni biologici umani in modo sistematico dei pazienti afferenti al nostro Istituto secondo standard di qualità ed è certificata ISO 9001 2015. Il materiale ed i dati raccolti sono messi a disposizione di Università, Istituti di Ricerca, enti o Società Scientifiche che collaborano con l'IRE per lo svolgimento di attività di ricerca. La BBIRE è membro della rete dell'Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche e Risorse Biomolecolari (BBMRI-ERIC) e partecipa insieme a gruppi europei (BBMRI ERIC, EORTC) alla realizzazione di progetti multicentrici di ampio respiro (HORIZON2020) e alla stesura di linee guida. La BBIRE è inserita inoltre nella rete delle Biobanche della Regione Lazio nell'ambito del Progetto regionale "Rete del Lazio per la Medicina Traslazionale e Sviluppo delle Bioterapie dei Tumori", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. La BBIRE si avvale di sistemi di gestione innovativi, in particolare riguardo: i sistemi di tracciabilità, la qualità del percorso del campione (tempistiche, rispetto della catena del freddo, etc.), lo stoccaggio con locale dedicato dotato di sistemi di monitoraggio wireless e ingresso protetto da identificazione dell'impronta digitale. L'intero processo di biobanking è periodicamente sottoposto al Comitato Etico che approva l'organizzazione, il consenso informato con le modifiche apportate per l'aggiornamento continuo alle direttive etico-legali ed Europee. L'organizzazione della BBIRE è integrata sia nel contesto clinico che in quello scientifico, permettendo di seguire i pazienti per tutta la loro storia (diagnosi, terapie e follow up) e fornendo un grande contributo a livello traslazionale. La BBIRE è parte integrante del flusso di processo dell'Area della Ricerca Avanzata Diagnostica/Prognostica (Omica, Biopsia liquida) e dell'Area della Ricerca Clinica Avanzata (Clinical Trial Center e Molecular Tumor Board).

La BBIRE conserva ad oggi più di 42800 campioni di liquidi biologici (sangue intero, siero, plasma, PBMC) provenienti da 1785 pazienti e oltre 9555 campioni di tessuti tumorali provenienti da 825 pazienti. Punto di forza della BBIRE è la disponibilità di avere di ciascun paziente il materiale biologico necessario per una corretta diagnosi, prognosi e terapia in funzione di uno studio attento dell'espressione molecolare mutevole del tumore importante per la realizzazione di una medicina di precisione.

La commissione ha poi visitato i **laboratori di ricerca**.

**La Dott.ssa Paola Nisticò, Responsabile UOSD Immunologia dei Tumori e Immunoterapia**, ha presentato il progetto "Decifrare il microambiente tumorale e la risposta immunitaria per definire biomarcatori di risposta e nuove strategie combinate di immunoterapia", evidenziando quanto segue.

Numerose evidenze hanno dimostrato che la composizione dell'infiltrato immunitario e l'organizzazione del microambiente tumorale (TME) in tutte le sue componenti, (cellule tumorali, fibroblasti, infiltrato immunitario, matrice extracellulare, vasi sanguigni) impatta la progressione tumorale e la risposta alla terapia. Nella nuova era dell'ImmunoOncologia l'IRE ha creato un gruppo di lavoro (Anatomia Patologica, Facility NGS, Unità di Immunologia e Immunoterapia, Radiologia, Oncologie chirurgiche e mediche, Radioterapia, Unità di bioinformatica e biostatistica) con l'obiettivo di comprendere l'intricata complessità del microambiente tumorale (TME). Per definire sottoclassi di TME sono in corso di valutazione studi di a) eterogeneità delle cellule tumorali e dei fibroblasti associati al tumore b) composizione della matrice extracellulare c) composizione e distribuzione spaziale di cellule immunitarie, in parallelo a imaging funzionale non morfologico mediante RM e monitoraggio immunologico nel sangue periferico di pazienti affetti

da neoplasie target di inibitori di checkpoint immunologici.

Questa stretta collaborazione tra la parte clinica e l'Unità di ricerca di Immunologia e Immunoterapia dei tumori permetterà la definizione di criteri di selezione per la stratificazione di pazienti nei diversi protocolli basati sull'immunoterapia anche con CAR-T. L'Unità è coinvolta nel progetto ACC CAR-T per identificare bersagli terapeutici TME-relati che contribuiscono all'esclusione dei linfociti T dal sito tumorale.

In questo ambito di ricerca l'Unità ha ottenuto importanti risultati identificando lo splicing alternativo di una proteina che regola il citoscheletro di actina, quale biomarcatore in grado di identificare sottotipi di microambiente tumorale nel carcinoma del polmone.

In parallelo, l'esperienza maturata negli anni nel monitoraggio immunologico di trials clinici di immunoterapia combinata e la disponibilità di piattaforme avanzate di citofluorimetria multicolor (12 colori) e cell sorter, ha permesso di individuare sottopopolazioni linfocitarie che possono avere un ruolo rilevante nella risposta agli inibitori di checkpoint immunologici (ICB). Tale competenza nel monitoraggio immunologico è stata recentemente applicata a trials clinici di radioterapia permettendo di individuare checkpoint immunologici cruciali nell'evoluzione del tumore della prostata radio-trattato, ponendo le basi per possibili trattamenti combinati di radio-immunoterapia in un tumore non sensibile agli ICB. Tale esperienza sarà applicata ad un nuovo trial clinico di radioterapia in combinazione con ICB in neo-adiuvante, appena approvato da AIFA in tumori testa-collo (Induction Durvalumab (MEDI4736) & Radiotherapy (RT) for Locally Advanced but Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: A Pilot Study).

**Il Dott. Giovanni Blandino, responsabile UOSD Oncogenomica ed Epigenetica**, ha presentato un intervento su "L'asse oncogenico YAP/p53 mutata come bersaglio molecolare del trattamento con inibitori PI3K nei tumori della testa/collo".

*TP53* è il gene più frequentemente mutato nei tumori testa collo (HNSCC).

La presenza di mutazione e alla base di un'alterata attività della proteina p53 (nota come guadagno di funzione) associata a radioresistenza e una maggiore frequenza di sviluppare recidiva locale nei pazienti HNSCC. Il pathway di PI3K/AKT/ mTOR è uno delle *pathway* maggiormente alterato in questo tipo di tumori. Questo *pathway* può essere attivato in modo anomalo direttamente, attraverso l'alterazione genetica delle componenti del *pathway* o, indirettamente, attraverso l'alterazione di altri oncogeni o geni oncosoppressori. Diversi agenti che hanno come target i componenti di questo *pathway*, hanno mostrato efficacia negli studi preclinici. Alcuni di questi composti sono stati recentemente approvati dalla FDA per il trattamento di numerosi tipi di tumore umano. In particolare, i nuovi inibitori PI3K selettivi per una particolare componente del *pathway*, come ad esempio PI3K $\alpha$ , hanno mostrato una migliore efficacia terapeutica rispetto agli agenti selettivi non isoformi. Tuttavia, non sono stati ancora identificati biomarcatori robusti in grado di predire la risposta al trattamento.

Questo studio ha portato all'identificazione di una *signature* di geni prognosticamente rilevante direttamente controllata dalla proteina p53 mutata nelle cellule di HNSCC e altamente arricchita per geni *target* della proteina MYC. Tale *signature* risulta maggiormente espressa nei pazienti HNSCC che hanno il gene *TP53* mutato, rispetto ai pazienti con *TP53* "wild type". La consultazione di un database di farmacogenomica con questa *signature* ha portato all'identificazione di un gruppo di farmaci, inclusi gli inibitori del pathway di PI3K/ AKT/ mTOR, che influiscono sull'espressione della *signature*. In particolare, sia negli xenotrapianti derivati da pazienti di HNSCC



(PDX) che nelle linee cellulari di HNSCC trattati con gli inibitori del *pathway* di PI3K/ AKT/ mTOR, è stato messo in evidenza che la down-regolazione della *signature* di MYC/p53 mutata-dipendente è correlata con la risposta a questi composti. A livello molecolare, la proteina p53 mutata e YAP, favoriscono sia il legame di MYC ai promotori dei suoi geni *target* sia l'aumento della stabilità della proteina MYC. Il trattamento con l'Alpesilib distrugge l'interazione che hanno MYC e la proteina p53 mutata sui promotori dei geni target di MYC. Infatti, il silenziamento della proteina p53 mutata o di MYC o di YAP, migliora significativamente la risposta al trattamento con Alpesilib nelle linee cellulari HNSCC.

**La Dr.ssa Anna Bagnato, Responsabile UOSD Modelli Preclinici e Nuovi Agenti Terapeutici,** ha presentato lo studio “Nuove frontiere terapeutiche nel carcinoma ovarico: il repositioning degli antagonisti recettoriali dell'endotelina”.

L'attività di ricerca dell'Unità di modelli preclinici e nuovi agenti terapeutici si basa principalmente sull'identificazione di drivers tumorali che promuovono la progressione tumorale e la farmacoresistenza con l'obiettivo di sviluppare terapie mirate a bloccare le sinergie di segnali che consentono alle cellule tumorali di proliferare e di evadere la risposta al farmaco. L'identificazione e lo sfruttamento delle vulnerabilità delle cellule tumorali e del microambiente tumorale (TME), come nel caso dei recettori dell'endotelina (ET-1), ci permetterà di sviluppare nuovi approcci terapeutici combinatoriali, mediante il repurposing di farmaci (antagonisti recettoriali ET-1) minimizzando la tossicità per il paziente.

Studi preclinici condotti utilizzando antagonisti capaci di bloccare i recettori dell'ET-1, che appartengono alla classe dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR), approvati dalle agenzie regolatorie per utilizzo non-oncologico, rappresentano la base traslazionale per lo sviluppo di nuove terapie molecolari sempre più mirate ed efficaci. I risultati ottenuti nel carcinoma ovarico hanno evidenziato importanti sinergie tra le vie di segnale attivate dai recettori dell'ET-1 e mediate dalla proteina scaffold  $\beta$ -arrestina. Recenti evidenze hanno dimostrato che, in seguito all'attivazione del recettore dell'ET-1, le tre proteine  $\beta$ -arrestina, p53 mutata e YAP costituiscono una piattaforma di coordinamento per altri segnali che consentono alle cellule tumorali di dare origine alle metastasi e di eludere la risposta al platino, farmaco di elezione nel trattamento del carcinoma ovarico. In esperimenti condotti su modelli preclinici che derivano dal paziente di carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HG-SOC) è stato verificato che un'antagonista, il macitentan, capace di bloccare i recettori dell'ET-1, inibisce il processo di metastatizzazione e rende le cellule tumorali sensibili alla chemioterapia. Dall'analisi di un gruppo di pazienti con HG-SOC con alta frequenza delle mutazioni di p53, emerge chiaramente che nel tessuto tumorale la presenza contemporanea del recettore dell'ET-1 insieme a YAP e  $\beta$ -arrestina è associata a un peggior decorso della neoplasia. Questi risultati, se validati in nuove combinazioni di trattamento (es. con PARP inibitori), potrebbero avere significative ricadute cliniche nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche e prognostiche.

Inoltre lo sviluppo di modelli preclinici “patient-derived” costituirà una piattaforma importante per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici e per l'identificazione di nuovi biomarcatori e rappresenterà un'opportunità d'integrazione inter- ed intra-dipartimentale, per trasferire i risultati della ricerca alla pratica clinica e viceversa.

**La Dott.ssa Silvia Soddu, Responsabile UOSD Network Cellulari e Bersagli Terapeutici Molecolari,** ha presentato il progetto “L'asse ATM -p53 si trasferisce ai centrosomi: dal pathway di sorveglianza

della mitosi a un test diagnostico”.

La UOSD Network Cellulari e Bersagli Terapeutici Molecolari ha una duplice funzione. Da un lato, fornisce supporto tecnico e conoscitivo sia ai ricercatori che ai clinici per la pianificazione e lo sviluppo di attività di ricerca preclinica e clinica, al fine di condurre, stimolare e sostenere programmi di ricerca traslazionale. Dall'altro, sostiene, sempre dal punto di vista tecnico e intellettuale, i ricercatori che mirano a individuare e sviluppare nuovi biomarcatori e nuovi agenti terapeutici. Particolare attenzione è dedicata a: 1) superare la resistenza farmacologica dei tumori sia mediante approcci basati su ipotesi che attraverso il riposizionamento computazionale di farmaci verso terapie mirate; 2) studiare le attività associate alla mitosi di fattori classicamente ritenuti rilevanti per risposta al danno del DNA (p53, HIPK2, ATM) e il loro contributo nell'instabilità cromosomica (CIN).

A questo secondo obiettivo appartiene il progetto “L'asse ATM-p53 si trasferisce ai centrosomi: dal pathway di sorveglianza della mitosi a un test diagnostico”.

Questo progetto è un esempio di come le attività di ricerca cellulare e molecolare della UOSD sono trasferite alla clinica in un continuo scambio di informazioni bidirezionali. In particolare, il progetto è nato da un'osservazione biologica inaspettata, ovvero la localizzazione ai centrosomi dell'oncosoppressore p53 durante la mitosi (p53-Mitotic Centrosomal Localization, p53-MCL). Una prima caratterizzazione molecolare di questo evento ci ha consentito di comprendere che la p53-MCL dipende dall'attività chinasi della proteina ATM, un sensore del danno al DNA e attivatore di p53 nella risposta cellulare a questo tipo di danno. A differenza delle situazioni di stress, l'asse ATM-p53 ai centrosomi lavora a ogni mitosi ed è indipendente dal danno al DNA. Invece, le cellule che presentano mutazioni patogenetiche del gene *ATM*, come i linfociti del sangue periferico di pazienti affetti da atassia-teleangiectasia (A-T) o i genitori di pazienti A-T (i portatori sani di mutazioni ATM in eterozigosi) presentano un'assente o ridotta p53-MCL con un comportamento “binario” che ci ha consentito di sviluppare un test diagnostico in grado di discriminare pazienti A-T, portatori sani e individui sani con il gene *ATM* nativo. Questo test lo stiamo utilizzando per lo studio di pazienti A-T con forme di malattia lieve/moderata che non presentano le classiche mutazioni troncanti di ATM e per individuare i portatori sani di mutazioni ATM che presentano una predisposizione ai tumori mammari. Questo ultimo aspetto ha riportato agli studi molecolari per cercare di comprendere se e come l'asse ATM-p53 ai centrosomi possa contribuire alla trasformazione neoplastica. Si è quindi recentemente scoperto che questo asse contribuisce al mantenimento dell'integrità dei centrosomi e del fuso mitotico e lavora da sensore per il pathway di sorveglianza mitotica. Questo nuovo pathway è stato identificato da circa tre anni e svolge un ruolo chiave nell'inibizione della proliferazione di cellule che potrebbero accumulare difetti nel numero dei cromosomi. Si è quindi tornati ad analizzare le cellule dei pazienti e si è scoperto una stretta associazione tra perdita di p53-MCL e aneuploidia. Sulla base di questa osservazione, il lavoro è proseguito in due direzioni: una molecolare e una clinica. Per quanto riguarda quella molecolare, si sta modificando geneticamente la p53 endogena di cellule umane normali (mammella e retina) mediante il CRISPR/Cas9, in modo da ottenere una p53 degradabile in modo inducibile e reversibile. Questo consentirà di studiare i meccanismi con cui la perdita dell'asse ATM-p53 ai centrosomi contribuisce alla trasformazione neoplastica e le mutazioni di ATM predispongono ai tumori mammari. Per quanto riguarda la traslazione alla clinica di queste nuove scoperte, si sta utilizzando il test funzionale p53-MCL per cercare di classificare in modo accurato le numerosissime (>2000) varianti genetiche a significato sconosciuto (Variants of Unknown

Significance, VUS) la cui esistenza e rilevanza sta emergendo con forza negli ultimi anni con l'uso delle nuove tecnologie di sequenziamento (NGS). Mediante questo test funzionale si propone di categorizzare in benigne e patogenetiche le diverse VUS di ATM attualmente non utilizzabili nella pratica clinica.

**Il Dott. Maurizio Fanciulli, Responsabile UOSD SAFU**, ha esposto il progetto "AATF/Che -1, un nuovo possibile bersaglio nel trattamento del mieloma multiplo".

Il mieloma multiplo (MM) è una patologia neoplastica provocata da un'espansione clonale delle plasmacellule e caratterizzata da produzione e secrezione anormali di proteine anticorpali monoclonali. Questa patologia mostra una elevata eterogeneità, provocata non solo da anomalie genetiche ma anche da numerose aberrazioni epigenetiche. In questo studio è stato dimostrato che la proteina Che-1 è necessaria per la proliferazione delle cellule di MM. In particolare, Che-1 è richiesta per la trascrizione genica globale favorendo il reclutamento della RNA Polimerasi II sul DNA. Che-1 si localizza sulla cromatina attiva e che la sua inibizione conduce ad un accumulo di eterocromatina, provocato da una riduzione globale dell'acetilazione istonica, con un concomitante aumento di modificazioni istoniche inibitorie come la loro metilazione. Numerosi esperimenti hanno dimostrato che Che-1 interagisce direttamente con gli istoni, competendo con gli enzimi istone deacetilasi di classe I (HDAC-1) per questo legame. Allo scopo di caratterizzare la reale rilevanza di Che-1 nell'istaurarsi del fenotipo mielomatoso, sono stati prodotti dei topi transgenici in grado di esprimere selettivamente la proteina Che-1 umana nelle plasmacellule murine. Questi animali sono vitali e in buona salute, ma intorno ai 15 mesi di età sviluppano una patologia con caratteristiche cliniche simili a quelle osservate nella malattia umana, come iperproduzione di immunoglobuline, invasione del midollo osseo e della milza da parte delle plasmacellule. A livello molecolare, le cellule mielomatose esprimenti Che-1 sono caratterizzate da una maggiore apertura della cromatina, un aumento della trascrizione assieme ad una maggiore acetilazione istonica.

Un'analisi condotta utilizzando una coorte di circa 60 pazienti affetti da mieloma multiplo, ha dimostrato una diretta correlazione tra l'espressione di Che-1 e i livelli di acetilazione istonica, ma soprattutto una peggiore prognosi per i pazienti con elevata espressione di Che-1.

Infine, la down-regolazione di Che-1 ha mostrato di poter aumentare sia in vitro che in vivo l'effetto antineoplastico degli inibitori di bromodomain, farmaci attivi contro il mieloma multiplo. Questi risultati supportano Che-1 come possibile target per la terapia MM, da solo o in combinazione con inibitori di bromodomain.

### **3.2 Site visit Istituto Santa Maria e San Gallicano**

La commissione ha visitato la **UOC Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea e Centro di Metabolomica**, di cui è responsabile il **Dott. Mauro Picardo**, che ha illustrato la relativa attività.

Il Laboratorio rappresenta una delle principali strutture di ricerca dell'Istituto. Lavora in stretta connessione con gli altri laboratori e con le UO cliniche nello svolgimento di linee di ricerca corrente e finalizzata. Particolare attenzione è dedicata allo studio di:

- a. meccanismi di insorgenza dell'infiammazione cutanea e loro controllo
- b. patologie della pigmentazione

c. meccanismi correlati con i processi rigenerativi tissutali.

Il gruppo di ricerca svolge attività di farmacologia preclinica focalizzandosi sullo sviluppo di *small molecules*. Nel laboratorio è integrato il Centro di ricerca sulla metabolomica rivolto particolarmente alla lipidomica cutanea utilizzando tecnologie avanzate quali cromatografia liquido-liquido e spettrometria di massa.

La metabolomica comprende le seguenti aree:

**A) Area delle patologie infiammatorie:**

Identificazione di:

- Marcatori lipidici e proteici di alterazione del metabolismo glicidico della ghiandola sebacea
- Marcatori di severità della patologia
- Target terapeutici
- Marcatori di risposta al trattamento
- Ipotesi patogenetica innovativa legata ad una anomalia del processo differenziativo dei sebociti

**B) Area delle Patologie Oncologiche:**

- Melanoma, identificazione di markers precoci di trasformazione tumorale e di nuovi targets terapeutici;
- Non Melanoma Skin Cancer, studio del ruolo del microambiente tumorale nell'insorgenza e progressione tumorale;

**C) Area della degenerazione tissutale e della medicina rigenerativa:**

- Rigenerazione Tissutale, ruolo delle cellule staminali mesenchimali e del loro secretoma nella rigenerazione cutanea
- Studio dei meccanismi di induzione del differenziamento di cellule staminali mesenchimali in melanociti
- Applicazioni terapeutiche: lichen sclero atrofico, riparazione tissutale, vitiligine
- Vitiligine, dallo studio dell'influenza del metabolismo cellulare e del fisiologico cross-talk derma-epidermide è derivata l'individuazione di una alterazione mitocondriale come possibile base biochimica della patologia;
- Melasma, dallo studio dei meccanismi patogenetici associati alla senescenza cellulare delle popolazioni dermiche ed epidermiche e del loro cross talk è stato identificato un ruolo importante delle ghiandole sebacea nella induzione della patologia

Sono stati presentati poi i seguenti trial clinici di Fase II:

Studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (veicolo), multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza del gel N-Acetyl-Ged-0507-34-Levo al 2% e 5%, applicato una volta al giorno per 12 settimane in pazienti affetti da Acne Vulgaris facciale

Studio di FASE IIb a dosaggi variabili, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico per valutare il profilo di efficacia e sicurezza di PF 06651600, con un periodo di estensione parzialmente in cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di PF 06651600 e PF 06700841 in soggetti con vitiligine non segmentale in fase attiva

**PRODOTTI:**

## **BIG DATA**

- Informazioni quantitative riguardo i lipidi superficiali cutanei nel sebo e nella barriera (metabolismo di acidi grassi, colesterolo, trigliceridi, sfingolipidi, etc.) integrate con parametri fisici cutanei in relazione a condizioni fisiologiche (abitudini, stili di vita, etnia, fototipo, genere, invecchiamento) o patologiche dermatologiche . Prodotto: ID-metabolico

## **POINT-OF-CARE (POC) TESTING**

- Marcatori determinabili su supporti di campionamento dei metaboliti superficiali cutanei.
- Strategie per la determinazione diretta sul supporto direttamente dal personale clinico, indipendentemente dal laboratorio.
- Strategie per la determinazione dei metaboliti/lipidi campionati dopo invio presso laboratori specializzati nell'analisi estesa del metaboloma/lipidoma cutaneo. Confronto con dati clinici.
- Prodotti: Brevettazione; creazione laboratori 'hub'.

## **ALGORITMI DIAGNOSTICO/TERAPEUTICI**

- Sviluppo di algoritmi di supporto alla diagnosi e alla definizione di terapie di precisione in relazione alle informazioni del metaboloma/lipidoma cutaneo e alle determinazione delle caratteristiche fisiche cutanee
- Prodotti: Classificazione individuale dei pazienti e indicatori per la scelta della terapia personalizzata.

## **MODELLI DI CUTE 3D E ORGANOIDI TUMORALI**

- Modelli tridimensionali di cute ricostituita per lo studio delle interazioni tra metabolismo cutaneo ed esposizione a stimoli ambientali o farmaci.
- Prodotti: Sostituzione dei modelli animali.

La commissione ha quindi visitato la **UOSD Microbiologia e Virologia**, di cui è **responsabile il Dott. Fabrizio Ensoli**.

Si tratta di una struttura specialistica dotata di sistemi ad elevata tecnologia e procedure analitiche certificate (ISO 9001). Opera a sostegno degli Istituti San Gallicano e Regina Elena e dell'utenza esterna. Sviluppa studi originali e conduce programmi di screening e di sorveglianza microbiologica nosocomiale. Oltre alla diagnostica immunologica e allergologica di base, fornisce diagnostica avanzata delle allergopatie lavorative ed ambientali (da contatto, da inalanti, da alimenti), delle malattie autoimmunitarie ed infiammatorie (reumatiche, bollose, psoriasi, neuropatie periferiche, sindromi paraneoplastiche, malattia celiaca), e monitoraggio immunologico di malattie oncologiche, dermatologiche ed infettive (infezione da HIV, HCV, HHV-8, sarcoma di Kaposi). Sviluppa inoltre programmi di screening della infezione tubercolare basati su test immunologici di ultima generazione. Fornisce diagnostica specialistica, serologica e molecolare, di malattie a trasmissione sessuale, virali (HIV/AIDS; Epatiti Virali; Virus Erpetici, etc.) e batteriche (Sifilide; Blenorragia, Chlamydia etc.), e supporta l'unità multidisciplinare "HPV UNIT", con attività di caratterizzazione molecolare dell'infezione da HPV nel sesso maschile e femminile. Supporta la validazione microbiologica di centri di eccellenza regionali (Banca del Tessuto Muscolo

Scheletrico; Banca del Tessuto Riproduttivo) e svolge attività di sorveglianza infettivologica nosocomiale (del personale ed ambientale). E' alla base del sistema di "Allerta Infettivologico Nosocomiale" diretto a prevenire/contenere il rischio di infezioni correlate all'assistenza (ICA). Esegue controlli microbiologici per convalida (conferma della sterilità) dei Chemioterapici Antiblastici e sui Radiofarmaci. La struttura è inoltre dotata di un ambulatorio di microbiologia dedicato alla raccolta e preparazione specialistica di campioni non ematici (prelievi cutanei e mucosi) per esami microbiologici mirati (i.e. Chlamydia t., HPV, Herpes I e II, Neisseria g.) e diagnostica estemporanea (microscopica) delle infezioni da dermatofiti.

**La struttura è Centro di riferimento regionale per Malattia di Lyme e Morbo di Hansen**

Sono stati poi presentati i seguenti volumi delle attività specialistiche:

| Anni | Determinazioni Diagnostiche Specialistiche |
|------|--|
| 2018 | 127.958 prestazioni                        |
| 2017 | 150.869 prestazioni                        |
| 2016 | 128.312 prestazioni                        |

### **Organizzazione e Personale**

Il laboratorio è articolato nelle seguenti sezioni tecniche specialistiche (STS), di cui si riporta di seguito l'attuale pianta organica, che, causa perdita di diversi elementi di ruolo, è oggi largamente sostenuta da personale a contratto

#### **STS Immunologia e Allergologia**

- 1 Medico (di ruolo)
- 2 Biologi (contrattisti di ricerca)

#### **STS Sierologia Infettivologica e Diagnostica Molecolare**

- 1 Medico (di ruolo)
- 1 Biologo (contrattista di ricerca)

#### **STS di Microbiologia (Batterologia e Micologia)**

- 1 Biologo (di ruolo)
- 2 Biologi (contrattisti di ricerca)

#### **Ambulatorio di Microbiologia (Area prelievi e micologia cutanea. Popolazioni Migranti)**

- 1 Medico (di ruolo)
- 1 Medico (contrattista)

La STS di Virologia e Diagnostica Molecolare eroga prestazioni diagnostiche specialistiche, sierologiche e molecolari, qualitative e quantitative, delle infezioni virali epatiche (HBV, HCV, HAV) e del gruppo TORCH (toxoplasma, CMV, Rubella virus, Herpes virus, EBV). Inoltre, conformemente alla mission dermosifilopatica dell'Istituto San Gallicano, la sezione garantisce una elevata specializzazione nella diagnostica avanzata di malattie a trasmissione sessuale sia ad etiologia virale (HIV, HPV HSV1, HSV2 etc.) che batterica (Treponema pallidum, Chlamydia Trachomatis), provvedendo supporto a centri di riferimento istituzionali IRE-ISG (centro per le Malattie Sessualmente Trasmesse; unità multidisciplinare "HPV UNIT"; Banca del Tessuto Muscolo-

Scheletrico; Banca del Tessuto Riproduttivo). Inoltre, le nuove esigenze scaturite dall'integrazione con l'Istituto Regina Elena hanno portato ad incrementare il repertorio specialistico con la diagnostica avanzata di patologie infettive di particolare rilevanza nel settore onco-ematologico (i.e. Aspergillosi; malattia da Citomegalovirus, virus e batteri respiratori).

Le molteplici esigenze dei reparti di ricovero e cura ISG e IRE (i.e. Rianimazione e Terapia intensiva, Ematologia, Chirurgia Generale, Toracica, Addominale, Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Ortopedia Oncologica, Neurochirurgia e le tre Divisioni di Oncologia Medica), hanno generato una importante riorganizzazione anche per quanto riguarda le attività della STS di Microbiologia (Batteriologia e Micologia), volta a garantire nel contempo prestazioni di elevato livello e rapidità di refertazione. Pertanto ai tradizionali metodi manuali non automatizzabili che necessitano di una precisa *expertise* da parte degli operatori, si affiancano sistemi diagnostici avanzati che consentono di far fronte ad ogni tipo di richiesta nell'ambito della diagnostica microbiologica.

Le attività specialistiche di maggior rilevanza includono: identificazione batterica e saggi di sensibilità ai chemioantibiotici in automazione; diagnostica tradizionale e molecolare delle infezioni da Micobatteri tubercolari ed atipici, con sistemi diagnostici di rilevazione rapida (2 h); diagnostica delle infezioni a trasmissione sessuale con particolare riferimento alle infezioni gonococciche; ricerca del bacillo di Hansen mediante "scraping" del lobo auricolare; esecuzione emocolture mediante monitoraggio automatico continuo dello sviluppo microbico con segnalazione immediata di positività ai reparti; Diagnostica fungina (dermatofiti, miceti filamentosi e lieviti patogeni) con esecuzione di antimicogrammi secondo standard NCCLS; diagnostica parassitologica; determinazione anticorpi anti *Borrelia burgdorferii*, tossine A e B *Clostridium difficile*, Adeno e Rotavirus; Valutazione quantitativa della Procalcitonina. La sezione di Microbiologia supporta inoltre la validazione microbiologica di centri di eccellenza regionali (Banca del Tessuto Muscolo Scheletrico; Banca del Tessuto Riproduttivo) e svolge attività di sorveglianza infettivologica nosocomiale (del personale ed ambientale). E' alla base del sistema di "Allerta Infettivologica Nosocomiale" diretto a prevenire/contenere il rischio di infezioni correlate all'assistenza (ICA). Esegue controlli microbiologici per convalida (conferma della sterilità) dei Chemioterapici Antiblastici e sui Radiofarmaci.

La STS di Immunologia ed Allergologia eroga prestazioni specialistiche nel settore della immunologia clinica, con particolare riferimento alle malattie autoimmunitarie ed infiammatorie sia sistemiche che con prevalente coinvolgimento dermatologico (malattie reumatiche, bollose, psoriasi, neuropatie periferiche, malattia celiaca), e al monitoraggio immunologico di malattie dermatologiche ed infettive (infezione da HIV, HCV, HHV-8, sarcoma di Kaposi). La sezione sviluppa programmi di screening della infezione tubercolare basati su test immunologici di ultima generazione. Inoltre, in risposta alle nuove esigenze scaturite dall'integrazione con l'Istituto Regina Elena, il repertorio specialistico è oggi esteso anche alla diagnostica immunologica di malattie oncologiche (sindromi paraneoplastiche; malattie linfoproliferative). Per quanto riguarda il settore allergologico, la sezione eroga prestazioni dirette all'inquadramento diagnostico ed al monitoraggio delle allergopatie lavorative ed ambientali (da contatto, da inalanti, da alimenti) con particolare impronta specialistica diretta alla diagnosi differenziale di patologie cutanee su base allergica.

Infine, tutte le sezioni sono fortemente attive nello sviluppo di attività di ricerca originali e di sperimentazioni cliniche in collaborazione con le Divisioni Cliniche Specialistiche IRE-ISG ed Enti extramurali.

## **Implementazione di esami innovativi**

In linea con le emergenti necessità cliniche e di ricerca degli Istituti, nel periodo 2016-2018 sono state implementate le seguenti principali innovazioni/aggiornamenti diagnostici:

- 1) Quantificazione del CMV DNA ad alta sensibilità (<10 copie) in PCR Real Time
- 2) Tipizzazione HPV in PCR con rivelazione in low-density microarray platform
- 3) Determinazione Treponema, EBV, JCV in Real Time PCR
- 4) Tipizzazione HLA per Celiachia in Real Time PCR
- 5) Analisi Riarrangiamento TCR (T-cell receptor) per la diagnostica dei linfomi cutanei
- 6) Diagnostica avanzata delle infezioni respiratorie (determinazione molecolare contemporanea di 22 diversi virus e 15 batteri/miceti)
- 7) Automazione dei sistemi di monitoraggio delle emocolture
- 8) Identificazione microbica rapida in spettrometria di massa
- 9) Tipizzazione batterica tramite spettroscopia ad infrarossi per la prevenzione e il monitoraggio epidemie.
- 10) Analisi del microbioma cutaneo e intestinale tramite Next Generation Sequencing.
- 11) Determinazione delle Cellule Endoteliali Circolanti (esame della vasculogenesi per patologie infiammatorie croniche, incluse malattie autoimmunitarie ed oncologiche)

## **Centro Clinico di Fase I**

Il laboratorio è parte del Centro Clinico di Fase I IFO per il cui accreditamento sono in corso di implementazione specifici adeguamenti strutturali, per la conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I, I-II e I-III in ossequio ai più rigorosi criteri certificativi GLP (Good Laboratory Practice).

La commissione ha poi visitato la **UOC Dermatologia Clinica**, di cui è **responsabile il Dott. Marco Ardigò**, che ha illustrato l'attività svolta.

La UOC di Dermatologia Clinica rappresenta la Struttura Complessa clinica dell'Istituto San Gallicano e lavora in collaborazione stretta con le UOSD che insieme a lei compongono il Dipartimento Clinico Sperimentale di Dermatologia.

Dal 2016 al 2018 la Dermatologia Clinica ha erogato 276.547 prestazioni ambulatoriali (dato estrapolato dal cruscotto aziendale).

La struttura rappresenta la "porta di ingresso" dell'utenza all'Istituto San Gallicano con 6 ambulatori di dermatologia disponibili 5 giorni la settimana. I pazienti vengono presi in carico e, quando viene riscontrata patologia dermatologica complessa, vengono inviati agli Ambulatori di patologia:

-Ambulatorio per la cura e studio della psoriasi (520 pazienti in follow-up terapeutico attivo e 4210 prestazioni nel 2018)

-Ambulatorio di Dermatologia Ematologica per la diagnosi e cura dei linfomi cutanei (332 pz in follow-up attivo nel 2018, 698 prestazioni nel 2018 e 65 nuove diagnosi di linfoma cutaneo nel 2018)

-Ambulatorio della vitiligine (1000 pazienti inseriti in database secondo linee guida VETF ed in follow-up attivo)

-Ambulatorio di Dermatologia pediatrica (1623 prestazioni nel 2018)

-Ambulatorio per la cura dell'Idrosadenite cronica suppurativa e acne (148 pazienti)



-Ambulatorio di fototerapia (circa 1000 prestazioni/anno), ampia dotazione di apparecchiature per fototerapia: 1 cabina PUVA, 2 cabine UVB-NB, 1 pannello UVB-NB, 1 Pannellino UVB-NB, 1 luce monocromatica ad eccimeri, 1 lettino UVA1, 1 simulatore solare, 1 fotofinder bodystudio per la documentazione fotografica del paziente.

Inoltre, la Dermatologia Clinica eroga prestazioni come Centro regionale per la Diagnosi e Cura delle malattie rare dermatologiche (Sd Sapho, Deficienza di zinco, pioderma gangrenoso, cheratodermie, Sd displasia ectodermica e Sd Micheline Tire Baby) e delle malattie bollose con 110 pazienti fra pemfigo e pemfigoide registrati nei registri regionali al 2018 e inserimento dei PDTA regionali. In questo ambito vengono svolte attività di ricerca in collaborazione con gli altri centri di riferimento del Lazio.

I pazienti ad alta complessità vengono quindi presi in carico dall'istituto ed inseriti in percorsi diagnostico terapeutici (PDTA psoriasi, malattie bollose) dedicati secondo un approccio multidisciplinare, transculturale, multimodale (imaging integrato), personalizzato (diagnosi, monitoring, terapia e long term follow-up). I casi più complessi e difficili dal punto di vista diagnostico e della scelta terapeutica vengono quindi seguiti all'interno di percorsi che prevedono la discussione multidisciplinare (DMT della psoriasi, o al DMT ematologia nel caso dei linfomi cutanei IRE).

I ricoveri in degenza diurna e ordinaria vengono favoriti quando il paziente necessita gestione multidisciplinare nel contesto di severe comorbidità e nell'esigenza di eseguire terapie sistemiche sotto monitoraggio clinico e godere di un approccio integrato di diagnostica e terapia.

Nel contesto della gestione del paziente complesso, la diagnostica cutanea integrata con la diagnostica radiologica, rappresenta un punto fondamentale nella ottimizzazione della presa in carico del paziente e dei percorsi diagnostico-terapeutici.

La Dermatologia Clinica possiede un elevato potenziale tecnologico che si esprime nella diagnosi e management non invasivo dei pazienti affetti da patologie cutanee sia di tipo neoplastico che infiammatorio. La struttura ha in dotazione: 2 sonde di microscopia confocale per la diagnosi microscopica ed il monitoraggio terapeutico delle malattie neoplastiche ed infiammatorie della cute. Eroga circa 1000 prestazioni all'anno; 2 ecografi per l'esecuzione della valutazione bedside articolare dei pazienti psoriasici. Eroga circa 350 esami/anno. 1 apparecchio per teletermografia. Eroga circa 350 esami/anno. 1 apparecchio per capillaroscopia. Eroga circa 230 esami/anno. Inoltre, per lo svolgimento di studi clinici, la struttura si avvale di apparecchiature per la bioingegneria cutanea: TEWL, corneometria, sebometria, laser doppler, ecc.). Ad inizio 2019 la struttura si è anche dotata di un apparecchio di Tomografia ottica a coerenza e a fine 2019 avrà a disposizione un'apparecchiatura per microscopia confocale ex-vivo per l'esecuzione di studi microscopici su campione di tessuto biopsizzato con potenziale di esame estemporaneo intraoperatorio. In questo ultimo ambito, la struttura è impegnata in progetti di ricerca finalizzata in corso di valutazione e prevede collaborazione scientifica con altre discipline come urologia, senologia e gastroenterologia per l'ottimizzazione dei processi chirurgici e la micro-invasività dell'atto operatorio.

Le metodiche di diagnostica non invasiva cutanea in dotazione alla Dermatologia Clinica vengono messe a disposizione di tutte le altre strutture dell'Istituto secondo percorsi definiti per la gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti dermatologici affetti da malattie infiammatorie come il lichen sclero atrofico ed il lupus eritematoso cutaneo e da malattie onco-dermatologiche. Ne è esempio la partecipazione all'attività del DMT del melanoma (in cui la microscopia confocale è

inserita nei requisiti dei centri di eccellenza) e ai progetti di ricerca (Melanoma 4P) e del DMT del non melanoma skin cancer.

La Dermatologia Clinica nel triennio 2016-2018 ha condotto 37 fra studi spontanei (22) e profit (15) di cui ancora in corso. In particolare è impegnata in un progetto AIFA per lo studio a paragone dell'efficacia di due diverse terapie target per la cura della malattia psoriasica ed in un progetto di ricerca finalizzata sull'efficacia di diversi agenti di contrasto nella valutazione delle articolazioni in corso di artropatia psoriasica.

La struttura collabora scientificamente nello sviluppo di processi e metodiche di diagnostica non invasiva con importanti strutture internazionali come il Memorial Sloan Kettern Cancer Center di New York, USA e l'University of Queensland-Translational Research Institute di Brisbane, Australia. Nel triennio 2016-2018 la struttura di Dermatologia Clinica ha pubblicato lavori sia in tema di psoriasi, di fotobiologia e vitiligine, di diagnostica non invasiva della cute, linfomi cutanei e di altre patologie infiammatorie della cute per un totale di 40 lavori su riviste indicizzate.

La commissione ha poi visitato la **UOSD Radiologia ad indirizzo dermatologico**, di cui è **responsabile il Dott. Solivetti Francesco Maria**.

Nel corso del triennio 2016-2018, la SSD di Radiologia e Diagnostica per Immagini a indirizzo dermatologico ISG ha prodotto 45.729 esami, con un trend annuale che indica un continuo moderato incremento nel numero delle prestazioni negli ultimi quattro anni, cui si associa un aumento del fatturato, tutto ciò nonostante il personale non sia stato aumentato nel numero e sia composto per più della metà da contrattisti; ad esse vanno aggiunte le teletermografie, eseguite da Medici della Struttura ma imputate su altro Centro di Costo, servizio che viene svolto in sinergia con l'unità di imaging non invasivo dell'istituto.

In dotazione esclusiva alla SSD di Radiologia a indirizzo dermatologico ci sono 3 ecografi di cui 1 con integrata la sonda ad alta frequenza (HFUS, 20MHz) per lo studio dei tessuti molli superficiali. In dotazione esclusiva è anche presente una RM artoscan dedicata allo studio delle piccole articolazioni e principalmente utilizzata per lo studio delle artropatie in ambito dermatologico. Completa il parco macchine in dotazione esclusiva ISG un tavolo radiologico per radiologia digitalizzata.

La radiologia è dotata di un software di radiomica in uso esclusivo per elaborazione in post-processing delle immagini medicali, in prevalenza utilizzato per la texture analysis (TA) delle immagini TC. La radiologia ISG ha inoltre spazi dedicati su apparecchiature in dotazione IFO: in particolare utilizza due TC multistrato con prestazioni nella quasi totalità per lo studio di pazienti con melanoma e due RMN rispettivamente con magneti da 1,5T e 3T per l'erogazione di prestazioni finalizzate in primo luogo allo studio dell'encefalo in pazienti con melanoma avanzato e allo studio di artropatie nel paziente complesso affetto da psoriasi.

La maggior parte delle prestazioni erogate può essere inclusa in tre distinte macroaree: i) studio di pazienti con melanoma, con particolare riferimento alle prestazioni ecografiche dei linfonodi e alle TC per stadiazione/follow-up, ii) allo studio della patologia della cute e dei tessuti molli semisuperficiali e iii) alle patologie che rientrano nella sfera della malattia dermatologica come le artropatie, senza dimenticare lo studio delle patologie rare.

L'attività clinico-scientifica è portata avanti da 4 radiologi (Dott. Francesco Maria Solivetti, Dott. Carlo De Mutiis, Dott. Antonino Guerrisi, Dott.ssa Flora Desiderio) di cui due contrattisti e da un contrattista medico internista dedicato all'imaging ecografico e alle teletermografie (Dott.ssa

Fulvia Elia).

Si stanno inoltre ponendo le basi per collaborazioni nazionali ed internazionali al fine di pianificare studi prospettici multicentrici.; è già stato approvato dal comitato etico uno studio retrospettivo di radiomica nei pazienti con melanoma avanzato in collaborazione con l'Università di Palermo.

Sono due i rami di ricerca principali dove è orientata la maggiore attività scientifica: a) la radiomica e in particolare l'esplorazione di nuovi biomarkers di imaging predittivi alla risposta in pazienti con melanoma avanzato sottoposti a trattamento immunoterapico e b) valutazione dell'artropatia psoriasica nel paziente complesso, multidisciplinare e multimodale (3T ad alto campo, ecografia con contrasto).

Sono otto i progetti attivi con approvazione del comitato etico.

L'analisi delle immagini di radiomica applicata ad una modalità di imaging consente di inquadrare il radiofenotipo delle lesioni che può essere messo in relazione al profilo molecolare del tumore al fine di identificare biomarker più robusti, così da poter stratificare i pazienti e identificare pazienti responders da non responders alle nuove terapie.

Nel melanoma avanzato questo ha un valore ancora più grande data la nota complessità biologica di questo tumore e l'aggressività nella sua forma metastatica. L'immunoterapia ha consentito di incrementare notevolmente la sopravvivenza a 5 anni e l'intervallo libero da malattia; tuttavia non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo e la selezione dei pazienti diventa essenziale per stabilire precocemente la strategia terapeutica valutando terapie alternative nei non responders, nell'evitare effetti collaterali e infine per non gravare sulla spesa economica, considerando il costo e la disponibilità di questi farmaci. L'approccio di radiomica è non invasivo, non richiede ulteriori indagini da quelle già previste e consente una contemporanea analisi in più siti anatomici su più lesioni in più intervalli temporali, rispetto all'approccio convenzionale con singolo prelievo biotico sulla lesione target.

La struttura è Ente riconosciuto Eurosafe Imaging, come Best Practice in conformità alla applicanda normativa CEE, per la riduzione della dose di radiazioni.

La strategia futura guarda a implementare la ricerca di biomarker di imaging utilizzando la tecnologia in post-processing su diverse modalità di imaging.

L'obiettivo principale è di costituire nel prossimo futuro una "banca dell'imaging" per ogni modalità e disease oriented al fine di poter utilizzare l'enorme quantità di dati collezionati per fini scientifici, un patrimonio unico se si pensa ai pazienti complessi seguiti dall'istituto e alle patologie rare.

Al fine di attuare in minor tempo e in maniera più efficace la strategia intrapresa sarebbe opportuno dotare la radiologia di ulteriore tecnologia e in particolare di software avanzati per l'analisi radiomica, moderni software in supporto allo studio ecografico standard e nuove sonde ecografiche anche 3D. Per la realizzazione di tali progetti figure come un data analyst esperto in intelligenza artificiale e data manager direttamente in forza all'unità diventano una necessità.

La commissione ha successivamente visitato la **UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione**, di cui è **responsabile il Dott. Antonio Cristaudo**, che ha spiegato l'attività svolta. Alla UOSD fa capo un'attività di assistenza ambulatoriale con servizi di:

1. Dermatologia Infettiva, che si articola in un centro MST e in una Unità HIV/AIDS e in due ambulatori annessi per:
  - a. Sarcoma di Kaposi
  - b. Lichen Sclero-atrofico

2. Immuno-allergologia, con annessi ambulatori di:
  - a. Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale
  - b. Malattie dermatologiche autoimmuni e Ulcere cutanee
3. Dermatologia Tropicale e dell'Immigrazione

Tra gli **obiettivi primari** della UOSD rientrano: la prevenzione, diagnosi e cura delle MST e dell'infezione da HIV, anche attraverso la conduzione di campagne di screening extra-ospedalieri; la conduzione di progetti di ricerca su MST e HIV nell'ambito di collaborazioni nazionali/internazionali; la diagnosi e cura di dermatosi immuno-ambientali; la promozione e partecipazione a progetti di ricerca sulla dermatite atopica e sulle dermatosi ambientali; la costituzione di un punto di riferimento clinico per il paziente dermatologico da Paese in Via di Sviluppo e/o immigrato.

L'attività di ricerca della UOSD si inserisce in un quadro di importanti collaborazioni a livello nazionale ed internazionale con altri ospedali e/o istituti di ricerca, quali l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC, Lione), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS, Roma), l'Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma), il Policlinico di Tor Vergata (Rome), l'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani" (Roma), l'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL, Roma), l'Ayder University Referral Hospital e l'Italian Dermatological Center (Mekelle).

Il servizio di **Dermatologia Infettiva** concentra la sua attività in due ambulatori distinti ma interconnessi, il **Centro MST** e l'**Unità HIV/AIDS**. Nel corso del 2018, il Centro MST ha effettuato più di 6000 visite, più della metà delle quali effettuate su pazienti afferenti nell'ambito di un programma di screening per HIV e MST. Il Centro ha diagnosticato circa 700 nuovi casi di MST, erogando circa 1400 relative prestazioni terapeutiche. Tra gli individui sottoposti a screening per infezione da HIV, quelli con infezione accertata (36 per l'anno 2018) afferiscono all'Unità HIV/AIDS della UOSD. Questa gestisce attualmente circa 550 pazienti HIV-infetti attraverso controlli clinico-diagnostici periodici, nonché test di valutazione delle funzioni neuro-cognitive. L'Unità è inoltre deputata alla prescrizione ed erogazione (in collaborazione con la Farmacia IFO) della terapia anti-retrovirale. Nel corso del 2018, sono state condotte più di 2300 visite sia su pazienti HIV-infetti gestiti per l'infezione da HIV direttamente dall'Unità HIV/AIDS della struttura, sia su pazienti HIV-infetti provenienti da altri centri. L'Unità ha inoltre attivato un percorso di screening per la prevenzione del carcinoma dell'ano mirata a pazienti HIV-infetti ad alto rischio per questa neoplasia (maschi omosessuali).

Dal 1992 il Centro MST è uno dei dodici centri in Italia a partecipare alla **Rete Nazionale di Sorveglianza delle MST** dell'ISS, contribuendo con un numero di casi pari a circa il 20% del volume delle diagnosi di MST a livello nazionale. In stretta collaborazione con l'ISS, il Centro partecipa attivamente al **monitoraggio delle resistenze agli antibiotici** di *Neisseria gonorrhoeae*.

Dal 2004, l'attività clinica della Dermatologia Infettiva è gestita attraverso l'utilizzo di una **cartella clinica informatizzata** per la registrazione, consultazione e analisi di tutti i dati anagrafici, clinici e di laboratorio dei pazienti afferenti alla struttura. I dati afferiscono all'archivio elettronico protetto secondo le norme che regolano la tutela dei dati sensibili e della privacy. Tale sistema è utile anche alla segnalazione elettronica dei dati relativi alle diagnosi di MST all'ISS.

Presso il Centro MST dal 2008 è attivo un programma longitudinale di coorte per la prevenzione dell'infezione da HIV, rivolto ai maschi omosessuali (MSM) residenti nel Lazio (**Progetto COROH, Coorte Romana HIV**). Nell'ambito di tale progetto, che ha come finalità la prevenzione dell'infezione da HIV sia attraverso interventi di natura educativa che screening semestrali

gratuiti per HIV e principali MST, sono afferiti al Centro oltre 2.000 MSM. Ad ogni visita di controllo, ai partecipanti viene offerto un counselling face-to face per promuovere modifiche di comportamento e controllo del rischio. Attraverso la somministrazione di questionari specifici, vengono inoltre valutate la diffusione e la tipologia di comportamenti di abuso associati al sesso (ChemSex).

Negli ultimi anni, il Centro si è fatto promotore di campagne di screening in ambiente extra-ospedaliero per la prevenzione dell'infezione da HIV in MSM. In tale contesto si sono inseriti due progetti, finanziati dal Ministero della Salute, basati sull'utilizzo presso **Point-of-care (POC) extra-ospedalieri di test rapidi** per la diagnosi di sifilide e altre MST ri-emergenti.

L'Unità HIV/AIDS, in stretta collaborazione con strutture infettivologiche nazionali, partecipa al reclutamento di pazienti HIV-infetti naive per la **COORTE ITALIANA ICONA**, che vanta ad oggi una casistica di oltre 16.500 persone. Grazie alle attività legate al progetto ICONA, l'Unità HIV/AIDS della UOSD partecipa ad una ricerca scientifica di altissimo livello mirata a migliorare la pratica clinica e la gestione della persona sieropositiva nel suo complesso.

L'Unità HIV/AIDS partecipa inoltre alla **sperimentazione del vaccino anti-HIV basato su Tat**, coordinata dall'ISS.

In stretta collaborazione con l'Anatomia Patologica e l'Endoscopia Digestiva dell'Istituto Regina Elena, l'Unità HIV/AIDS ha attivato per i pazienti HIV-infetti ad alto rischio per il **carcinoma squamoso dell'ano**, un programma di **screening** basato su PAP test anale periodico ed anoscopia ad alta risoluzione (**HRA**), in adempimento alle *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*.

La Dermatologia Infettiva svolge da anni attività clinica e di ricerca sull'infezione da **Papillomavirus umano (HPV)**. Recentemente, la struttura ha condotto uno studio finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata) mirato ad approfondire la diffusione e le caratteristiche dell'infezione orale da HPV in MSM con e senza infezione da HIV, nell'ambito del quale sono stati arruolati oltre 300 pazienti, sottoposti semestralmente a visite ORL nonché a raccolta di campioni biologici orali. La UOSD è **centro di riferimento per cinque malattie rare**, per le quali sono stati attivati due ambulatori dedicati, aperti il giovedì:

- Lichen Sclero-atrofico
- Sclerodermia sistemica
- Sclerosi cutanea
- Dermatomiosite
- Connettivite mista

**L'Ambulatorio del Lichen Sclero-atrofico**, patologia ad eziologia ignota che interessa l'apparato genitale maschile e femminile, gestisce ad oggi circa 230 pazienti, tutti segnalati al Registro Malattie Rare della Regione Lazio. L'attività dell'ambulatorio si concentra sulla valutazione di quadri clinici da sospetto Lichen Sclerosus genitale, sulla conferma diagnostica con biopsia ed esame istologico, ma anche attraverso l'utilizzo di tecniche diagnostiche non invasive (microscopia confocale, termografia), sulla diagnosi differenziale delle forme atipiche di Lichen Sclerosus ad evoluzione neoplastica, nonché sulla gestione della terapia di prima linea secondo LL.GG. e di seconda linea tramite medicina rigenerativa (PRP, Lipofilling). L'ambulatorio offre inoltre consulenza sessuologica individuale e di coppia con valutazione del livello di QoL.

All'interno della Dermatologia Infettiva è inoltre attivo ogni martedì pomeriggio l'**Ambulatorio del Sarcoma di Kaposi**. L'attività assistenziale è rivolta a pazienti con Sarcoma di Kaposi prevalentemente del tipo mediterraneo, che provengono da molte regioni del sud del Paese. L'ambulatorio segue attualmente circa 200 pazienti e dispone di un ampio archivio clinico di casi con malattia a diversi stadi di evoluzione. L'attività dell'Ambulatorio è condotta in stretta collaborazione con il Laboratorio di Istopatologia Cutanea per la conferma diagnostica, con la Oncologia Medica A-IRE per i casi che necessitano trattamento chemioterapico e con la Chirurgia Plastica Ricostruttiva ISG per i casi di trattamento chemioterapico locale (elettrochemioterapia).

L'**Ambulatorio delle Malattie Autoimmuni** rappresenta un importante servizio per la diagnosi e il trattamento, nonché per l'informazione e la prevenzione di malattie quali la Sclerodermia sistemica, il Lupus Eritematoso, la Dermatomirosite, la Sindrome di Sjogren, le Vasculiti, le Dermatosi bollose e molte altre patologie autoimmuni. Nel triennio 2016-2018 l'Ambulatorio ha effettuato quasi 1500 visite ambulatoriali, con circa 250 ricoveri in Day Hospital. L'Ambulatorio opera unitamente ai servizi di Cardiologia, Fisiopatologia respiratoria, Gastroenterologia, Psichiatria e di laboratorio dell'Istituto Regina Elena per la realizzazione di un programma finalizzato alla prevenzione, all'assistenza e alla ricerca di nuovi protocolli terapeutici per le malattie cutanee autoimmuni. Collabora attivamente con il Gruppo Italiano di Dermatologia Autoimmune (GIDA) e con il Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia-Onlus (GILS), per offrire controlli gratuiti e contribuire alla divulgazione di una corretta informazione nonché alla diagnosi precoce di queste malattie.

L'**Ambulatorio delle Ulcere** effettua diverse prestazioni al fine di consentire un corretto inquadramento eziopatogenetico dell'ulcera e conseguentemente un'adeguata terapia medica e/o chirurgica. Visita dermatologica, courettage, debridement parziale e totale, medicazione, applicazione di medicazione avanzata, elastocompressione e biopsia cutanea sono tra le prestazioni erogate dall'ambulatorio. In collaborazione con la Microbiologia dell'Istituto, effettua inoltre una caratterizzazione microbiologica dei batteri che producono biofilm al fine di supportare un più appropriato intervento medico, e di migliorare le conoscenze circa il ruolo di questi batteri nel mantenimento delle lesioni cronico-ricidivanti

La **Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale** è una struttura clinico-assistenziale rivolta alla prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie allergiche di natura ambientale e professionale che riconoscono nella cute, nelle mucose e negli annessi i bersagli principali di espressione. Il servizio svolge i suoi interventi mediante due principali strutture ambulatoriali: la Dermatologia Allergologica ed il Centro di ricerca per la diagnosi e la cura della Dermatite Atopica. L'Ambulatorio offre la possibilità di eseguire un'ampia gamma di prove allergologiche: patch test; prick test per allergeni ambientali; prick test e prick by prick per alimenti, foto patch test e foto-test. Il servizio è inoltre provvisto di una vasta allergoteca ed è in grado di effettuare prove specifiche con sostanze presenti nelle singole realtà lavorative. Il servizio di allergologia è punto di riferimento per pazienti affetti da dermatite da contatto, e per tutti gli operatori che si interessano di patologia del lavoro (INAIL, Servizi di Medicina del Lavoro). Nel triennio 2016-2018, la Dermatologia Allergologica ha erogato circa 18.000 prestazioni.

All'intensa attività clinico-assistenziale, si affianca la partecipazione a numerosi progetti di ricerca finalizzati allo studio delle dermatosi professionali, delle dermatiti da nichel e da altri metalli (cromo, cobalto, palladio, platino, titanio, ecc.), e della Dermatite Atopica. Attualmente

l'Ambulatorio è coinvolto in 4 progetti di ricerca sulle dermatosi professionali (3 finanziati dall'INAIL e uno dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie, CCM), e in 5 trials clinici internazionali di fase III sulla Dermatite Atopica.

Da ottobre 2018, è attivo presso la struttura il **Centro per la diagnosi e cura della Dermatite Atopica**, una patologia infiammatoria cutanea a decorso cronico-ricidivante, nella cui patogenesi sono coinvolti numerosi fattori ambientali e genetici. Ogni paziente con sospetta dermatite atopica viene sottoposto a visita e a raccolta di dati demografici e clinico-comportamentali. In base al sospetto diagnostico il paziente è sottoposto alle relative prove allergologiche ed eventuali prelievi finalizzati all'identificazione dell'agente responsabile e/o di eventuali comorbidità. Sono inoltre previsti, in stretta collaborazione con UO Metabolomica e con il Laboratorio di Patologia Clinica e Microbiologia dell'Istituto, indagini specifiche per la valutazione dello stato della barriera cutanea, dei lipidi cutanei e del microbioma cutaneo. Il Centro valuta l'eleggibilità per trattamenti convenzionali (terapia medica, fototerapia) o per la terapia sistemica, effettuando follow-up molto rigidi con periodici controlli di esami emato-chimici e strumentali volti alla valutazione dell'iter terapeutico ed agli eventuali eventi avversi in corso di trattamento.

La UOSD di Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazione nell'ultimo triennio ha prodotto **60 pubblicazioni** su riviste indicizzate, con un IF complessivo di 192,93. E' coinvolta in **24 studi clinici**, 12 dei quali finanziati per una cifra complessiva che ammonta a circa **1.050.000 euro**. Quattro sono le principali aree di ricerca sulle quali tali studi sono focalizzati: Infezioni a Trasmissione Sessuale (5 studi), infezione da HIV (7 studi), Malattie e Tumori Rari (2 studi), Immuno-allergologia (10 studi).

La commissione ha visitato la **UOC Dermatologia Oncologica e Prevenzione**, di cui è **responsabile il Dott. Pasquale Frascione**, che ha illustrato l'attività svolta.

La struttura dispone di sette ambulatori che hanno erogato nel 2018 circa 25.000 prestazioni.

La struttura è centro di riferimento regionale per le malattie rare per il melanoma familiare e primitivo multiplo.

Il Melanoma cutaneo (MC) è una neoplasia cutanea molto aggressiva, la cui incidenza è in progressivo aumento negli ultimi decenni. Nei Paesi più sviluppati, il MC occupa il sesto posto tra le neoplasie più diffuse. L'aumento dell'incidenza riguarda sia le popolazioni giovanili che quelle più anziane.

L'eziologia del MC è complessa ed eterogenea in quanto coinvolge fattori di rischio ambientali e costituzionali. Il principale fattore di rischio ambientale per MC è l'esposizione alle radiazioni ultraviolette (UVR). E' stato ampiamente dimostrato, infatti, che le radiazioni ultraviolette sono implicate nella neogenesi e nella eziopatogenesi del MC. Tuttavia, si riconoscono anche fattori di rischio costituzionali che possono predisporre al MC: fototipo, fenotipo, elevato numero di nevi, presenza di nevi atipici, **storia personale e familiare di MC**.

In particolare, una storia personale di MC incide per il 10-12%, mentre il rischio di sviluppare successivi melanomi per un paziente a cui è già stato diagnosticata la neoplasia aumenta del 5-8%. Si introducono così il Melanoma Familiare (MF) ed il Melanoma Primitivo Multiplo (MPM). E' fondamentale, alla luce di questi dati, che tutte le genealogie a rischio ed i pazienti con melanoma multiplo vengano sottoposti ad una **consulenza genetica** finalizzata all'identificazione dei soggetti

con mutazione dei geni che ad oggi sono conosciuti avere una maggiore suscettibilità per il melanoma cutaneo. Sono, infatti, stati identificati geni ad **alta penetranza** e geni a **bassa penetranza**. Tra i primi ricordiamo il CDKN2A ed il CDK4, tra i secondi MC1R, Bap1, etc..

La penetranza è la capacità del gene mutato di indurre la neoplasia. Un'alta penetranza predispone il soggetto con mutazione ad un alto rischio di sviluppare la neoplasia nel corso della vita.

Dunque, la consulenza genetica è indicata in tutti i casi di pazienti con MF e MPM. In tali circostanze, è possibile ipotizzare l'esistenza di una predisposizione allo sviluppo del MC correlata ad una mutazione mendeliana in un singolo gene ad elevata penetranza. La consulenza genetica, inoltre, mira a selezionare i casi che presentano indicazione ad effettuare altri test molecolari per l'identificazione di altre mutazioni patogenetiche in geni correlati al CDKN2A e CDK4. Ci sono famiglie, infatti, in cui sono presenti casi di melanoma, casi di carcinoma della mammella, di carcinoma renale, melanoma oculare. In tutti questi casi è opportuno effettuare ricerche anche su altri geni correlati come BRC1-2, Bap1, etc... L'individuazione di una mutazione patogenetica può fornire l'indicazione ad eseguire monitoraggi periodici anche per ulteriori organi (in particolare il pancreas in alcune specifiche genealogie) per i quali viene identificato o può essere sospettato, alla luce del risultato del test genetico, un incrementato rischio di degenerazione neoplastica. In aggiunta, il risultato positivo del test genetico rende possibile, mediante analisi molecolare mirata nei familiari candidati, l'individuazione, all'interno della genealogia del probando (colui che per primo ha sviluppato il melanoma nella famiglia), di consanguinei ad "elevato rischio" neoplastico. La consulenza genetica è utile, anche, per la selezione di pazienti per i quali è indicato procedere ad approfondimenti molecolari, per identificare il gene/i indicato/i per lo specifico caso e per interpretare il risultato. Al termine del percorso di genetica medica, il genetista redige una relazione di commento che potrà essere utilizzata e discussa in ambito multidisciplinare (DMT melanoma) ai fini della programmazione del follow-up e della terapia più appropriati al singolo caso.

Tutti i pazienti seguono il PDTA che prevede:

- Consulenza Genetica
- Tests molecolare con ricerca mutazioni in CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, MITF
- Visite dermatologiche tri/semestrali in base ai fattori di Rischio clinico-biologici.

I fattori che suggeriscono il sospetto di una forma ad ereditarietà mendeliana di MC o stati selezionati nell'ambito di specifiche raccomandazioni della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU):

Storia personale o familiare di:

- Mutazione nota in un gene predisponente (CDKN2A, CDK4)
- Due o più casi di melanoma nello stesso ramo della famiglia
- Presenza di melanoma multiplo
- Sindrome del nevo displastico (DNS) (o nevo atipico) e melanoma (nel paziente con DNS o nei familiari)

La diagnosi di melanoma familiare secondo il Consorzio Internazionale per la genetica del melanoma è raccomandata in presenza di:

- Tre o più casi di melanoma dello stesso ramo di una famiglia
- Due o più casi di melanoma in parenti di primo grado



La UOSD di Dermatologia Oncologica dell'Istituto San Gallicano, da circa 23 anni, si occupa di selezionare, nell'ambito del MC, i casi di MF e di MPM. I pazienti che rientrano in queste categorie, infatti, sono periodicamente valutati (clinicamente e dermatoscopicamente) per l'individuazione precoce di lesioni melanocitarie a rischio/sospette per MC. Tali lesioni vengono sottoposte ad asportazione chirurgica e i pazienti effettuano un follow-up periodico clinico, dermoscopico e strumentale, in base alla stadiazione della malattia. I pazienti con MF ed MPM, in collaborazione con la UOC Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. San Camillo-Forlanini/Università "La Sapienza" (Direttore: Prof.ssa Paola Grammatico), vengono inviati alla consulenza genetica ed esame molecolare.

L'attività di consulenza genetica, offrendo un servizio specialistico dedicato, ha lo scopo non solo di proseguire nell'individuazione delle condizioni in cui il MC è la tipologia neoplastica predominante, ma anche di riconoscere tutti quei casi in cui segrega, all'interno di una genealogia, una mutazione correlata ad una sindrome da aumentata suscettibilità neoplastica multiorgano, in cui il MC non è la forma maligna predominante (es: sindrome del carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio, sindrome di Cowden, ecc.). Molti pazienti affetti da MC presentano infatti associazione con altre patologie oncologiche: K mammario, linfomi, K colon, K renale, ecc. L'individuazione del rischio per un determinato spettro di forme neoplastiche nei probandi e successivamente anche nei familiari (sia affetti che asintomatici), avrà come impatto immediato quello di permettere di programmare opportuni screening preventivi mirati (organizzati secondo le vigenti linee guida relative alla specifica forma ereditaria) con notevole riduzione dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale. E' infatti auspicabile che un approccio organizzato secondo tale metodologia (basata anche sulla diffusione di conoscenze specialistiche a livello interdisciplinare) porti alla programmazione di screening selettivi per patologia e alla conseguente riduzione degli screening di massa, per i quali non si riconosce una reale efficacia nel ridurre l'incidenza di patologia neoplastica. Ad ultimo, i dati e le considerazioni mediche e laboratoristiche che verosimilmente emergeranno dal lavoro svolto potranno essere tradotti in produzione scientifica.

### **CONSULENZA GENETICA**

Si tratta di un processo che consta di più fasi. Il primo incontro (consulenza pre-test) è volto a valutare la storia neoplastica personale (comprensiva di fattori di rischio noti per MC: esposizione ai raggi solari, ustioni, presenza di nevi atipici/displastici, ecc.) e familiare del paziente (corredata di tutta la possibile documentazione relativa alle patologie neoplastiche riferite), al fine di porre o meno l'indicazione a procedere ad un test genetico. Il genetista elabora l'albero genealogico (possibilmente esteso ad almeno 3 generazioni e comprendente come minimo i familiari di II grado del probando), registrando tutti i casi di MC e di altre neoplasie maligne (sede della lesione, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, ecc). L'analisi molecolare è avviata previo consenso del probando, dopo che questo sia stato edotto relativamente al significato, agli scopi e ai limiti dell'analisi.

Un successivo incontro (consulenza post-test) è programmato per discutere il risultato dell'indagine e rendere noti i risvolti (personali ed eventualmente anche familiari) correlati all'esito ottenuto. A conclusione della consulenza il genetista redige e rilascia al paziente una relazione riassuntiva.

### **SELEZIONE DELLE PAZIENTI CHE POSSONO ACCEDERE AL TEST GENETICO**

I principali geni correlati ad incrementata suscettibilità per lo sviluppo del MC sono *CDKN2A* e *CDK4* (il solo *CDKN2A* è correlato a circa il 40% dei casi di MF) (Goldstein et al., 2006) (Goldstein et al., 2007) (Begg et al., 2005). Oltre a questi esistono altri geni (es. *BAP1* che conferisce incrementata suscettibilità anche per lo sviluppo del melanoma oculare, del mesotelioma, del tumore renale a cellule chiare e del carcinoma basocellulare; *POT1* correlato a cancro colon-rettale, leucemia linfatica cronica e glioma; ecc.) (Rai et al., 2016) (Haugh et al., 2017) (Robles-Espinoza et al., 2014) (Calvete et al., 2017) le cui mutazioni patogenetiche sono correlate ad un incremento del rischio per lo sviluppo del MC. In aggiunta, è da tenere in considerazione che esistono altre sindromi ben definite (sindrome di Cowden, sindrome del carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio) nell'ambito delle quali è stato individuato un incrementato rischio per lo sviluppo del MC (seppur non come neoplasia dominante in tale contesto) (Leachman et al., 2017). Ad oggi, i campioni di sangue dei pazienti nei quali è indicato procedere al test genetico sono trasferiti alla UOC Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. San Camillo-Forlanini/Università "La Sapienza" (Direttore: Prof.ssa Paola Grammatico). In questa sede viene condotto lo studio molecolare, che consiste nell'analisi dell'intera sequenza codificante (esoni 1alfa, 1beta, 2 e 3) insieme a regioni delle giunzioni esone-introne, alla regione 5'UTR e alle alterazioni genomiche causali note del gene *CDKN2A* + analisi dell'esone 2 del gene *CDK4*.

Grazie all'impiego di tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS, Next Generation Sequencing) è possibile estendere l'analisi genetica a tutti i geni ad oggi rilevanti per la diagnosi molecolare di melanoma ereditario (Leachman et al., 2017). A questo scopo, presso la UOC Laboratorio di Genetica Medica - A.O. San Camillo-Forlanini, è stato disegnato un pannello NGS che include le intere sequenze codificanti e le giunzioni esone-introne (copertura= 100X) dei seguenti *loci*: *CDKN2A*, *CDK4*, *MITF*, *POT1* e *BAP1*. L'impegno della tecnologia NGS permetterà di eseguire un maggior numero di indagini con tempi di refertazione ridotti. Il pannello sarà validato su piattaforma Ion Torrent S5XL mediante analisi del DNA di pazienti già caratterizzati in precedenza. Successivamente, l'analisi NGS verrà integrata nel percorso diagnostico dei pazienti con MC familiare e multiplo. Grazie a questa implementazione tecnologica, sarà inoltre possibile rivalutare pazienti affetti risultati negativi ai precedenti test genetici.

Al fine di ridurre l'evenienza di problemi interpretativi del risultato, l'analisi viene sempre eseguita, salvo rare eccezioni, su un individuo che ha sviluppato la neoplasia (possibilmente sul caso più informativo della genealogia in questione).

## **DISCUSSIONE DELL'ESITO DEL TEST GENETICO**

**Risultato negativo: NON** è stata identificata una mutazione patogenetica nel/nei gene/i correlato/i ad incrementata suscettibilità neoplastica analizzato/i nel paziente. Il genetista spiega il significato dell'indagine negativa, che non esclude l'esistenza di una componente genetica su base mendeliana nell'eziologia del MC del probando; viene pertanto valutata dallo specialista l'indicazione a procedere ad ulteriori studi molecolari riguardanti altri geni. Il probando potrà essere rivalutato nel tempo alla luce di nuovi elementi correlati alla sua anamnesi personale/familiare o di nuove evidenze scientifiche. Il paziente prosegue il follow-up dermatologico secondo quanto ritenuto opportuno dallo specialista dermatologo.

**Risultato positivo:** è stata identificata una mutazione patogenetica nel gene *CDKN2A* (o più raramente in altro gene) che può essere considerata un fattore ad elevata penetranza a cui riferire lo sviluppo della patologia cutanea del paziente. Il probando viene classificato nella categoria ad

“alto rischio” per lo sviluppo di ulteriore MC. Il risultato viene discusso nell’ambito di incontri interdisciplinari e vengono prospettate al paziente le opportune procedure di sorveglianza neoplastica. Si valuta l’opportunità di procedere a ricerca mirata della mutazione riscontrata nei familiari.

### **ANALISI MOLECOLARE MIRATA NEI FAMILIARI DEL PROBANDO**

*CDKN2A*, così come gli altri geni correlati ad incrementata suscettibilità per il MC, si trasmette con modalità autosomica dominante. Pertanto, una mutazione patogenetica in uno di questi geni può essere trasmessa dal probando al 50% dei suoi figli (indipendentemente dal sesso) e, qualora non si tratti di una mutazione “de novo”, potrebbe essere presente, sempre con probabilità del 50%, nelle sorelle, nei fratelli e in uno dei genitori. E’ quindi indicato che, i familiari a rischio di aver ereditato la variante patogenetica, eseguano a loro volta una consulenza genetica al fine di sottoporsi, qualora lo richiedano e dopo aver ricevuto esaustive informazioni circa il significato del test proposto, all’analisi per la ricerca della mutazione già identificata nella loro parente. Lo studio “a cascata” della genealogia del probando permette quindi di mettere in atto metodiche di medicina preventiva personalizzate nei soggetti portatori di mutazione.

### **ORGANIZZAZIONE DEL MONITORAGGIO NEOPLASTICO PER LE ALTRE FORME TUMORALI ASSOCIATE AI GENI CORRELATI AD INCREMENTATA SUSCETTIBILITA’ PER IL MELANOMA CUTANEO**

Esiste, per i soggetti portatori di mutazione in un gene correlato ad elevata suscettibilità per lo sviluppo del MC, un aumentato rischio anche per l’insorgenza di altre tipologie neoplastiche, variabile a seconda del gene mutato. Nel caso di mutazioni in *CDKN2A*, è segnalato in particolare un incremento del rischio per K pancreatico (rischio complessivo del 12-21% nel corso dell’intera vita) (Vasen et al., 2000)(Lynch et al., 2002)(Harinck et al., 2012); se rilevate mutazioni in *BAP1* esiste un significativo rischio (difficilmente stimabile) per ulteriori lesioni cutanee (nevi di Spitz atipici e carcinoma basocellulare), per K renale a cellule chiare, per mesotelioma e per melanoma oculare. I pazienti con mutazione in uno di questi geni vengono informati circa l’indicazione (che varia a seconda delle caratteristiche costituzionali individuali, del gene in questione e/o della distribuzione della familiarità neoplastica) a sottoporsi a specifica sorveglianza neoplastica. L’organizzazione del follow-up potrà essere discussa e pianificata con gli specialisti di pertinenza nell’ambito del PDTA.

Per ultimo, la commissione ha visitato la UOSD **Chirurgia plastica ad indirizzo dermatologico e rigenerativo**, di cui è **responsabile la Dott.ssa Emilia Migliano**.

L’attività scientifica e di ricerca, ha evidenziato la responsabile, è strettamente legata alla clinica e si è particolarmente orientata sulle seguenti linee di Ricerca Corrente del Ministero della Salute:

- linee di ricerca sul **melanoma** (studi sulle cellule staminali da melanoma e microambiente)
- linee di ricerca sulla **vitiligine** (studi sui melanociti, metabolismo lipidico e mitocondriale)
- Gruppo IRE-ISG di ricerca **traslazionale sul melanoma** ( progetti su biopsia liquida e bio-banking del melanoma)
- Linee di ricerca sui **carcinomi squamosi** (studi sui cheratinociti e danno da fotoesposizione)
- Linee di ricerca sul **tessuto adiposo (sulle cellule staminali adulte**, sulle metodiche di estrazione della frazione stromale e sulla caratterizzazione e confronto di efficacia )

- Linee di ricerca sui **fattori di crescita dal sangue periferico** ( Plasma Ricco di Piastrine) : effetti terapeutici su cicatrici e **ulcere da decubito**
- Identificazione di **target molecolari e studi virologici in tumori rari della cute e della mucosa** (Gruppo **Traslazionale** IRE-ISG)
- Studi clinici sull'impatto delle **micrometastasi linfonodali** da melanoma sulla sopravvivenza (correlazione clinico-chirurgica e istologica)
- Partecipazione a **studi multicentrici con IMI** (Intergruppo Melanoma Italiano)
- Terapie cellulari combinate in chirurgia plastica ricostruttiva ( applicazioni cliniche) su **nevi giganti e cicatrici patologiche**.

Sono stati quindi presentati i seguenti dati di attività:

#### **ATTIVITA' CLINICO-CHIRURGICA**

La Chirurgia Plastica ISG ha effettuato nel 2018:

- 1365 interventi DS con incremento del 30 %
- 300 interventi in ricovero ordinario, (pazienti con melanoma localmente avanzato, 200 linfadenectomie selettive con incremento del 60%), 60 tumori rari, 60 elettrochemioterapie con bleomicina)
- 1250 interventi ambulatoriali per tumori della cute e delle mucose
- 3000 prime visite specialistiche di chirurgia plastica
- nel Centro di Rigenerazione Tessutale, circa 250 prestazioni specialistiche, 150 trattamenti in applicazione di progetti di ricerca e studi approvati dal Comitato Etico.

Espleta attività come centro della rete formativa specialistica della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica della Sapienza di Roma.

È Centro per i Tumori rari solidi dell'adulto in Euracan di ERN (dominio G9 in IFO), Centro clinico associato di Oeci, è il Centro chirurgico europeo di formazione specialistica in trattamenti con elettrochemioterapia avendone realizzati oltre 700.

Svolge un Ruolo centrale nel DMT del Melanoma IFO e nel suo PDTA, svolge un Ruolo centrale nel DMT Non melanoma Skin Cancer IFO e nel suo PDTA, ha Valori di Impact Factor in aumento (7 lavori con IF di 25, in aumento del 20%) e ha un Numero di studi presentati al Comitato Etico pari a 12 .

#### **4. INCONTRO DI SINTESI RISERVATO AI COMMISSARI E CONCLUSIONI**

##### **Istituto Tumori Regina Elena**

Dall'analisi dell' ampia documentazione prodotta dalla Direzione dell'Istituto, da cui si apprendono la produzione clinico-assistenziale, l'attività di ricerca scientifica di base e clinica nonché formativa del personale, la presentazione dell' assetto organizzativo clinico-assistenziale in continua evoluzione correlata alla ricerca durante la seduta plenaria nonché la successiva illustrazione delle varie attività clinico-assistenziale e di ricerca da parte dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante la visita e l'ispezione diretta delle strutture sia assistenziali che di ricerca scientifica, hanno permesso ai commissari di formarsi una opinione sulla tipologia delle attività sanitarie e di ricerca dell'Istituto, sull'entità degli spazi e sul personale dedicato all'assistenza e alla

ricerca, e sulla tipologia dell'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee ed, in particolare sulla programmazione strategica.

Dalla descrizione delle linee di ricerca, dall'elenco dei lavori scientifici e dai colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca, la Commissione ha rilevato che le attività scientifiche riguardano pressoché esclusivamente la disciplina di "oncologia".

La Commissione apprezza che l'Istituto, nonostante le criticità economiche e la carenza di risorse (piano di rientro, reingegnerizzazione della rete ospedaliera regionale, mancato turnover del personale) sia riuscita a intraprendere, per gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) articolati in Istituto Regina Elena e Istituto Santa Maria e San Gallicano, efficaci misure organizzative per migliorare la sua performance sia a livello assistenziale che di ricerca scientifica, adottando piani strategici aziendali pluriennali sostenibili.

Considerato il suo ruolo di struttura sanitaria altamente specializzata a valenza nazionale, la Commissione ritiene che la percentuale di pazienti provenienti da fuori Regione rispetto al numero di pazienti assistiti in regime di degenza ordinaria possa essere aumentata in misura significativa. La Commissione, considerata la professionalità degli operatori, ritiene sussistano notevoli potenzialità a tale riguardo, soprattutto con l'implementazione di quanto previsto dal Piano strategico.

Riguardo alla capacità di attrazione di risorse per la ricerca, si ribadisce quanto già raccomandato dalla precedente Commissione. Si ritiene che la presenza di personale altamente qualificato e il potenziamento delle strutture di supporto alla ricerca permettano di incrementare tale capacità a livello europeo, partecipando maggiormente a reti oncologiche di ricerca transfrontaliere.

La Commissione apprezza i notevoli sforzi dell'Istituto riguardo all'applicazione degli strumenti di governo clinico finalizzati al miglioramento continuo dell'organizzazione e della gestione dell'attività clinica, della qualità e della sicurezza dei servizi e delle prestazioni sanitarie. A tale riguardo, si raccomanda di porre una particolare attenzione, nel prossimo biennio, all'informatizzazione di tutta l'attività clinica (degenza ordinaria, day hospital, day surgery, day service) e all'integrazione con la ricerca scientifica.

È auspicabile un ulteriore incremento dell'organizzazione, dell'implementazione e del perfezionamento dei percorsi clinico-assistenziali per le varie patologie oncologiche e delle varie procedure, nel rispetto delle linee guida nazionali e internazionali, tenendo presente l'esigenza della importante continuità assistenziale.

La Commissione ha apprezzato come alcune aree chirurgiche effettuino delle procedure estremamente avanzate con delle aree di grande innovazione sviluppate in un'ottica di piena sinergia con l'analisi scientifica.

Si è inoltre rilevato un efficiente sistema di gestione temporale delle sale operatorie con conseguente incrementata produttività delle procedure effettuate.

Tuttavia, durante la visita al blocco operatorio è emersa una criticità rappresentata dall'incompleto allestimento di una facility on site per l'anatomia patologica che consentirebbe di velocizzare gli esami istologici intraoperatori, attualmente effettuati nei locali dell'Anatomia patologica, situati a distanza significativa dal blocco operatorio. Il prof Pellacani suggerisce che l'acquisizione di un nuovo microscopio digitale ad alta risoluzione potrebbe ovviare alla necessità di allestire la nuova facility. La Commissione ritiene che questa criticità andrebbe comunque risolta al più presto.

Durante la visita ai laboratori di ricerca è stata apprezzata il taglio traslazionale di molti dei progetti, che appaiono al passo con la ricerca di frontiera. E' stato peraltro sottolineato come la grande casistica oncologica disponibile offrirebbe la possibilità di generare un alto numero di modelli murini recanti tumori derivati dai pazienti (xenopatients) su cui testare potenziali nuovi farmaci derivanti dalle ricerche in atto o da riposizionamento. A questo fine emerge tuttavia quale condizione la

disponibilità (per ora assente) di un adeguato stabulario per poter generare e mantenere questi importanti modelli preclinici. Anche questa criticità andrebbe confrontata e risolta per raggiungere gli ambiziosi obiettivi proposti.

La Commissione prende atto con soddisfazione che i provvedimenti organizzativi adottati abbiano avuto, nel triennio 2016-2018, una ricaduta positiva sia sulla produzione clinico-assistenziale e di ricerca scientifica, sia sul conto economico consolidato. Infatti, da una perdita di esercizio pari a € 42.739.505 nel 2016, la perdita è passata a € 24.869.677 nel 2017 e € 21.545.645 nel 2018. Inoltre, apprezza che la Regione Lazio, con provvedimenti adottati risp. nel 2016 e nel 2019, abbia assegnato all'Istituto i contributi per la copertura delle perdite registrate nel periodo 2013-2017. Dal Piano strategico 2018-2020 emerge altresì che per l'anno 2019 è prevista un'ulteriore apprezzabile riduzione del disavanzo, per passare a €14.855.855 nel 2020. Considerati i provvedimenti organizzativi finora adottati, quelli programmati a breve termine e contando che da parte degli organi istituzionali competenti vengano intraprese anche in futuro adeguate misure compensative, la Commissione auspica il raggiungimento del pareggio bilancio entro il prossimo biennio.

Sulla base di quanto sopra esposto e con l'esplicito invito a voler far proprie le raccomandazioni sopra formulate, la Commissione, valutate le attività di eccellenza clinico-assistenziale, di ricerca scientifica correlata con l'assistenza, organizzativo-gestionali e formative, ritiene che sussistano i presupposti affinché all'Istituto sia confermato il riconoscimento del carattere scientifico.

Prof. ssa Carola Ponzetto \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Prof. Luca Saba \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Dott. Karl Albert Kob \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

## **Istituto Santa Maria e San Gallicano**

Dall'analisi della ampia documentazione prodotta dalla Direzione dell'Istituto, da cui si apprendono, per l'Istituto Santa Maria e San Gallicano, la produzione clinico-assistenziale, l'attività di ricerca scientifica di base e clinica nonché formativa del personale, la presentazione dell'assetto organizzativo clinico-assistenziale in continua evoluzione integrata con la ricerca durante la seduta plenaria nonché la successiva illustrazione delle varie attività clinico-assistenziale e di ricerca da parte dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante la visita e l'ispezione diretta delle strutture sia assistenziali che di ricerca scientifica, hanno permesso ai commissari di formarsi una opinione sulla tipologia delle attività cliniche e di ricerca dell'Istituto, sull'entità degli spazi e sul personale dedicato all'assistenza e alla ricerca, e sulla tipologia dell'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee ed, in particolare sulla programmazione strategica.

Dalla descrizione delle linee di ricerca, dall'elenco dei lavori scientifici e dai colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca, la Commissione ha rilevato che le attività scientifiche sono in linea con la disciplina di "dermatologia" nelle sue diverse componenti, riuscendo ad integrare ambiti di ricerca differenti.

La Commissione apprezza che l'Istituto, nonostante le criticità economiche e la carenza di risorse (piano di rientro, reingegnerizzazione della rete ospedaliera regionale, mancato turnover del personale) sia riuscito a intraprendere efficaci misure organizzative per migliorare la sua performance sia a livello assistenziale che di ricerca scientifica, adottando piani strategici aziendali pluriennali sostenibili.

Considerato il suo ruolo di struttura sanitaria altamente specializzata a valenza nazionale, la Commissione ritiene che la percentuale di pazienti provenienti da fuori Regione rispetto al numero di pazienti assistiti in regime di degenza ordinaria debba essere aumentata in misura significativa. La Commissione, considerata la professionalità degli operatori, ritiene sussistano notevoli potenzialità a tale riguardo, soprattutto con l'implementazione di quanto previsto dal Piano strategico.

Riguardo alla capacità di attrazione di risorse per la ricerca, si ribadisce quanto già raccomandato dalla precedente Commissione. Si ritiene che la presenza di personale altamente qualificato e il potenziamento delle strutture di supporto alla ricerca degli IFO permettano di incrementare tale capacità a livello europeo, partecipando maggiormente a reti oncologiche di ricerca transfrontaliere.

Tuttavia si ritiene che personale dedicato alla ricerca specifico per l'Istituto Santa Maria e San Gallicano possa generare un forte impulso alla ricerca nella disciplina anche includendo campi non oncologici, soprattutto alla luce degli eccellenti risultati conseguiti dai laboratori di ricerca, in particolare dalla UOC Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea e Centro di Metabolomica e dalla UOSD Microbiologia e Virologia, promuovendo in tal modo filoni di ricerca traslazionale ed espandendo il potenziale di ricerca clinica insito nell'alto numero di prestazioni assistenziali, nella capacità di gestire il paziente dermatologico sotto tutti i suoi aspetti e nei differenti livelli di complessità, e nella presenza di personale qualificato con capacità di produzione scientifica.

Inoltre si rimarca una elevata presenza di personale precario, seppure altamente specializzato ed essenziale al funzionamento delle attività e delle piattaforme laboratoristiche. Questo comporta una dispersione di competenze ove non vi sia un piano di stabilizzazione preciso.

Va anche favorita la capacità formativa dell'Istituto stesso e la messa in rete delle piattaforme di laboratorio e cliniche al fine di rafforzare i legami con altri Enti di Ricerca sia a livello regionale sia Nazionale.

La Commissione apprezza i notevoli sforzi dell'IFO riguardo all'applicazione degli strumenti di governo clinico finalizzati al miglioramento continuo dell'organizzazione e della gestione dell'attività

clinica, della qualità e della sicurezza dei servizi e delle prestazioni sanitarie. A tale riguardo, si raccomanda di porre una particolare attenzione, nel prossimo biennio, all'informatizzazione di tutta l'attività clinica (degenza ordinaria, day hospital, day surgery, day service) a all'integrazione della medesima con la ricerca scientifica.

È auspicabile, inoltre, un ulteriore incremento dell'organizzazione, dell'implementazione e del perfezionamento dei percorsi clinico-assistenziali per le varie patologie dermatologiche e delle varie procedure, nel rispetto delle linee guida nazionali e internazionali, tenendo presente l'esigenza della continuità assistenziale. Questa potrà essere ottenuta con una migliore organizzazione Dipartimentale che preveda la costituzione di più Unità Complesse articolate in specifiche UOSD. Infatti lo status attuale mostra la sola presenza di 2 UOC, quella di Dermatologia Clinica che racchiude 8 UOSD e 1 UOS, e quella di Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea e CIRIM.

Tale organizzazione potrebbe essere meglio ottimizzata mantenendo una UOC di Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea, con attività prevalentemente rivolte alla ricerca e con una impronta di ampia trasversalità e traslazonalità, utile al sostegno ed alla promozione della ricerca per l'intero comparto clinico, e generando 2 ulteriori UOC, in modo da disegnare un assetto organico e funzionale, accanto alla UOC di Dermatologia Clinica, una sul tema di imaging, e l'altra sul tema oncobiologico, al fine di caratterizzare più solidamente i settori di maggior impegno clinico e scientifico.

L'Istituto presenta diverse eccellenze assistenziali che meritano di essere valorizzate. In particolare si segnala la piattaforma di imaging dermatologico e radiologico, che integrate rappresentano una unicità assistenziale ed una importante opportunità di ricerca. L'Istituto inoltre copre egregiamente l'assistenza dei pazienti oncologici cutanei offrendo percorsi completi ed integrati con le discipline affini. Inoltre, il Laboratorio di Fisiopatologia Cutanea rappresenta una eccellenza di ricerca nel campo dermatologico riconosciuta a livello internazionale riguardo la vitiligine, ed i disturbi della pigmentazione, conducendo inoltre importanti studi nel settore della medicina rigenerativa e nell'isolamento di cellule staminali da tessuto adiposo. Possiede inoltre le tecnologie e le competenze per lo studio del lipidoma. Nel complesso esso rappresenta uno dei maggiori centri di ricerca di laboratorio e traslazionale della dermatologia italiana, sia per potenzialità di ricerca che per produzione scientifica. Infine è da considerarsi di rilievo l'attività scientifica svolta dalla UOSD di microbiologia e virologia, in particolare nella ricerca e nello sviluppo di nuovi sistemi diagnostici per la caratterizzazione del biofilm microbico, da cui sono derivati 2 brevetti.

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti, la commissione segnala una importante carenza di personale. Seppure recentemente vi sia stato un certo incremento ed un piano di stabilizzazione di parte del personale, persistono carenze sia nel personale medico, sia nel personale tecnico di laboratorio, ambito in cui la quota di contratti a tempo determinato supera di gran lunga la presenza di personale strutturato. Inoltre si ritiene auspicabile la assunzione di personale dedicato alla ricerca dedicato alla dermatologia al fine di incentivare e valorizzare le peculiarità e le diversità di area rispetto all'ambito oncologico.

Si raccomanda infine una particolare attenzione al parco tecnologico, attualmente di avanguardia, ma che deve essere costantemente monitorato e valorizzato con implementazione di nuove tecnologie. Si segnala l'importanza della recente acquisizione della microscopia confocale ex-vivo, strumento di diagnostica avanzata che consente un rapido esame istologico al letto del paziente e che ha implicazioni di impiego trasversali all'intero ambito oncologico.

La Commissione prende atto con soddisfazione che i provvedimenti organizzativi adottati abbiano avuto, nel triennio 2016-2018, una ricaduta positiva sia sulla produzione clinico-assistenziale e di ricerca scientifica, sia sul conto economico consolidato degli IFO. Infatti, da una perdita di esercizio pari a € 42.739.505 nel 2016, la perdita è passata a € 24.869.677 nel 2017 e € 21.545.645 nel 2018. Inoltre, apprezza che la Regione Lazio, con provvedimenti adottati risp. nel 2016 e nel 2019, abbia



assegnato all'Istituto i contributi per la copertura delle perdite registrate nel periodo 2013-2017. Dal Piano strategico 2018-2020 emerge altresì che per l'anno 2019 è prevista un'ulteriore apprezzabile riduzione del disavanzo, per passare a €14.855.855 nel 2020. Considerati i provvedimenti organizzativi finora adottati, quelli programmati a breve termine e contando che da parte degli organi istituzionali competenti vengano intraprese anche in futuro adeguate misure compensative, la Commissione auspica il raggiungimento del pareggio bilancio entro il prossimo biennio.

Sulla base di quanto sopra esposto e con l'esplicito invito a voler far proprie le raccomandazioni sopra formulate, la Commissione, valutate le attività di eccellenza clinico-assistenziale, di ricerca scientifica correlata con l'assistenza, organizzativo-gestionali e formative, ritiene che sussistano i presupposti affinché all'Istituto sia confermato il riconoscimento del carattere scientifico.

Prof. Giovanni Pellacani \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Prof. Franco Rongioletti \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Dott. Karl Albert Kob \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_