



Ministero della Salute

Direzione Generale della Ricerca e 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

Azienda ospedaliera universitaria San Martino – Ist Istituto nazionale per la ricerca sul cancro.

In data 21 luglio 2015 la commissione ministeriale, nominata con D.D. 29 maggio 2015, ha visitato l'IRCCS Azienda ospedaliera universitaria San Martino – Ist Istituto nazionale per la ricerca sul cancro (d'ora in poi denominato "Istituto"), candidato alla conferma quale IRCCS, nella disciplina "oncologia", presso la sede di Genova, Largo Rosanna Benzi 10.

La commissione ministeriale di valutazione era costituita da:

Prof. Giovanni Lucignani;

Dott.ssa Vanesa Gregorc;

Dott. Karl Albert Kob.

Partecipano ai lavori della Commissione i seguenti rappresentanti istituzionali:

- Dott. Giovanni Leonardi Direttore della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della Salute e dott.ssa Maria Luisa D'Agostino - funzionario giuridico della medesima Direzione;
- Dott. Stefano Signorini dell'INAIL (ex Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro)
- Dott.ssa Gabriella Paoli in rappresentanza della Regione Liguria.

Per l'Istituto sono, altresì, presenti il direttore generale dott. Mauro Barabino e il direttore sanitario - dr.ssa Alessandra Morando, il direttore scientifico prof. Manlio Ferrarini, il direttore amministrativo dr.ssa Roberta Serena e altri responsabili dell'IRCCS.

Alle ore 10.00 la Commissione ministeriale si riunisce presso la sala Multimediale della Direzione generale dove incontra, per un saluto di benvenuto, il dott. Barabino e il Prof. Ferrarini.

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

- 1) Esame e discussione preliminare dei documenti
- 2) Ispezione alle strutture assistenziali e ai laboratori dell'Istituto
- 3) Approfondimenti richiesti all'IRCCS: in occasione della site - visit sono state poste, da parte della Commissione, domande di approfondimento relative a sei tematiche di particolare rilievo cui l'Istituto ha risposto con nota del 10.09.2015
- 4) Incontro di sintesi riservato ai Commissari e conclusioni

1. Esame e discussione preliminare dei documenti

Dopo una breve saluto il dr. Barabino si sofferma sugli aggiornamenti relativi alla riorganizzazione generale dell'ospedale e dell'Istituto, successivamente la parola viene lasciata al prof. Ferrarini che espone una breve relazione sui dati scientifici, riportata di seguito nella parte relativa all'attività di ricerca.

Di seguito si riporta quanto è emerso dalle relazioni del Direttore generale e scientifico e dalla documentazione predisposta dall'Istituto ai sensi del D.M. 14 marzo 2013 per la conferma del carattere scientifico e che sono agli atti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute.

A. Organizzazione generale

- L'Istituto gode della personalità giuridica di diritto pubblico.

L'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST – Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro (A.O.U. San Martino – IST), costituita ai sensi della L. R. L. 1 marzo 2011, n. 2, a seguito dell'accorpamento dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino e dell'IRCCS IST - Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, è stata riconosciuta quale Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) nella disciplina di Oncologia con Decreto del Ministero della Salute in data 12.08.2011, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 203 del 01.09.2011.

- La struttura direzionale dell'Istituto prevede un Direttore generale, un Direttore Sanitario, un Direttore Amministrativo. Come da normativa in materia, sono presenti un Direttore Scientifico, un Consiglio di Indirizzo e Verifica ed un Comitato Tecnico-Scientifico ed un Collegio Sindacale.
- Il modello organizzativo dell'IRCCS oncologico, stante la peculiarità di Istituto scientifico e di Azienda ospedaliera universitaria integrata, è basato su dipartimenti ad attività integrata, di seguito chiamati DAI, che raggruppano le strutture complesse secondo criteri di funzionalità e sui disease management team, di seguito chiamati DMT, quali articolazioni funzionali dell'Istituto che presiedono alla definizione di percorsi per patologie di competenza, assicurando l'approccio multidisciplinare alla malattia e l'obiettivo sia di fornire ai pazienti percorsi assistenziali semplificati e trattamenti qualificati sia di promuovere la ricerca clinica e traslazionale.

Sono stati già istituiti i seguenti DMT oncologici, fermo restando che la cultura della metodologia rappresentata dai DMT potrà essere estesa a tutto l'Istituto anche per le patologie non oncologiche:

- DMT delle Neoplasie Mammarie
- DMT delle Neoplasie Pleuro-Polmonari
- DMT delle Neoplasie Gastro-Enteriche
- DMT delle Neoplasie Ginecologiche
- DMT delle Neoplasie Urologiche
- DMT del Melanoma e delle Neoplasie della Cute
- DMT delle Neoplasie Cerebrali

- DMT delle Neoplasie Testa-Collo
- DMT delle Malattie Linfoproliferative

- Il totale dei posti letto dell'Istituto accreditati SSR è pari a n. 1360 di cui n. 326 p.l. riferiti all'area di riconoscimento dell'oncologia.
- 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 pieno o tempo definito) è presente nella documentazione.
- Per quanto riguarda gli accreditamenti regionali, la commissione osserva il provvedimento di accreditamento n. 308 del 25/03/2011 emanato dalla Regione Liguria e la nota dell'ARS Liguria del 21/11/2011; ad agosto 2014 l'Istituto ha presentato istanza di rinnovo dell'accredimento.

B. Dati macroeconomici

I risultati del conto economico dell'IRCCS sono riportati in tabella:

Conto economico IRCCS	2012	2013	2014
Utile/Perdita	- € 1.060,00	- € 10.030.837,00	- € 14.176.000,00

Si sottolinea che le "perdite" degli anni 2013 e 2014, come indicato nelle relazioni ai bilanci, sono in realtà un risultato contabile negativo in quanto l'Istituto si è attenuto alle indicazioni delle Delibere di Giunta della Regione Liguria che prescrivono alle aziende sanitarie/IRCCS di non iscrivere a ricavo il saldo del finanziamento regionale accordato, che ammonta rispettivamente a € 10.600.000 euro per l'anno 2013 e € 14.480.000 per l'anno 2014. Di fatto, in tale maniera l'IRCCS raggiunge un pareggio di bilancio.

C. L'attività assistenziale

Con l'evolversi delle conoscenze e lo sviluppo delle attività oncologiche in Istituto, si è assistito ad una progressiva specializzazione per area terapeutica (organo/apparato) della attività di ricerca e conseguentemente anche clinica dell'attività oncologica. Ad esempio, la diagnosi e cura dei tumori polmonari rappresenta un punto di forza dell'Istituto, sia per i numeri di pazienti trattati (con chirurgia e/o chemioterapia/radioterapia). Uguale discorso per i tumori del tratto gastroenterico e per i tumori mammari. Per queste patologie si sta offrendo una "assistenza" avanzata a tutto campo, dalla diagnostica endoscopica e radiologica alla biologia molecolare indirizzata a dimostrare le alterazioni geniche caratterizzanti il tumore. Questa evoluzione si è avuta anche in campo ematologico con messa a punto di tecniche di citofluorimetria e biologia molecolare per potenziare la diagnostica/classificazione di leucemie e linfomi.

Inoltre, l'Istituto dedica una particolare attenzione alle altre discipline oncologiche. A titolo di esempio, si citano gli studi sul melanoma che hanno dimostrato grandi opportunità offerte da una integrazione delle preesistenti conoscenze immunologiche con la disponibilità dei nuovi farmaci biologici, i trials clinici urologici e di testa-collo. Ciò ha permesso di sfruttare le possibilità offerte dai nuovi interessanti farmaci biologici.

Relativamente all'indice di attrazione da fuori regione si riportano di seguito le tabelle riferite all'anno 2012 e 2013:

DRG	DESCRIZIONE	Anno 2012		
		Dimesse Regione	Dimesse IRCCS	% IRCCS vs Regione
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	963	307	31,9
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	144	80	55,6
403	Linfoma e leucemia non acuta con CC	80	44	55
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	109	37	33,9
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	59	36	61
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	123	49	39,8
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	69	29	42
473	Leucemia acuta senza interventi chirurgici maggiori, età > 17 anni	94	83	88,3
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	56	21	37,5
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	32	18	56,3
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	303	29	9,6
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	390	15	3,8
492	Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con uso di alte dosi di agenti chemioterapici	100	46	46
574	Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	380	162	42,6
311	Interventi per via transuretrale senza CC	107	15	14

DRG	DESCRIZIONE	Anno 2013		
		Dimesse Regione	Dimesse IRCCS	% IRCCS vs Regione
410	Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	829	227	27,4
082	Neoplasie dell'apparato respiratorio	119	44	37
260	Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	47	36	76,6
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	121	51	42,1
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	85	52	61,2
403	Linfoma e leucemia non acuta con CC	100	68	68
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC	57	20	35,1
408	Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri	64	20	31,3

	interventi			
359	Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne senza CC	268	23	8,6
311	Interventi per via transuretrale senza CC	114	20	17,5
473	Leucemia acuta senza interventi chirurgici maggiori, età > 17 anni	56	54	96,4
239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo	72	18	25
262	Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	25	19	76
574	Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	375	153	40,8
266	Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	369	16	4,3

Di seguito si riportano i 15 DRG di maggior peso in coerenza con il riconoscimento scientifico nel periodo relativo agli anni 2011 e 2013:

CODICE DRG ANNO 2011	DESCRIZIONE	CODICE DRG ANNO 2012	DESCRIZIONE	CODICE DRG ANNO 2013	DESCRIZIONE
481	Trapianto di midollo osseo	481	Trapianto di midollo osseo	481	Trapianto di midollo osseo
541	Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo con intervento chirurgico maggiore	541	Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo con intervento chirurgico maggiore	541	Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo con intervento chirurgico maggiore
542	Tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore	542	Tracheostomia con ventilazione meccanica = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore	546	Artrodesi vertebrale eccetto cervicale con deviazione della colonna vertebrale o neoplasia maligna
546	Artrodesi vertebrale eccetto cervicale con deviazione della colonna vertebrale o neoplasia maligna	546	Artrodesi vertebrale eccetto cervicale con deviazione della colonna vertebrale o neoplasia maligna	473	Leucemia acuta senza interventi chirurgici maggiori, età > 17 anni
473	Leucemia acuta senza interventi chirurgici maggiori, età > 17 anni	473	Leucemia acuta senza interventi chirurgici maggiori, età > 17 anni	001	Craniotomia, età > 17 anni con CC
001	Craniotomia, età > 17 anni con CC	001	Craniotomia, età > 17 anni con CC	108	Altri interventi cardiotoracici
108	Altri interventi cardiotoracici	565	Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita = 96 ore	531	Interventi sul midollo spinale con CC
565	Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita = 96 ore	531	Interventi sul midollo spinale con CC	567	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore
567	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	567	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	482	Tracheostomia per diagnosi relative a faccia, bocca e collo
482	Tracheostomia per diagnosi relative a faccia, bocca e collo	482	Tracheostomia per diagnosi relative a faccia, bocca e collo	529	Interventi di anastomosi ventricolare con CC
529	Interventi di anastomosi ventricolare con CC	529	Interventi di anastomosi ventricolare con CC	193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore
568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	573	Interventi maggiori sulla vescica

Relativamente ai percorsi assistenziali più significativi attivati, nell'anno 2013, secondo linee guida all'interno della struttura, di seguito si riportano i percorsi attuati:

PERCORSI ASSISTENZIALI	QUANTITA' DI PRESTAZIONI FORNITE NELL'ULTIMO ANNO			
	Pazienti	Casi dimessi	Procedure	Chemiotp
K APPARATO RESPIRATORIO E ORGANI INTRATORACICI	939	1525	401	2955
K APPARATO DIGERENTE SUPERIORE (ESOFAGO-DUODENO)	162	264	87	446
K APPARATO DIGERENTE INFERIORE (TENUE-CRASSO PERITONEO)	898	1336	566	3415
K EPATOBILIOPANCREATICO	364	587	84	983
K TESSUTO LINFATICO ED EMOPOIETICO	1255	2611	148	9888
K APPARATO URINARIO	550	758	506	849
K OCCHI E SISTEMA NERVOSO	68	80	25	116
K APPARATO ENDOCRINO	84	89	61	61
K OSSA, CONNETTIVO E ALTRI TESSUTI MOLLI	86	126	40	413
K APPARATO GENITALE MASCHILE	357	529	138	615
K APPARATO GENITALE FEMMINILE	406	620	274	1125
K MAMMELLA	1627	2397	1181	7826
K CUTE	435	529	354	541
K LABBRA, CAVITA' ORALE E FARINGE	136	185	95	449
K NON SPECIFICATI	319	338	132	1269
ICTUS	1814	2092	45	158
POLITRAUMI	1305	1421	27	108
TUMORI BENIGNI O A COMPORTAMENTO INCERTO	1753	1877	926	719

Per quanto riguarda la complessità della casistica trattata, l'indice di case mix dell'anno 2012 è pari a 1,18 mentre per il 2013 è pari a 1,15 e per il 2014 è pari a 1,31.

Relativamente alle banche di materiale biologico presenti nell'Istituto, si ricordano, tra le altre, le seguenti riconosciute dal sistema sanitario regionale:

- Centro cellule staminali e terapia cellulare
- Genoa Tissue Bank
- Urological Tumor Biobank
- Interlab cell line collection
- European collection for biomedical research
- Biobanca di tessuto tumorale e materiale accessorio
- Cancer respiratory tract biobank
- Lymphoproliferative disorders

Relativamente ai centri regionali di riferimento regionale di patologia, si evidenzia che la Regione Liguria ha assegnato all'IRCCS San Martino-IST il Coordinamento del Registro Tumori Ligure (RTL)

che opera un sistema di case-finding attivo dei casi di tumore diagnosticati tra i residenti nell'area di competenza, nonché il Coordinamento degli Screening oncologici in Liguria.

L'attività di screening è per definizione un intervento di sanità pubblica multidisciplinare che prevede un percorso che inizia con la convocazione della popolazione bersaglio per l'effettuazione del test e si conclude con il trattamento dei casi di tumore diagnosticati nel corso del programma.

Inoltre l'IRCCS è riconosciuto quale Centro Regionale Trapianto che ha quali obiettivi la riattivazione dell'attività trapiantologica epatica e l'incremento della casistica del trapianto di rene da donatore vivente e come Banca del Sangue regionale.

D. L'attività di ricerca

L'IRCCS ha ottenuto formale riconoscimento scientifico nella disciplina "Oncologia" con D.M. 12.08.2011, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 203 del 01.09.2011.

L'attività di ricerca del San Martino-IST si è sviluppata nell'ambito di due diversi piani di programmazione approvati dal Ministero della Salute, il primo, operativo fino al 2012, articolato in quattro linee di ricerca principali ed il secondo, operativo dal 2013, articolato nelle seguenti tre linee di ricerca principali:

- Linea 1: Ricerca Sanitaria, Preventiva e dei Servizi in Oncologia
- Linea 2: Interazioni Tumore-Ospite
- Linea 3: Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche oncologiche

Infatti, a seguito di un più attento esame e in considerazione del fatto che la terapia personalizzata dei tumori concerne sia i tumori solidi che quelli ematologici, le precedenti quattro linee si sono ridotte a tre, comprendendosi nella linea della personalizzazione delle terapie, sia l'oncologia solida che l'ematologia.

In entrambi i piani di programmazione, le principali tematiche di ricerca risultano le seguenti:

- Ricerca Sanitaria, Preventiva e dei Servizi in Oncologia: questo campo di indagine, inizialmente orientato alla prevenzione primaria (studi relativi a fattori di rischio esogeni ed endogeni, biomarcatori di esposizione, basi genetiche e molecolari della trasformazione neoplastica, ecc.) ed alla prevenzione secondaria (inclusi test genetici di predisposizione familiare alle neoplasie), si è progressivamente esteso ad altri settori della ricerca sanitaria (sperimentazione di tecnologie, modelli assistenziali e interventi complessi in campo diagnostico o terapeutico, valutazioni di efficacia e costo-efficacia su tecnologie vecchie e nuove attraverso revisioni sistematiche e produzione di linee guida, valutazione dell'appropriatezza clinica e organizzativa nel Servizio Sanitario Nazionale e Regionale).
- Rapporti Ospite-Tumore: le ricerche in questo campo comprendono svariati aspetti inclusi la risposta immunitaria specifica e naturale alle cellule neoplastiche, la flogosi tumore-indotta ed i meccanismi di cancerogenesi facilitati dalla flogosi, i rapporti con il microambiente nella crescita tumorale e le interazioni tra trapianto e ospite nel trapianto autologo ed allogenico di midollo.
- Ottimizzazione e Personalizzazione delle Strategie Terapeutiche: in questo campo studi clinici controllati sono stati indirizzati alla ricerca degli approcci terapeutici più appropriati alle singole patologie neoplastiche. Questi erano da prima rivolti ad ottimizzare le chemioterapie impiegate ma più recentemente sono stati indirizzati verso l'efficacia delle terapie

biologiche e delle cosiddette target therapies. In questo campo rientrano anche gli studi relativi a marcatori predittivi di prognosi e di risposta alle terapie, nonché gli studi rivolti alla personalizzazione dei trattamenti ed all'impatto sulla Qualità di Vita.

L'attività di ricerca clinica oncologica è caratterizzata dall'impegno prioritario nel campo delle sperimentazioni cliniche multicentriche, con l'integrazione tra competenze oncologiche multidisciplinari di alto livello e la progettazione di studi in linea con i più elevati standard internazionali.

Di seguito si riportano i dati relativi agli anni 2011-2013 che illustrano l'andamento delle pubblicazioni ed i valori dell'impact factor normalizzato e grezzo dal 2011 al 2013:

ANNO	N° Pubblicazioni	IF NORMALIZZATO	IF GREZZO
2011	292 *	1195,5 *	1526,541
2012	299 *	1221,0 *	1355,853
2013	269 *	1046,4 *	1292,422

(* come dichiarato al Ministero in sede di presentazione istanze RC)

Relativamente al 2014, l'unita tabella mette a confronto i valori con quelli dell'anno precedente:

Titolo Linea	N° Pubbl. 2013	IFN 2013	IF grezzo 2013	N° Pubbl. 2014	IFN 2014	IF grezzo 2014
1 - Ricerca Sanitaria, Preventiva e dei Servizi in Oncologia	66	226,00	318,698	45	188,8	270,741
2 - Interazioni Tumore-Ospite	81	384,00	410,171	75	342,5	473,443
3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche oncologiche	122	436,40	563,553	144	527,9	774,176
Totale	269	1046,4	1292,422	264	1059,2	1518,36

Si evidenzia, poi, che con certificato dell'OECI del 27 maggio 2015, valido sino al 2020, si riconosce l'IRCCS San Martino – Ist quale Comprehensive Cancer Center.

In riferimento ai brevetti in possesso dell'Istituto, di seguito viene riportata la tabella descrittiva dell'unico brevetto registrato:

Descrizione Brevetto	Anno Brevetto	Quote introiti economici Anno 2011
<p>Titolo: Dispositivo di rilevazione di sostanze volatili, apparato utilizzante tale dispositivo e relativo metodo di funzionamento</p> <p>Inventori: Chiarugi, Luca (Omega s.r.l.) Ruzzon, Tiziana (IRCCS AOUSM-IST) Tonini, Gianpaolo (Lab. Neuroblastoma/ Istituto Ricerca Pediatrica Città della Speranza-PD)</p>	<p>Deposito Italia: 11/11/2009 al n. RM2009A000581</p> <p>Deposito PCT: 10/11/2010 al n. PCT/IT2010/000448</p> <p>Registrato Nazionale USA: 17/06/2014 al n. US 8,752,411 B2</p>	<p>Contratto di opzione tra IRCCS/AOUSM-IST Omega e NISO Biomed Srl:</p> <p>2000 €</p> <p>di cui 1.000 € a IRCCS/AOUSM-IST e 1.000 € a Omega s.r.l. co-titolare del Brevetto</p>

2. Ispezione alle strutture assistenziali ed ai laboratori dell'Istituto

Nel corso della mattinata la Commissione si è recata inizialmente presso l'U.O. complessa di Medicina Nucleare del prof. Gianmario Sambuceti dove ha visitato la parte dedicata alla diagnostica PET/CT che dispone di una serie di locali dedicati alla raccolta delle informazioni cliniche, due sale d'attesa per i pazienti caldi, un tomografo PET/CT ad alta risoluzione con CT 16 strati (Siemens, Hirez).

L'attività documentata è di circa 18-20 pazienti/die con un patient-throughput annuale di ca 4000 esami, in larga parte (96%) dedicati all'oncologia. Il sistema, come la parte di diagnostica a fotone singolo, dispone di uscite diverse dall'entrata in modo da minimizzare l'esposizione dei pazienti e degli accompagnatori. In seguito, la Commissione ha visitato la parte dedicata alla terapia radiometabolica. Questa funzione è caratterizzata da un reparto con stanze idonee alla degenza che non è stata aperta per decisioni del governo regionale. E' attivo in questa funzione un servizio che offre terapia radiometabolica per malattia neoplastica del fegato, per metastasi ossee, per linfoma. Ovviamente, la somministrazione terapeutica di 131-I avviene solo in regime di DH. Il centro, tuttavia dispone di un programma per la terapia a basse dosi per il cancro differenziato della tiroide.

Quindi è stata verificata la funzionalità del sistema radiofarmacia-ciclotrone che ha mostrato una distribuzione logica degli spazi e gestisce un programma di cessione alle medicine nucleari cittadine dei tracciati fluorurati (programma riconosciuto anche da IAEA, che ha usato il centro come modello per programmi simili in paesi in via di sviluppo).

Infine, la Commissione ha valutato il laboratorio di imaging sperimentale che si caratterizza per una gestione dei percorsi degli animali completamente separata da quella dei pazienti. Oltre ad

una strumentazione idonea per l'imaging PET nel piccolo animale ed una connessione diretta alla radiofarmacia, la facility si caratterizza per la possibilità di consentire il soggiorno dell'animale radioattivo prima del rientro presso l'Animal Facility dell'istituto stesso e per una intensa collaborazione con le altre modalità di imaging (ottica, MRI e CT).

Successivamente, la Commissione si è spostata presso l'U.O.C. Oncologia Radioterapica dove dopo una presentazione della dotazione strumentale - che consiste in 5 Acceleratori lineari, un'unità di Brachiterapia e una TC dedicata per la pianificazione dei trattamenti - viene presentato mediante grafici il numero di pazienti trattati giornalmente e annualmente sui singoli acceleratori in funzione della complessità di trattamento, del tipo di patologia tumorale e finalità terapeutica.

Segue una discussione riguardo al bacino d'utenza della U.O.C. di radioterapia che ha valenza regionale, tratta in media 2000 pazienti/anno e pertanto il 43% dei pazienti liguri che necessitano di trattamento radiante; è inoltre il centro referente di radioterapia pediatrica per l'IRCCS G.Gaslini di Genova e centro ligure referente per la radioterapia stereotassica body.

Si discute della necessità di integrazione dell'assistenza standard di radioterapia con i programmi di ricerca clinica e strumentale High Tech (es. Total Marrow Irradiation in ambito oncoematologico) svolti 29 nell'ambito di trial clinici istituzionali, nazionali o internazionali. Il Centro opera in collaborazione con il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

Viene presentato alla Commissione il nuovo acceleratore lineare Trilogy Rapidarc operativo dal Maggio 2015 con le sue finalità di impiego in particolare per trattamenti stereotassici, ad intensità modulata e di irradiazione corporea totale (TBI). Con il Trilogy sono irradiati circa 30 pazienti giornalmente con la previsione di oltre 7200 sedute/anno di radioterapia. I trattamenti radianti sono eseguiti in combinazione con chemioterapia, ormonoterapia o targeted therapy sulla base dei protocolli definiti dai Disease Management Teams dell'IRCCS.

Di seguito, la Commissione ministeriale si è recata nella corsia dell'UO di Chirurgia Senologica dell'IRCCS diretta dal Prof Daniele Friedman. La corsia fornita di 16 letti di degenza divisi in 8 stanze (di cui 1 singola) con servizi indipendenti, condivisa con il Prof Pierluigi Santi, direttore dell'UO di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, così come le 2 sale operatorie, garantisce un percorso terapeutico chirurgico dedicato e selettivo per la patologia mammaria. Durante la visita si è discusso sulla necessità che i Centri di Senologia - organizzazioni sanitarie con le caratteristiche strutturali, le competenze e la programmazione e garanzia di attività (DMT) indicate dalle linee guida Eusoma e specificate dal documento ministeriale approvato dalla Conferenza Stato-Regioni a dicembre 2014 - debbano essere garantiti dalla regione di appartenenza. Durante la visita la Commissione ha potuto osservare che l'UO di Chirurgia Senologica possiede, in rete, il QT Breast, nuovo database per il monitoraggio della propria attività e degli indicatori di qualità e a fini di ricerca.

La Commissione ministeriale si è recata in visita, poi, presso la neoistituita UOC Patologia Molecolare diretta dal prof. Fais, unità che deve ancora vedere la sua forma definitiva e che vedrà la convivenza e l'integrazione di una UO impegnata nella ricerca traslazionale (Patologia Molecolare) con UO impegnate nella diagnostica e nella ricerca clinica. Durante il colloquio è emersa la necessità di identificare strategie che consentano di potere applicare a finanziamenti a livello europeo per i quali appare necessario un qualificato sostegno da parte dell'amministrazione dell'IRCCS e la presenza di rappresentanti degli enti di ricerca in sede europea.

Tra le strutture coinvolte nel programma di riorganizzazione della diagnostica molecolare oncologica dell'Istituto, viene presentata anche l'attività della UOS Centro Tumori Ereditari, visitata dalla Commissione, che esegue test genetici di suscettibilità ereditaria allo sviluppo di tumori del colon-retto e della mammella/ovaio. La struttura in questione svolge inoltre attività ambulatoriale di consulenza genetica oncologica e gestisce la presa in carico dei soggetti ad alto rischio genetico che afferiscono all'Istituto per il loro programma di prevenzione.

Quest'ultima attività viene svolta grazie alla presenza di figure professionali dedicate (infermiera di genetica ed infermiera case manager) e alla stretta interazione con i DMT di competenza (DMT

mammella, DMT gastroenterologico, DMT ginecologico). In particolare, durante la visita si è discusso il fatto che alcuni dei test di predisposizione ereditaria al cancro (i.e. test BRCA) sono diventati recentemente anche test predittivi di risposta ai farmaci e che questo cambiamento rende necessario sviluppare, validare ed implementare nuovi modelli di percorso clinico-assistenziale al fine di assicurare l'accesso al test in tempi adeguati a tutti i pazienti che lo necessitano mantenendo le caratteristiche di non direttività proprie della consulenza genetica oncologica. In quest'ottica, la UOS Centro Tumori Ereditari sta predisponendo un percorso per la gestione test BRCA seguendo il modello inglese del programma MCG (Mainstreaming Cancer Genetics) in collaborazione con i DMT mammella e ginecologico. Infine, la UOS Centro Tumori Ereditari partecipa attivamente ad iniziative nazionali propedeutiche a interventi di sanità pubblica nel settore dei tumori ereditari ed è coinvolta in progetti nazionali e/o internazionali che riguardano gli aspetti clinici (interpretazione del significato delle varianti genetiche) e gli aspetti etici e psico-sociali della consulenza genetica oncologica.

Nell'ambito della visita della Commissione ministeriale all'U.O.S. Diagnostica Molecolare della dr.ssa Zuppo si sono affrontati i seguenti punti:

- 1) sono state descritte le attività diagnostiche svolte dalla UOS, che riguardano indagini molecolari per la diagnostica delle malattie linfoproliferative e per la medicina predittiva delle malattie oncologiche. Annualmente vengono analizzati molecolarmente campioni di oltre 2000 pazienti oncologici, provenienti dagli enti ospedalieri della Regione Liguria e dall'IRCCS rispondendo a circa il 70% delle necessità liguri in questo campo.
- 2) sono state illustrate le novità tecnologiche che l'IRCCS ha intenzione di acquisire con fondi di bilancio per implementare e migliorare le indagini molecolari per la diagnostica oncologica. Queste nuove acquisizioni strumentali sono legate al programma di riorganizzazione della diagnostica molecolare oncologica e citofluorimetrica dell'Istituto che sta comportando anche il trasferimento al secondo piano del padiglione IST sud di tutte le UO coinvolte in queste attività assistenziali.
- 3) si è discusso sulla necessità da parte dell'Istituto San Martino-IST di accedere a finanziamenti disposti dalla comunità europea.

Dopo la pausa pranzo, la Commissione ministeriale ha visitato alcuni laboratori dell'IRCCS.

Si è recata al laboratorio della UOS Tumori Polmonari incontrando il responsabile, dott. Francesco Grossi. Tale struttura, sotto un'unica direzione, raccoglie ed integra attività di ricerca clinica e attività di ricerca sperimentale.

Nel corso della visita, la Commissione ha verificato la presenza di alcune importanti strumentazioni del laboratorio, tra cui il nuovo sequenziatore ION Torrent PGM per la "next generation sequencing", attualmente utilizzato in numerosi progetti clinici e traslazionali sulle neoplasie polmonari. È stata quindi illustrata la strategia di ricerca dell'unità operativa attraverso una serie di esempi di studi attualmente in corso o recentemente pubblicati, in cui si è partiti da valutazioni di laboratorio su linee cellulari per passare alla ricerca in vivo sul topo e quindi allo studio clinico. A questo proposito, è stato presentato lo studio con la combinazione di due farmaci: un chemioterapico - la vinorelbina - e un inibitore di EGFR - il gefitinib - utilizzata inizialmente su linee cellulari mutate per EGFR per studiarne la miglior combinazione, per passare quindi in vivo al topo e, a seguito della pubblicazione dei risultati (Dal Bello MG et al. Int J Cancer 2015), per trasferire le informazioni ottenute in uno studio clinico di fase II, ancora in corso. Sono stati menzionati quindi altri esempi in cui, all'opposto, si è partiti da valutazioni cliniche come la resistenza ai farmaci per indagare i meccanismi molecolari attraverso linee cellulari rese resistenti a questi. A questo proposito, sono stati presentati i risultati di uno studio recentemente pubblicato sulla resistenza al farmaco afatinib (Coco S, et al Target Oncol 2014). Nella parte finale della visita si sono brevemente illustrati alcuni

progetti in corso sulle cellule tumorali circolanti e sul DNA tumorale circolante valutate in rapporto alla risposta a chemioterapici o all'immunoterapia con checkpoint inhibitors.

La Commissione ha visitato i laboratori dell'UOC Mutagenesi del prof. Izzotti che si occupa di ricerca traslazionale applicata alla comprensione dei meccanismi con cui la cellula neoplastica si sviluppa e si adatta all'ambiente sfavorevole determinato dalle terapie.

Sono stati visitati i laboratori che si occupano della caratterizzazione molecolare e funzionale dei geni della famiglia p53; sono state visionate procedure sperimentali miranti a (a) superare la resistenza alla chemioterapia in cloni p53 mutati mediante farmaci che degradano la proteina P53 inducendo autofagia; questi studi sono condotti utilizzando analizzatore ad alta sensibilità di gel/western blot (Image Master VDS); (b) determinare il ruolo funzionale delle mutazioni dei geni della famiglia p53 e la loro potenziale applicazione in medicina prognostica (saggio funzionale su lievito in multiplacra e qPCR); (c) verificare la capacità di farmaci modulatori di p53 di contrastare la crescita neoplastica rilevata in tempo reale in vitro mediante apparato ex-celligence ad impedenziometria.

E' stato quindi illustrato il lavoro sperimentale relativo allo sviluppo di farmaci per la radiosensibilizzazione del glioblastoma. Sono stati illustrati i metodi sperimentali utilizzati per l'isolamento da tumori umani primari di cellule staminali in grado di riprodurre il tumore in modelli murini ortotopici. E' stato visionato l'apparecchio per l'instillazione intra-cranica nel topo dei farmaci in studio (convection enhanced delivery). Sono quindi stati visitati i laboratori di citogenetica valutando la buona operatività della strumentazione e del personale coinvolto nell'esecuzione di analisi FISH e CGH applicate alla diagnosi e prognosi di tumori oncoematologici.

Per brevità del tempo a disposizione non è stato possibile visitare i laboratori della UOC che si occupano di analisi epigenetiche per lo studio della chemioresistenza mediante pirosequenziamento e della rilevazione ambientale di cancerogeni e chemioterapici mediante GCMS ad elevata sensibilità.

Da ultimo la Commissione Ministeriale è stata ospite dell'UOC Immunologia della prof.ssa Mingari. In occasione di tale visita è stata sinteticamente illustrata l'attività della struttura che, fin dalla sua origine ha concentrato le proprie ricerche nell'ambito della Immunologia dei tumori, con particolare attenzione alla biologia delle cellule Natural Killer (NK), note per essere i principali effettori della risposta innata antitumorale.

I modelli di tumore su cui si concentrano maggiormente le attività sono quelli del melanoma, del tumore polmonare e di alcune neoplasie ematologiche. Si sottolinea l'esistenza di numerose collaborazioni attive e proficue con altri gruppi dell'IRCCS (Oncologia Medica/Dott.ssa P. Queirolo e Dott. F. Grossi e Anatomia Patologica/Banca di Materiale Biologico) per studi traslazionali su pazienti inseriti in protocolli di "Target therapy" (inibitori di Braf e Mek) per il melanoma e con anticorpi monoclonali umanizzati (Nivolumab, anti-PD1) per il tumore polmonare.

Altri progetti riguardano la caratterizzazione, a livello di microambiente, delle interazioni tra tumore e sistema immunitario e dei meccanismi di escape del tumore nei confronti della risposta mentre, per quanto riguarda i tumori ematologici, il gruppo coordinato dalla Dott.ssa Pende collabora attivamente per protocolli di Immunoterapia con cellule NK in pazienti pediatriche, con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

3. Approfondimenti richiesti dalla Commissione durante la site visit

Di seguito si riportano le richieste di approfondimento formulate durante la site visit da parte della Commissione:

1. Crono-programma dei lavori di edilizia sanitaria (i 5 progetti menzionati nella site visit con finanziamento garantito e stato dell'arte dei progetti/costruzione), con particolare riferimento al Polo oncoematologico con i rispettivi dipartimenti.
2. Impatto complessivo della riorganizzazione ospedaliera sull'IRCCS oncologico, anche durante le singole fasi dei lavori di ristrutturazione/ampliamento/nuova costruzione
3. Iniziative concrete programmate a breve termine intese all'attivazione di tutti i DMT, affinché tutti i pazienti della stessa disciplina oncologica facciano capo ai rispettivi DMT
4. Iniziative concrete intese al potenziamento della collaborazione tra Azienda ospedaliera (San Martino – IST) e Università riguardo all'IRCCS. Stato dell'arte.
5. Iniziative dell'Istituto finalizzate alla firma della convenzione (scaduta nel 2006?) tra Azienda Ospedaliera e Università, con definizione degli impegni delle parti in merito alla collaborazione in campo oncologico con superamento delle conflittualità ancora esistenti
6. Numero totale dei pazienti oncologici suddivisi per patologia con indicazione del numero (totale e percentuale per patologia) di pazienti gestiti nell'ambito del il modello organizzativo dei DMT

A tali domande l'IRCCS San Martino-IST ha risposto con la nota del 10 settembre 2015 che si allega quale parte integrante del presente verbale.

4. Incontro di sintesi riservato ai Commissari, valutazione approfondimenti e considerazioni conclusive alla luce della nota integrativa del 10 settembre 2015.

L'esame della documentazione predisposta dall'amministrazione dell'IRCCS San Martino-IST e sottoposta alla commissione, la presentazione dell'Istituto svolta durante la seduta plenaria e la successiva presentazione dei responsabili dell'attività di ricerca, i colloqui individuali durante la visita, l'ispezione diretta delle strutture, la risposta alle richieste di chiarimenti fatte pervenire alla commissione successivamente alla visita con nota allegata del 10 settembre 2015, 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 sull'attività di ricerca nell'ambito delle diverse linee.

La Commissione apprezza che, nonostante le criticità presenti, con il finanziamento regionale previsto, sia stato raggiunto un pareggio di bilancio, tenendo in considerazione che le cifre indicate nella specifica tabella tengono conto delle indicazioni regionali di non iscrivere a ricavo il saldo del finanziamento regionale accordato.

La Commissione ha potuto rilevare, dalla descrizione delle linee di ricerca, dall'elenco dei lavori scientifici contenuti nella documentazione presentata, e dai colloqui diretti con i responsabili dei laboratori di ricerca, che le attività condotte nell'ambito delle Linee di Ricerca includono in manie-

ra esclusiva programmi relativi al settore di riconoscimento. L'attività scientifica dell'Istituto appare quindi coerente con la tematica richiesta dall'Istituto e quella riconosciuta dal Ministero della Salute ed adeguata, per qualità e quantità al riconoscimento del carattere di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico nella disciplina di "oncologia".

La Commissione ravvisa quindi un apprezzabile consolidamento dell'Istituto rispetto all'attività di ricerca e all'eccellenza clinica e uno sviluppo della riorganizzazione della struttura portante dei Disease Management Team (DMT), riferito ai DMT delle Neoplasie del Polmone, della Mammella, del Melanoma e di Testa-Collo.

La commissione evidenzia tuttavia che, nonostante la loro istituzione, alcuni DMT non hanno sviluppato una consolidata attività e che ulteriori DMT dovranno essere costituiti .

La commissione ravvisa la necessità di accelerare il percorso intrapreso sull'istituzione dei DMT ritenendo indispensabile, ai fini dell'uso ottimale delle risorse e dello sfruttamento delle opportunità, che tutti pazienti siano indirizzati in percorsi DMT predefiniti..

La Commissione ribadisce la necessità di portare a regime il programma di sviluppo dei DMT, anche ai fini di una più incisiva applicazione degli strumenti di governo clinico finalizzato al miglioramento continuo dell'organizzazione, della qualità e della sicurezza dei servizi e delle prestazioni sanitarie.

Un'attenzione particolare dovrà essere dedicata, all'interno dei singoli DMT e tra i medesimi, alla definizione e allo sviluppo di percorsi clinico-assistenziali per gruppi di patologie, ivi compresi i percorsi per i familiari, sulla base di linee guida nazionali e internazionali. In tale contesto, l'Istituto dovrà svolgere una rilevante attività di formazione, di audit clinici, di valutazione del rischio clinico e delle rispettive misure di prevenzione. A tale riguardo, la Commissione raccomanda di sviluppare e potenziare il coordinamento con le strutture territoriali.

La commissione raccomanda che sia monitorato e potenziato l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici , soprattutto in alcune aree terapeutiche attualmente meno espresse rispetto al potenziale complessivo, sulla base dell'analisi delle prestazioni sanitarie effettuate per patologia e dello sviluppo dei DMT.

Tali provvedimenti organizzativi permetteranno di superare le attuali criticità dovute alla mancata o carente integrazione di strutture sanitarie appartenenti alla medesima disciplina, con duplicazioni di attività e dispendio di risorse umane, strutturali e tecnologiche.

A tale riguardo, la Commissione ritiene necessario che siano attivati con la massima sollecitudine tutti i DMT come stabilito dalla programmazione aziendale e raccomandato espressamente dalla Commissione ministeriale in occasione delle precedenti site visit. Con l'attivazione delle citate strutture organizzative, i pazienti oncologici appartenenti alla medesima disciplina potranno finalmente essere registrati a livello di DMT di appartenenza, anziché di singole unità operative.

Riguardo alle iniziative dell'Istituto finalizzate alla firma della convenzione tra Azienda Ospedaliera e Università, la Commissione prende atto del fatto che l'Istituto ha sollecitato i nuovi organi regionali ai fini di una ripresa dei lavori finalizzati a regolare i rapporti in materia di attività sanitaria tra Università e SSR, sottolineando a tale riguardo il ruolo dell'Istituto sia come IRCCS oncologico che come azienda di riferimento per la realizzazione della collaborazione Regione-Università ai sensi della normativa vigente. La commissione ritiene tuttavia indispensabile una maggiore determinazione nelle azioni finalizzate alla realizzazione di una convenzione tra IRCCS e università, anche alla luce dell'attivazione dei DMT, attraverso i quali potranno essere di fatto ridefinite le integrazioni tra unità operative a direzione universitaria e non universitaria da ratificare attraverso la convenzione.

Riguardo alla capacità di attrazione di risorse per la ricerca, la Commissione raccomanda all'Istituto l'adozione di provvedimenti organizzativi per incrementare tale capacità anche in ambito europeo, riferendosi in particolare al programma del sistema di finanziamento integrato della Commissione europea, Horizon 2020, ritenendo che da un punto di vista scientifico ed assistenziale sussistano i presupposti a tale riguardo.

Stante quanto precede, la Commissione all'unanimità ritiene indispensabile formulare all'Istituto espresse raccomandazioni per una azione più incisiva e tempestiva per quanto riguarda la messa a regime di tutti i Disease Management Team (DMT), con il potenziamento di quelli già attivati come già da tempo richiesto in occasione delle precedenti site - visit tenutesi presso l'Istituto, e una maggiore determinazione per quanto riguarda il rinnovo della convenzione con l'Università sottolineando il ruolo di IRCCS oncologico dell'Azienda ospedaliera San Martino – Ist. La commissione è dell'opinione che la realizzazione nei prossimi tre anni dei progetti di sviluppo strutturale sulla base di finanziamenti esterni rappresentino un momento di criticità gestionale che non dovrà avere un impatto sulla evoluzione delle attività istituzionali legate alla ricerca, all'assistenza e alla didattica e invita la direzione strategica dell'istituto ad un coordinamento tempestivo affinché rinnovamento delle strutture sia e attività istituzionale siano condotte in modo sinergico.

Sulla base delle considerazioni sopra descritte, la Commissione è dell'opinione che siano sufficienti le condizioni affinché all'IRCCS Azienda ospedaliera universitaria San Martino – IST Istituto nazionale per la ricerca sul cancro sia confermato il riconoscimento di Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico nell'ambito dell'area di "oncologia", ma raccomanda al contempo agli organi di vigilanza preposti una solerte verifica della realizzazione dei due obiettivi sopra riportati relativi ai DMT e ai rapporti con l'università ai fini di uno sviluppo tempestivo delle potenzialità insite nell'istituto.

F.to Prof. Giovanni Lucignani _____ Milano 6 ottobre 2015

F.to Dott. ssa Vanesa Gregorc _____ Milano 6 ottobre 2015

F.to Prof. Karl Albert Kob _____ Bolzano 9 novembre 2015