



Istituto Europeo di Oncologia S.r.l.

Bilancio d'esercizio al 31 dicembre 2020

Relazione della società di revisione indipendente
ai sensi dell'art. 14 del D. Lgs. 27 gennaio 2010, n. 39

Relazione della società di revisione indipendente ai sensi dell'art. 14 del D. Lgs. 27 gennaio 2010, n. 39

Ai Soci dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l.

Relazione sulla revisione contabile del bilancio d'esercizio

Giudizio

Abbiamo svolto la revisione contabile del bilancio d'esercizio dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. (la Società), costituito dallo stato patrimoniale al 31 dicembre 2020, dal conto economico e dal rendiconto finanziario per l'esercizio chiuso a tale data e dalla nota integrativa.

A nostro giudizio, il bilancio d'esercizio fornisce una rappresentazione veritiera e corretta della situazione patrimoniale e finanziaria della Società al 31 dicembre 2020, del risultato economico e dei flussi di cassa per l'esercizio chiuso a tale data, in conformità alle norme italiane che ne disciplinano i criteri di redazione.

Elementi alla base del giudizio

Abbiamo svolto la revisione contabile in conformità ai principi di revisione internazionali (ISA Italia). Le nostre responsabilità ai sensi di tali principi sono ulteriormente descritte nella sezione *Responsabilità della società di revisione per la revisione contabile del bilancio d'esercizio* della presente relazione. Siamo indipendenti rispetto alla Società in conformità alle norme e ai principi in materia di etica e di indipendenza applicabili nell'ordinamento italiano alla revisione contabile del bilancio. Riteniamo di aver acquisito elementi probativi sufficienti ed appropriati su cui basare il nostro giudizio.

Responsabilità degli amministratori e del collegio sindacale per il bilancio d'esercizio

Gli amministratori sono responsabili per la redazione del bilancio d'esercizio che fornisca una rappresentazione veritiera e corretta in conformità alle norme italiane che ne disciplinano i criteri di redazione e, nei termini previsti dalla legge, per quella parte del controllo interno dagli stessi ritenuta necessaria per consentire la redazione di un bilancio che non contenga errori significativi dovuti a frodi o a comportamenti o eventi non intenzionali.

Gli amministratori sono responsabili per la valutazione della capacità della Società di continuare ad operare come un'entità in funzionamento e, nella redazione del bilancio d'esercizio, per l'appropriatezza dell'utilizzo del presupposto della continuità aziendale, nonché per una adeguata informativa in materia. Gli amministratori utilizzano il presupposto della continuità aziendale nella redazione del bilancio d'esercizio a meno che abbiano valutato che sussistono le condizioni per la liquidazione della Società o per l'interruzione dell'attività o non abbiano alternative realistiche a tali scelte.

Il collegio sindacale ha la responsabilità della vigilanza, nei termini previsti dalla legge, sul processo di predisposizione dell'informativa finanziaria della Società.

Responsabilità della società di revisione per la revisione contabile del bilancio d'esercizio

I nostri obiettivi sono l'acquisizione di una ragionevole sicurezza che il bilancio d'esercizio nel suo complesso non contenga errori significativi, dovuti a frodi o a comportamenti o eventi non intenzionali, e l'emissione di una relazione di revisione che includa il nostro giudizio. Per ragionevole sicurezza si intende un livello elevato di sicurezza che tuttavia non fornisce la garanzia che una revisione contabile svolta in conformità ai principi di revisione internazionali (ISA Italia) individui sempre un errore significativo, qualora esistente. Gli errori possono derivare da frodi o da comportamenti o eventi non intenzionali e sono considerati significativi qualora ci si possa ragionevolmente attendere che essi, singolarmente o nel loro insieme, siano in grado di influenzare le decisioni economiche degli utilizzatori prese sulla base del bilancio d'esercizio.

Nell'ambito della revisione contabile svolta in conformità ai principi di revisione internazionali (ISA Italia), abbiamo esercitato il giudizio professionale e abbiamo mantenuto lo scetticismo professionale per tutta la durata della revisione contabile. Inoltre:

- abbiamo identificato e valutato i rischi di errori significativi nel bilancio d'esercizio, dovuti a frodi o a comportamenti o eventi non intenzionali; abbiamo definito e svolto procedure di revisione in risposta a tali rischi; abbiamo acquisito elementi probativi sufficienti ed appropriati su cui basare il nostro giudizio. Il rischio di non individuare un errore significativo dovuto a frodi è più elevato rispetto al rischio di non individuare un errore significativo derivante da comportamenti od eventi non intenzionali, poiché la frode può implicare l'esistenza di collusioni, falsificazioni, omissioni intenzionali, rappresentazioni fuorvianti o forzature del controllo interno;
- abbiamo acquisito una comprensione del controllo interno rilevante ai fini della revisione contabile allo scopo di definire procedure di revisione appropriate nelle circostanze, e non per esprimere un giudizio sull'efficacia del controllo interno della Società;
- abbiamo valutato l'appropriatezza dei principi contabili utilizzati nonché la ragionevolezza delle stime contabili effettuate dagli amministratori e della relativa informativa;
- siamo giunti ad una conclusione sull'appropriatezza dell'utilizzo da parte degli amministratori del presupposto della continuità aziendale e, in base agli elementi probativi acquisiti, sull'eventuale esistenza di una incertezza significativa riguardo a eventi o circostanze che possono far sorgere dubbi significativi sulla capacità della Società di continuare ad operare come un'entità in funzionamento. In presenza di un'incertezza significativa, siamo tenuti a richiamare l'attenzione nella relazione di revisione sulla relativa informativa di bilancio ovvero, qualora tale informativa sia inadeguata, a riflettere tale circostanza nella formulazione del nostro giudizio. Le nostre conclusioni sono basate sugli elementi probativi acquisiti fino alla data della presente relazione. Tuttavia, eventi o circostanze successivi possono comportare che la Società cessi di operare come un'entità in funzionamento;
- abbiamo valutato la presentazione, la struttura e il contenuto del bilancio d'esercizio nel suo complesso, inclusa l'informativa, e se il bilancio d'esercizio rappresenti le operazioni e gli eventi sottostanti in modo da fornire una corretta rappresentazione.

Abbiamo comunicato ai responsabili delle attività di governance, identificati ad un livello appropriato come richiesto dai principi di revisione internazionali (ISA Italia), tra gli altri aspetti, la portata e la tempistica pianificate per la revisione contabile e i risultati significativi emersi, incluse le eventuali carenze significative nel controllo interno identificate nel corso della revisione contabile.

Relazione su altre disposizioni di legge e regolamentari

Giudizio ai sensi dell'art. 14, comma 2, lettera e), del D. Lgs. 27 gennaio 2010, n. 39

Gli amministratori dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. sono responsabili per la predisposizione della relazione sulla gestione dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. al 31 dicembre 2020, inclusa la sua coerenza con il relativo bilancio d'esercizio e la sua conformità alle norme di legge.

Abbiamo svolto le procedure indicate nel principio di revisione (SA Italia) n. 720B al fine di esprimere un giudizio sulla coerenza della relazione sulla gestione con il bilancio d'esercizio dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. al 31 dicembre 2020 e sulla conformità della stessa alle norme di legge, nonché di rilasciare una dichiarazione su eventuali errori significativi.

A nostro giudizio, la relazione sulla gestione è coerente con il bilancio d'esercizio dell'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. al 31 dicembre 2020 ed è redatta in conformità alle norme di legge.

Con riferimento alla dichiarazione di cui all'art. 14, c.2, lettera e), del D. Lgs. 27 gennaio 2010, n. 39, rilasciata sulla base delle conoscenze e della comprensione dell'impresa e del relativo contesto acquisite nel corso dell'attività di revisione, non abbiamo nulla da riportare.

Milano, 14 aprile 2021

EY S.p.A.



Aldo Alberto Amorese
(Revisore Legale)

Istituto Europeo di Oncologia S.r.l.

Sede Legale in Milano – Via Filodrammatici, n. 10

Capitale Sociale Euro 80.579.007 i.v.

Registro delle Imprese di Milano n. 08691440153

Codice Fiscale e Partita IVA n. 08691440153

Relazione del Consiglio di Amministrazione sulla gestione

Signori Soci,

l'esercizio chiude con un utile pari ad € 796.104 (€ 8.366.979 nel 2019) considerato l'impatto positivo di imposte per tassazione corrente e differita per € 3.277.139 (negativo per € 1.317.897 nel 2019), nonché ammortamenti e svalutazioni per complessivi € 11.887.614 (€ 11.674.379 nel 2019) e comprensivo del ripristino di valore per € 2.338.905 della controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A.

Attività societaria

Al fine di ottimizzare i flussi di tesoreria correnti fra le società del Gruppo, da ottobre 2020 è stata attivata una gestione di Tesoreria accentrata (*cash pooling*), con remunerazione a tasso di mercato e avendo come Tesoriere l'Istituto Europeo di Oncologia S.r.l. Questa gestione, eliminando posizioni di debito e credito in capo alle singole imprese, porta evidenti e positivi risvolti nell'ambito del Gruppo.

Nel corso dell'anno è stata completata la fusione per incorporazione in Istituto Europeo di Oncologia srl di Sogego srl, la società acquisita nel 2019 avente nel suo attivo un terreno di via Ripamonti. La società aveva già al momento della sua acquisizione l'affitto del parcheggio a IEO come sua unica fonte di ricavi.

L'esercizio registra un decremento dei ricavi per complessivi € 26,7 Mln, riferibile principalmente per € 16,8 Mln al decremento dell'attività solvente, per 16,0 € Mln al decremento dell'attività SSN di cui € 3,8 Mln relativo alle prestazioni ambulatoriali, € 5,2 Mln relativo alle degenze, € 7,0 Mln concernenti la diminuzione del "rimborso farmaci SSN" (ossia dei ricavi per farmaci antitumorali somministrati ambulatorialmente, che vengono rimborsati dal Servizio Sanitario ed il cui costo è incluso nei costi dei medicinali), per € 0,2 Mln al decremento dei contributi in conto capitale, per € 2,2 Mln all'incremento delle sopravvenienze attive, per € 1,4 Mln dai recuperi da terzi, per € 1,3 Mln all'incremento dei ricavi per *trials*, per € 0,9 Mln all'incremento di contributi vari e per € 0,5 Mln all'incremento dei Contributi per programmi di ricerca.

Il decremento dei costi di produzione è stato complessivamente pari ad € 15,8 Mln.

La gestione caratteristica è stata condizionata dall'evolversi del quadro normativo regionale di riferimento, derivante dalle applicazioni di varie Delibere della Giunta Regionale in merito all'emergenza epidemiologica da Covid-19 che hanno definito le reti Hub-Spoke nelle diverse fasi della pandemia (n. XI/2906 del 08 marzo 2020, n. XI/3115 del 07 maggio 2020, XI/3264 del 16 giugno 2020).

Con riferimento ai dati relativi all'attività clinica 2020, i pazienti dimessi (ordinari e *day-hospital*) sono stati n. 15.829 (n. 18.429 nel 2019) per un totale di n. 45.143 giorni di degenza (n. 50.181 nel 2019).

L'attività chirurgica si è attestata a n. 12.946 interventi (n. 11.592 in anestesia generale e n. 1.354 in anestesia locale), in decremento (-13,34%) rispetto al 2019 (n. 14.939 interventi nel 2019).

L'attività di chirurgia robotica mini invasiva si è attestata n. 1.101 interventi (n. 1.234 nel 2019). Si segnala altresì che gli interventi in regime di *Day-Surgery* effettuati nelle strutture dello IEO *Day Centre* nel 2020 sono stati n. 3.303 (n. 4.103 nel 2019).

Nell'esercizio trascorso è continuato lo sviluppo dei *trials* clinici sponsorizzati e della ricerca clinica.

Secondo gli ultimi dati disponibili pubblicati nel PNE (Programma Nazionale Esiti) di AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) l'Istituto è il più grande "Cancer Centre" del paese in termini di volumi d'interventi chirurgici; effettua un elevato numero d'interventi ed è considerato centro di riferimento su tutte le più importanti patologie oncologiche (in termini d'incidenza sulla popolazione). Nello specifico è leader a livello nazionale come volumi per mammella e al secondo posto per: prostata, polmone, utero, ovaio e laringe. In termini di qualità delle cure i dati comparativi presenti nel PNE e consistenti nel tasso di complicità/mortalità, manifestano l'ottima qualità clinica dell'Istituto in tutte le patologie trattate e monitorate. Sul tema ogni anno viene realizzata un'approfondita analisi e relazione, condivisa tra direzioni gestionali e cliniche.

Nel corso dell'esercizio l'Istituto è stato sottoposto a controlli nell'ambito della gestione delle emergenze COVID e del rispetto della normativa nazionale e regionale dalle quali non sono emerse criticità, inoltre è stato accreditato il Laboratorio per l'esecuzione dei tamponi molecolari per il COVID.

Nel corso dell'anno l'Istituto, nell'ambito dell'accreditamento Regionale, è stato sottoposto ad *audit* da parte dell'Azienda Territoriale Sanitaria sui seguenti settori: Cure Palliative; Anatomia Patologica; Genetica; Laboratorio di Ematoncologia; Laboratorio di Emolinfopatologia; Poliambulatorio; Morgue.

Sempre nell'ambito dell'accreditamento istituzionale IEO ha provveduto, nelle more del DGR 16 dicembre 2019 - n. XI/2672 (Regole per l'anno 2020), a rimodulare i posti letto coerentemente con le mutate esigenze dei pazienti con l'obiettivo di ridurre le liste di attesa.

Nel mese di aprile l'Istituto ha sostenuto e superato la visita di sorveglianza per la Certificazione secondo la norma ISO 9001:2015 con l'ente di certificazione Certiquality.

Nel mese di giugno il programma di trapianto ematologico è stato sottoposto a visita da parte di JACIE e Centro Nazionale Trapianti che ha determinato il mantenimento dello stato di Accredimento, condizione essenziale per poter continuare ad effettuare i trapianti autologhi ed eterologhi.

L'Istituto, al fine di verificare la qualità dei servizi offerti ed il mantenimento degli standard internazionali ha in essere dal 2002 un programma di *internal audit* composto da 25 *audit* all'anno gestito da *auditor* che verificano le aree con processi maggiormente critici quali: blocco operatorio, gestione delle cartelle, uso dei farmaci, prevenzione delle infezioni, sicurezza della struttura.

Dopo i positivi riscontri ricevuti per il primo Bilancio Sociale (con base 2019), è in fase di predisposizione il Bilancio Sociale con base 31 dicembre 2020. Il progetto, in corso con il coinvolgimento di numerosi medici, infermieri e membri dello staff, ha l'obiettivo di dare opportuna visibilità sia ai valori etici e sociali che da sempre indirizzano l'attività dell'Istituto sia agli obiettivi conseguiti che non possono trovare completo riscontro nel Bilancio Civilistico. Il Bilancio Sociale sarà disponibile dopo l'approvazione del Bilancio Civilistico al 31 dicembre 2020.

Contesto di mercato

L'emergenza Covid-19, a causa delle misure restrittive per favorirne il contenimento, ha comportato una variazione estremamente significativa dell'impegno operativo dell'Istituto nei modi e nei tempi imposti dai Decreti Legge del Governo e dalle Delibere Regionali. L'Istituto, fin dall'inizio della diffusione del contagio, ha messo in opera tutti i provvedimenti sanitari necessari alla più stretta tutela di pazienti, operatori sanitari e di tutto lo staff in generale, adempiendo pienamente alle determinazioni dei Decreti Legge e delle Delibere Regionali sul tema. Lo sforzo organizzativo per contenere il contagio è stato ampio e molto intenso, per la rapidità con cui si è reso necessario, per la limitata disponibilità di dispositivi di protezione individuale all'inizio della pandemia e per il rilevante impegno che questa ha portato soprattutto sugli operatori sanitari. A questo riguardo, l'Istituto ha effettuato tamponi, distribuito dispositivi di protezione individuale (DPI), acquisito servizi specifici e investito in attrezzature per complessivi € 2,1 mln, coperti tramite finanziamento soprattutto proprio ed in parte tramite donazioni.

Per la sua specializzazione e la sua qualità clinica, IEO è stato formalmente incluso dalla Regione Lombardia fra gli "hub" oncologici lombardi, con il compito di accogliere e fornire terapie a pazienti con questa patologia provenienti da altri Istituti, i quali potranno quindi dedicare maggiori risorse ai pazienti dell'area infettiva, permettendo agli stessi "hub" di proseguire la sua attività clinica di altissimo livello, pur in forma ridotta.

In questo difficile scenario, l'Istituto è riuscito a raggiungere l'obiettivo di budget relativo alle attività effettuate a favore di pazienti regionali, superandolo per quelle svolte come "hub", per le quali ha ricoverato 371 pazienti (con interventi effettuati anche con équipes chirurgiche della struttura di provenienza) inviati da altri ospedali della Regione. Parimenti, il tetto di prestazioni regionale per le prestazioni ambulatoriali è stato superato anche in forza dell'aumentata domanda da pazienti al corrente del ruolo di "hub" per l'Istituto e di tutte le precauzioni messe in atto dallo stesso per proteggere pazienti e personale. Di queste prestazioni "hub" non si ha tuttora certezza del rimborso e pertanto i

relativi ricavi non sono stati inseriti nel Bilancio al 31 dicembre 2020.

A fronte anche di donazioni, sono stati avviati progetti di screening COVID per tutelare pazienti e personale su base volontaria e, successivamente, ampi programmi di vaccinazione COVID.

L'attività come "hub" è stata nuovamente richiesta dalla Regione a fine ottobre ed è tuttora in corso, con grande impegno organizzativo, clinico ed anche finanziario per la struttura e per il personale soprattutto clinico, sottoposto in quest'anno ad uno stress rilevante.

Al contrario dei ricavi per pazienti regionali, i ricavi verso pazienti extraregionali (anche per la ridotta mobilità sul territorio nazionale) e solventi hanno mostrato una sensibile riduzione con significativo riflesso sui risultati. Il trend su queste attività è atteso in recupero durante il 2021.

Il contesto di mercato di riferimento è stato caratterizzato da una domanda regionale crescente e, per contro, dalle limitazioni derivanti dai *budget* di prestazioni di servizi erogabili annualmente per l'attività convenzionata con il Servizio Sanitario Regionale.

In generale, la pandemia ha quindi generato per l'Istituto un riposizionamento dell'attività clinica ordinaria, con riduzione non solo dei ricavi complessivi ma anche dei costi operativi e degli investimenti, che sono stati limitati per quanto possibile. A fronte di questa situazione, si è registrata una crescita rilevante dell'arruolamento dei pazienti per trials clinici ed inoltre la produzione scientifica è proseguita raggiungendo livelli di Impact Factor mai conseguiti in passato.

L'Istituto opera prevalentemente nel mercato della sanità pubblica, disciplinato dalle regole stabilite dal Servizio Sanitario Regionale e Nazionale, erogando prestazioni di ricovero e di assistenza specialistica ambulatoriale secondo l'assetto organizzativo per il quale risulta iscritto nel Registro delle Strutture Accreditate. Tale normativa prevede che le Strutture Accreditate si impegnino, da un lato, a mantenere nel tempo i requisiti organizzativi e di accreditamento inerenti la dotazione organica e gli *standards* di assistenza al paziente previsti dalla normativa statale e regionale vigente e, dall'altro lato, a garantire l'erogazione delle prestazioni.

In particolare ogni anno, in ottemperanza alla Delibera Regionale (c.d. Regole di Sistema), tra la ATS e ogni struttura sanitaria accreditata viene sottoscritto un contratto annuale per l'erogazione, a favore dei cittadini residenti in Lombardia, di prestazioni di ricovero, di specialistica ambulatoriale e di diagnostica strumentale per le quali viene definito un *budget* di remunerazione.

Nel mese di gennaio 2021 l'Istituto ha sottoscritto il contratto integrativo con la ATS (in base a quanto previsto dalla D.G.R. n. XI/4049 del 14 dicembre 2020) nel quale è stato assegnato all'Istituto Europeo di Oncologia un budget per l'anno 2020 pari ad € 52.517.692 per le attività di ricovero, di cui € 21.410.629 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia, e ad € 37.397.148 per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale, di cui € 18.689.975 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia. I rimborsi sono assoggettati a regressioni tariffarie crescenti a valere fino a quota 106%, oltre tale limite non viene garantita la remunerazione delle prestazioni. Il *budget* per le prestazioni di

ricovero a favore dei cittadini lombardi risente dell'incremento dell'1,95% delle tariffe di tutti i DRG, in considerazione dei costi sostenuti dalle strutture private accreditate per il rinnovo del contratto del personale sanitario (in applicazione a quanto previsto dalla DGR XI/3518/2020 e DGR XI/3915/2020). Con la sottoscrizione del contratto, l'Istituto si è impegnato a un'adeguata programmazione delle proprie attività, mediante un'omogenea allocazione mensile delle risorse assegnate, al fine di garantire la continuità del servizio nel corso dell'anno.

Andamento dell'esercizio

Il Valore della produzione ammonta ad € 226,1 milioni, con un decremento pari ad € 26,7 milioni (- 10,6%) rispetto al 2019.

La produzione clinica effettiva è stata pari ad € 187,1 milioni (€ 216,4 milioni nel 2019), e ha comportato la contabilizzazione di note credito per maggiore produzione non riconosciuta dalla ATS per € 6,9 milioni (€ 4,6 milioni nel 2019) relative all'eccedenza delle prestazioni ambulatoriali e di ricovero rispetto al *plafond* assegnato.

Le sopravvenienze attive, in aumento per € 2,2 milioni rispetto all'esercizio precedente, sono dovute principalmente a minori debiti verso fornitori per € 2,2 milioni, a maggiori riconoscimenti comunicati dalla ATS/Regione nel 2020 ma di competenza degli scorsi esercizi per € 1,6 milioni, alla proventizzazione del CCNL per € 1,6 milioni e alla proventizzazione di accantonamenti risultati eccedenti al fondo rischi assicurativi per € 0,4 milioni.

L'Istituto ha stabilito di destinare, per l'esercizio 2020, il contributo 5 per mille (a valere sui fondi destinati alla "Ricerca Sanitaria") a progetti relativi all'innovazione clinica (per € 5,4 milioni), e a progetti di ricerca (nuovi bersagli molecolari per € 3,0 milioni).

La Legge del 23 dicembre 2014, n. 190 208 (Legge di Stabilità 2015), all'art. 1 comma 154, prevede anche per l'esercizio finanziario 2020, la facoltà di destinare in base alla scelta del contribuente una quota pari al 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche.

La diminuzione dei costi, rispetto allo scorso esercizio, pari complessivamente al -6,4% è dovuto principalmente al decremento dei consumi di farmaci e parafarmaci per € 7,3 milioni, dei servizi per € 3,2 milioni, del costo del personale per € 5,5 milioni.

Al risultato d'esercizio ha contribuito positivamente il parziale ripristino di valore, nell'ambito di precedenti svalutazioni del costo storico di acquisto, della controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.a. per € 2,3 milioni.

Le imposte di periodo sono positive per € 3,3 milioni e considerano sia il calcolo delle imposte anticipate dovute alla perdita fiscale IRES di periodo e ai fondi accantonati oltre sia sopravvenienze attivi relative ad imposte riferibili allo scorso esercizio.

Gli investimenti sono stati pari ad € 18,8 milioni (di cui € 0,7 milioni a valere sulla ricerca).

La posizione finanziaria netta dell'Istituto è positiva e pari ad € 37,5 milioni (€ 31,8 milioni al 31 dicembre 2019) e considera per € 13,8 milioni il debito verso la controllata Centro Cardiologico Monzino derivante dalle operazioni di cash pooling con la stessa nonché l'incasso dei contributi 5x1000 a valere sulle campagne 2018 (€ 7,3 milioni) e 2019 (€ 7,8 milioni).

Al fine di fornire una migliore comprensione dell'andamento dell'esercizio, di seguito si riportano il conto economico riclassificato, lo stato patrimoniale riclassificato, il prospetto fonti e impieghi e l'analisi per indici confrontati con quelli relativi al precedente esercizio.

Conto economico	2020 €/000	% ricavi totali	2019 €/000	% ricavi totali	Δ €/000	Δ % sul 2019
Ricavi clinici	180.254	79,7	211.848	83,8	(31.594)	(14,9)
Contributi di ricerca	24.899	11,0	24.347	9,6	552	2,3
Altri ricavi	20.954	9,3	16.618	6,6	4.336	26,1
Totale ricavi	226.107	100,0	252.813	100,0	(26.706)	(10,6)
Materiali	52.486	23,2	59.787	23,6	(7.301)	(12,2)
Prestazioni di servizi e oneri di gestione	71.265	31,5	73.099	28,9	(1.834)	(2,5)
Iva indetraibile	11.799	5,2	13.352	5,3	(1.553)	(11,6)
Costo del lavoro	83.933	37,1	89.436	35,4	(5.503)	(6,2)
MOL (EBITDA)	6.624	2,9	17.139	6,8	(10.515)	(61,4)
Ammortamenti	11.177	4,9	10.874	4,3	303	2,8
Risultato operativo (EBIT)	(4.553)	(2,0)	6.265	2,5	(10.818)	(172,7)
Proventi (oneri) finanziari netti	(220)	(0,1)	50	0	(270)	(540,0)
Ripristino valore della controllata	2.339	1,0	3.155	1,2	(816)	(25,9)
Effetti sulle altre partecipazioni	(47)	0,0	215	0,1	(262)	(121,9)
Risultato ante imposte	(2.481)	(1,1)	9.685	3,8	(12.166)	(125,6)
Imposte	3.277	1,4	(1.318)	(0,5)	4.595	(348,6)
Risultato d'esercizio	796	0,4	8.367	3,3	(7.571)	(90,5)

Stato Patrimoniale	2020	%	2019	%	Δ	Δ % sul 2019
Immobilizzazioni tecniche nette	80.034	82,7	69.563	68,4	10.471	15,1
Immobilizzazioni Immateriali	3.728	3,9	4.101	4,0	(373)	(9,1)
Immobilizzazioni finanziarie	58.102	60,0	58.487	57,5	(385)	(0,7)
Immobilizzazioni nette	141.864	146,5	132.151	129,9	9.713	7,3
Magazzino	8.980	9,3	9.229	9,1	(249)	(2,7)
Crediti commerciali netti	31.207	32,2	58.471	57,5	(27.264)	(46,6)
Altre attività correnti	11.106	11,5	5.265	5,2	5.841	110,9
Debiti commerciali	(41.994)	(43,4)	(52.672)	(51,8)	10.678	(20,3)
Altre passività correnti	(49.137)	(50,8)	(45.283)	(44,5)	(3.854)	8,5
Capitale circolante netto	(39.838)	(41,2)	(24.990)	(24,6)	(14.848)	59,4
Fondo T.F.R.	(5.216)	(5,4)	(5.438)	(5,3)	222	(4,1)
Capitale Investito Netto	96.810	100,0	101.723	100,0	(4.913)	(4,8)
Capitale sociale	80.579	83,2	80.579	79,2	-	-
Riserve	52.907	54,7	44.540	43,8	8.367	18,8
Risultato d'esercizio	796	0,8	8.367	8,2	(7.571)	(90,5)
Patrimonio netto	134.282	138,7	133.486	131,2	796	0,6
Titoli	0	0	(5.059)	(5,0)	5.059	(100,0)
Finanziamento intragruppo - cashpooling (Disponibilità)	13.821 (51.293)	14,3 (53,0)	5.000 (31.704)	4,9 (31,2)	8.821 (19.589)	176,4 61,8
Debiti/(Disponibilità) finanziarie nette	(37.472)	(38,7)	(31.763)	(31,2)	(5.709)	18,0

Prospetto Fonti Impieghi		
	2020	2019
Debiti/(disponibilità) finanziarie iniziali	(31.763)	(43.616)
Margine operativo lordo	6.624	17.139
Investimenti netti	(18.598)	(24.066)
Variazione capitale circolante netto	14.848	(845)
Variazione netta TFR	(222)	(351)
Flusso di cassa operativo	2.652	(8.123)
Proventi/(Oneri) finanziari netti	(220)	265
Imposte	3.277	(1.318)
(Sottoscrizione)/Disinvestimento partecipate	-	(2.677)
Flusso di cassa netto	5.709	(11.853)
Debiti/(disponibilità) finanziarie finali	(37.472)	(31.763)

INDICI ECONOMICI		
	2020	2019
RISULTATO NETTO D'ESERCIZIO	796	8.367
ROE CAPITALE NETTO MEDIO D'ESERCIZIO	133.884	129.303
	0,6%	6,5%
REDDITO OPERATIVO (EBIT)	(4.553)	6.265
ROI CAPITALE NETTO INVESTITO MEDIO DELL'ESERCIZIO	99.267	91.613
	(4,6)%	6,8%
REDDITO OPERATIVO (EBIT)	(4.553)	6.265
ROS RICAVI DI VENDITA	226.107	252.813
	(2,0)%	2,5%

INDICI STRUTTURA		2020	2019
INDICE DI STRUTTURA SECCO	PATRIMONIO NETTO	134.282	133.486
	CAPITALE FISSO	141.864	132.151
		94,7	101,01
QUOZIENTE DI DISPONIBILITA'	CAPITALE CIRCOLANTE	88.765	104.728
	PASSIVO CORRENTE	91.131	97.955
		97,4	106,9
QUOZIENTE DI TESORERIA	LIQUIDITA' IMMEDIATE+DIFFERITE	79.785	95.499
	PASSIVO CORRENTE	91.131	97.955
		87,5	97,5
ROTAZIONE DI MAGAZZINO	GIACENZA MEDIA DI MAGAZZINO	9.105	9.254
	CONSUMI	52.486	59.787
	GIORNI	63	57
ROTAZIONE DEI CREDITI	GIACENZA MEDIA DEI CREDITI	44.839	53.651
	RICAVI DI VENDITE	180.254	211.848
	GIORNI	91	92

Si forniscono di seguito alcuni dati di attività gestionali dell'anno 2020:

	2020	2019	Variaz. %
Giornate di degenza	45.143	50.181	(10,04)%
Ricoveri (dimessi)	15.829	18.429	(14,11)%
n. interventi	12.946	14.939	(13,34)%
n. visite	157.007	192.802	(18,57)%
n. esami TC	20.026	21.217	(5,61)%
n. esami MRI	13.146	13.511	(2,70)%
n. esami PET	4.584	4.884	(6,14)%
n. esami mammografici	22.892	26.587	(13,90)%
Radioterapie (*)	32.442	36.772	(11,78)%

(*) Il numero di accessi in radioterapia dipende dagli schemi terapeutici adottati i quali prevedono frazionamenti e prescrizioni di dose, quindi di cicli in funzione alla patologia e alla clinica del paziente.

Seguono alcune informazioni relative alla composizione del personale dipendente, all'età ed altre.

TABELLA DI SINTESI PERSONALE DIPENDENTE						
	N° (*)	N° (*)	Anzianità Lavorativa media (anni)	Età media (anni)	Ore medie Infortunio	Ore medie Malattia
	2020	2019	2020	2020	2020	2020
Contratti a tempo indeterminato						
Personale medico						
Donne	124	127	10,8	46,8	23,7	27,8
Uomini	99	101	13,3	50,4	22,5	23,0
Personale non medico						
Donne	438	437	13,1	42,1	15,8	87,5
Uomini	190	197	12,4	42,9	12,7	45,0
Personale non medico (Quadri e Dirigenti)						
Donne	59	57	14,1	48,8	8,9	41,9
Uomini	17	17	9,5	46,6	21,9	4,5
Amministrativi						
Donne	256	257	14,3	45,4	6,5	63,5
Uomini	69	69	10,9	43,1	6,5	85,3
Personale Amministrativo (Quadri e Dirigenti)						
Donne	21	22	14,7	49,0	17,4	32,4
Uomini	16	17	11,3	51,4	2,5	52,3
Totale personale a tempo indeterminato	1.289	1.301				
Contratti a tempo determinato						
Personale non medico						
Donne	14	16	0,5	25,5	11,0	9,8
Uomini	8	2	0,5	26,3	-	0,9
Personale non medico (Quadri e Dirigenti)						
Donne	6	4	1,1	35,2	19,0	16,2
Uomini	0	1	-	-	-	-
Amministrativi						
Donne	7	5	0,7	29,0	-	2,0
Uomini	2	3	0,4	34,0	-	68,5
Personale Amministrativo (Quadri e Dirigenti)						
Donne	0	0	-	-	-	-
Uomini	0	0	-	-	-	-
Personale medico						
Donne	0	0	-	-	-	-
Uomini	2	2	2,0	40,0	-	-
Totale personale a tempo determinato	39	33				
TOTALE DIPENDENTI	1.328	1.334				

(*) Non è considerato il personale interinale.

Si segnala che il 97,1 % del personale (97,5 % nel 2019) risulta impiegato con contratto a tempo indeterminato.

Attività di ricerca e sviluppo

L'attività di ricerca svolta in IEO integra ricerca clinica e ricerca fondamentale, svolta presso il dipartimento di oncologia sperimentale. Le attività di ricerca svolte nel corso del 2020 sono state profondamente influenzate dall'emergenza sanitaria legata alla pandemia da covid-19. Tuttavia, grazie ad una gestione attenta, la ricerca, seppure profondamente rallentata, non si è mai arrestata completamente.

Attività collegate all'emergenza sanitaria covid-19.

Sono state innanzitutto identificate le attività che richiedevano una continuità lavorativa ed il lavoro dei ricercatori è stato distribuito su 24 ore, suddiviso in 3 turni di 7 ore ciascuno. Il tempo tra i turni è stato utilizzato per igienizzare le superfici. Al fine di ottimizzare la sicurezza, la densità in laboratorio non ha mai superato, in ogni momento della giornata, il 15% del normale. Inoltre, i ricercatori hanno segnalato il loro stato di salute prima di entrare in dipartimento e, in caso di esposizione a infezione o in caso di manifestarsi di sintomi di infezione, l'ingresso era negato. Coloro che avevano condiviso l'ambiente di lavoro con soggetti che avevano sviluppato sintomi associati a covid-19 erano messi in quarantena e testati.

In aggiunta alle attività sperimentali generalmente oggetto degli studi condotti in IEO, in accordo con la visione e la missione IEO, il 2020 ha visto uno sforzo significativo in diverse iniziative scientifiche volte a fronteggiare l'attuale pandemia. Tra le attività principali: 1) Set-up di un laboratorio di diagnostica per Covid-19; 2) Set-up di un test sierologico.

La tecnologia messa a punto è stata critica nel contesto di un progetto scientifico volto a monitorare i livelli di anticorpi nel tempo, al fine di i) valutare la presenza di infezione da SARS-CoV2 in corso in soggetti asintomatici precedentemente esposti – oppure no – al virus, ovvero valutare la presenza di infezione in corso in soggetti asintomatici che hanno anticorpi specifici contro SARS-CoV2; ii) monitorare nel tempo il personale e i pazienti IEO al fine di controllare ed evitare la diffusione dell'epidemia in IEO. E' stato offerto al personale IEO di partecipare allo studio IEO SOS-covid. Al momento del reclutamento, è stato effettuato sia un tampone nasofaringeo –per verificare l'eventualità di un'infezione in corso – sia un test sierologico – per valutare possibili precedenti esposizioni al virus verificando la presenza di anticorpi. Successivamente, i soggetti sono stati sottoposti a test sierologico ogni mese ed un altro tampone a quattro mesi dal reclutamento nello studio. I tamponi sono stati effettuati dal personale IEO e processati nel laboratorio covid di biologia molecolare. L'RNA virale raccolto tramite tampone è estratto e amplificato utilizzando kit commerciali. La presenza del virus è rilevata sulla base della presenza di tre geni virali: il gene E, che codifica per la proteina Envelope, il gene RdRP, che codifica per la RNA polimerasi-RNA dipendente, e il gene N, che codifica per la proteina del nucleocapside. Il test sierologico consente di rilevare anticorpi contro SARS-CoV2 nel sangue. La procedura è stata messa a punto e validata al Dipartimento di Oncologia Sperimentale. Il test è un saggio ELISA basato sul riconoscimento di tre proteine di SARS-CoV2: l'intera proteina Spike, uno specifico frammento della proteina Spike – il

dominio di legame al recettore (RBD) –, e la proteina nucleocapside. Le proteine virali sono prodotte in linee cellulari umane. Il saggio è stato validato utilizzando il siero di 56 pazienti covid-19 (gravi, moderati e lievi, raccolti nel periodo Aprile-Giugno 2020) e 463 controlli (covid-19 negativi, raccolti prima dell'inizio dell'epidemia, ovvero nel periodo 2012-2015). Dopo essere stato messo a punto e validato, il test sierologico è stato usato, in parallelo al tampone nasofaringeo, nel contesto dello studio IEO SOS-Covid. Tramite questo saggio, gli autori hanno anche verificato la presenza di anticorpi nel siero di pazienti gravi –ricoverati in terapia intensiva– e operatori sanitari durante la fase di convalescenza. In accordo con dati precedentemente pubblicati, tutti i pazienti covid-19 convalescenti avevano anticorpi IgG contro SARS-CoV2, tuttavia, i pazienti non ricoverati (lievi/moderati) mostravano un livello più basso di anticorpi rispetto ai pazienti gravi. Inoltre, il confronto tra i livelli di IgG circolanti nel sangue dei pazienti due giorni ed un mese dopo il tampone negativo ha evidenziato come nella maggior parte dei pazienti lievi (90%) gli anticorpi contro la proteina Spike e RBD si dimezzino nel giro di un mese.

In parallelo, abbiamo sviluppato un repository online (COVID Trial Monitor) per analizzare in real time la crescita, la distribuzione geografica e le caratteristiche degli studi clinici su covid-19. Abbiamo osservato una chiara prevalenza di studi monocentrici, con obiettivi altamente eterogenei ed una significativa disconnessione tra distribuzione geografica e prevalenza della malattia, il che implica che molti paesi avrebbero bisogno di reclutare percentuali irrealistiche dei loro casi totali per concludere il reclutamento dei pazienti. I nostri studi hanno quindi evidenziato criticità riguardo all'effettiva fattibilità e la possibilità che molti di questi studi forniscano risultati attendibili. COVID Trial Monitor rappresenta una risorsa utile per migliorare la qualità e l'efficienza degli studi clinici su covid-19.

Tramite saggi di citometria di flusso, abbiamo misurato il numero di cellule endoteliali circolanti e i loro progenitori in pazienti covid-19, durante il corso della malattia e dopo la guarigione. I nostri risultati hanno dimostrato un significativo aumento del numero di progenitori nel sangue di pazienti covid-19 (sia lievi che gravi) rispetto ai controlli sani. Nonostante in seguito alla guarigione ci fosse una diminuzione, il numero di progenitori restava comunque in un range significativamente più alto che nei controlli. Nello specifico, il numero di cellule endoteliali circolanti mature positive al marcatore CD146 era simile nei pazienti e nei controlli sani, ma il rapporto cellule endoteliali circolanti vive/apoptotiche CD146+ nei pazienti covid-19 era significativamente diverso: sia i pazienti covid lievi che i gravi avranno meno cellule endoteliali circolanti CD146 apoptotiche rispetto ai controlli. I pazienti guariti avevano significativamente meno cellule endoteliali circolanti CD146+ rispetto ai controlli, ai pazienti lievi e ai pazienti gravi. Abbiamo inoltre riscontrato nei pazienti covid gravi una correlazione positiva tra le copie di RNA di SARS-CoV2 nella frazione cellulare e i progenitori apoptotici. I nostri studi hanno quindi evidenziato un aumento dei progenitori endoteliali circolanti in pazienti covid che correla con la gravità dei casi covid-19. Alla luce dei frequenti fenomeni trombotici e il danno vascolare diffuso osservati nei pazienti covid-19, i nostri risultati suggeriscono che le cellule endoteliali circolanti e i loro progenitori CD146+ potrebbero essere marcatori di danno endoteliale in pazienti covid-19.

Abbiamo inoltre fornito una guida per gestire l'impatto della pandemia sui pazienti con tumore al seno, fornendo consigli su come effettuare il triage, dare priorità ad alcune categorie di pazienti ed organizzare le procedure diagnostiche, chirurgiche, i trattamenti medici.

Abbiamo redatto delle linee guida, semplificate e di facile applicazione, per creare e portare avanti un "hub" oncologico durante la pandemia, che possa aiutare i clinici nel trattamento dei pazienti oncologici durante la pandemia. Questi hub oncologici devono rispondere a specifici requisiti come la solida expertise nel trattamento dei pazienti oncologici, strategie restrittive per rimanere un centro covid-free, e la creazione di una squadra multidisciplinare dedicata. Il trattamento dei pazienti in arrivo da centri esterni può essere organizzato con modalità differenti a seconda del grado di coinvolgimento e/o disponibilità del team medico. Inoltre, è importante la creazione di aree dedicate per la gestione ed il trattamento dei pazienti che hanno sviluppato sintomi covid-19 dopo il ricovero. Infine, il personale ospedaliero dovrebbe essere istruito al fine di prevenire il contagio e per trattare i pazienti che hanno sviluppato l'infezione.

Abbiamo effettuato uno studio sulle misure adottate –social media, telemedicina, e triage telefonico– per lo screening di pazienti con tumore al polmone in IEO durante l'epidemia di covid-19. La gestione e le misure di contenimento applicate in maniera strutturata, quotidianamente, ha notevolmente contribuito all'identificazione precoce di pazienti con sintomi sospetti correlati a covid-19, limitando la loro ammissione al nostro centro. In questo modo, siamo stati in grado di proteggere in maniera più efficiente gli altri pazienti da eventuali infezioni e allo stesso tempo garantire ai pazienti con sospetta infezione un trattamento immediato.

Al fine di comprendere i timori e le aspettative dei pazienti durante la pandemia, abbiamo creato un questionario, sottoposto a 156 pazienti con tumore al polmone tra aprile e maggio 2020. I pazienti sono stati classificati per età, sesso, comorbidità, stadio della malattia, precedente trattamento, e tipo di trattamento. I risultati hanno mostrato che durante la pandemia alcuni pazienti hanno avuto paura della covid-19, in particolare le donne (55% vs 33%), pazienti con comorbidità (24% vs 9%) e quelli che avevano precedentemente ricevuto trattamenti come radioterapia o chirurgia al polmone (30% vs 11%). Inoltre, i pazienti che venivano trattati a casa o per cui il trattamento in ospedale era posticipato, hanno provato un senso di sollievo (90% e 72% rispettivamente). Tuttavia, solo il 21% dei pazienti era più spaventato dalla covid-19 che dal proprio tumore, in particolare il timore era maggiore tra i pazienti con diagnosi a lungo termine (>12 mesi) rispetto a quelli con diagnosi a breve termine (28 vs 12% rispettivamente). Inoltre, i periodi di quarantena o lockdown hanno peggiorato la qualità della vita di alcuni pazienti (40%), soprattutto quelli che stavano effettuando un trattamento per via orale (47%). I nostri dati dimostrano come i pazienti con tumore al polmone siano più spaventati dalla loro malattia che da una pandemia. Inoltre, questa intervista evidenzia indirettamente il principio guida di base dei clinici nel gestire in maniera corretta e appropriata non solo le aspettative del paziente riguardo alla loro malattia e al trattamento, ma anche soprattutto le loro paure.

Ricerca oncologica.

Le attività di ricerca di basa, traslazionale e clinica di tipo oncologico svolte nel corso del 2020 sono sintetizzate di seguito.

Ricerca di base/traslazionale.**Meccanismi di tumorigenesi.**

Abbiamo dimostrato che durante l'attivazione dei linfociti B, il fattore di trascrizione Myc regola centinaia di specifici geni la cui attivazione è a sua volta responsabile dell'induzione di specifici pathway. In particolare, la stimolazione dei linfociti B include l'attivazione di Myc, il suo legame al DNA, e la regolazione di specifici geni dipendenti da Myc, i quali a loro volta modulano quei processi molecolari associati con la crescita cellulare e la proliferazione. Al fine di comprendere i meccanismi responsabili, abbiamo caratterizzato le interazioni di Myc con il DNA e l'espressione dell'RNA prima e dopo stimolazione dei linfociti B con LPS, paragonando cellule normali (wild type) con cellule prive del gene Myc. Sebbene in seguito ad attivazione Myc si leghi essenzialmente a tutte le regioni regolatorie sul DNA (e.g. promotori ed enhancer), non influenza direttamente l'aumento della produzione globale di RNA. Al contrario, Myc è fondamentale per la regolazione di un gran numero di geni specifici collegati all'attivazione dei linfociti B, diverse ore prima di qualsiasi cambiamento della produzione globale di RNA. Abbiamo osservato lo stesso profilo di geni deregolati nei linfomi a cellule B indotti da Myc, il che suggerisce che in parallelo all'induzione di programmi di espressione genica tumore-specifici, la tumorigenesi indotta da Myc potrebbe dipendere da un'alterazione della regolazione dei suoi geni target fisiologici, inclusi quelli identificati nei nostri studi in seguito al trattamento con LPS.

Abbiamo descritto un meccanismo di chemio-resistenza al cisplatino nelle cellule del tumore ovarico. Il meccanismo include la metilazione delle proteine associate alla cromatina – gli istoni – da parte della proteina PRMT1 e la successiva attivazione del pathway di NF- κ B, il che determina l'attivazione del pathway SASP (senescence associated secretory phenotype), il quale, provocando l'arresto del ciclo cellulare in presenza di lesioni al DNA, previene la morte delle cellule tumorali. In particolare, attraverso un'analisi proteomica, abbiamo dimostrato che lo stress replicativo indotto da cisplatino, così come da altri agenti quali idrossiurea, gemcitabina, raggi UV e radiazione IR, aumenta il legame di PRMT1 alla cromatina ed il grado di metilazione delle arginine dell'istone 4. Inoltre, abbiamo mostrato come il legame di PRMT1 alla cromatina sia regolato dalla fosforilazione –diretta o indiretta– di PRMT1 da parte della proteina DNA-PK. Il legame di PRMT1 a sua volta induce il pathway di NF- κ B, risultando nell'attivazione del programma SASP, ovvero il gruppo di fattori di crescita e citochine simil-infiammatorie che sono attivate in risposta a condizioni di stress, arrestando il ciclo cellulare in seguito a stress replicativo, consentendo il riparo della lesione al DNA ed infine prevenendo la morte cellulare indotta da

chemioterapia. In linea con questi dati, abbiamo mostrato che il co-trattamento delle cellule con cisplatino ed inibitori di PRMT1 ri-sensibilizza le cellule resistenti, inducendo morte cellulare. Questi dati suggeriscono che l'inibizione di PRMT1 possa rappresentare uno strumento utile per "potenziare" l'effetto del cisplatino, superando la resistenza indotta dal trattamento.

Abbiamo dimostrato che la proteina Epsina3 è sovraespressa nel tumore al seno, la sua sovraespressione determina una aumentata internalizzazione della E-Caderina (proteina espressa sulla membrana plasmatica con un ruolo cruciale nelle giunzioni cellula-cellula) che a sua volta induce una parziale transizione epitelio-mesenchimale (EMT), con conseguente aumentata capacità delle cellule tumorali di invadere i tessuti. Le proteine espresse sulla membrana plasmatica sono internalizzate attraverso un processo chiamato endocitosi. L'endocitosi è implicata nel cancro; ad esempio, una alterata internalizzazione delle proteine normalmente espresse sulla membrana plasmatica può indurre EMT, uno specifico programma che determina la comparsa di cellule staminali tumorali e l'acquisizione di caratteristiche che conferiscono alle cellule la capacità di invadere i tessuti circostanti, causando la progressione del tumore e la formazione di metastasi. Il processo di endocitosi dipende da proteine "adattatori", che collegano le proteine della membrana plasmatica con il macchinario endocitico. Epsina3 è un membro della famiglia delle proteine adattatori Epsine. Abbiamo dimostrato che Epsina3 è sovraespressa nel tumore al seno (indipendentemente da –o in concomitanza a– l'amplificazione di ERBB2, oncogene frequentemente amplificato nel tumore al seno) e la sua sovraespressione aumenta il potenziale tumorigenico delle cellule, mentre il suo silenziamento ne riduce la tumorigenicità. Fisiologicamente, in condizioni in cui è richiesta la capacità migratoria delle cellule, Epsina3 recluta la proteina E-Caderina e ne determina la sua internalizzazione. L'internalizzazione della E-Caderina causa il distacco della beta-catenina dalle giunzioni cellula-cellula –con conseguente destabilizzazione delle giunzioni cellula-cellula– e la sua traslocazione nel nucleo. Nel nucleo, la beta-catenina interagisce con i fattori di trascrizione responsabili dell'attivazione dei geni di EMT. Nei tumori, la sovraespressione di Epsina3 amplifica in maniera eccessiva questo meccanismo fisiologico, causando così una maggiore internalizzazione della E-Caderina, inducendo una parziale EMT e determinando il manifestarsi di caratteristiche tipiche delle cellule staminali tumorali. Ciò comporta l'acquisizione di un comportamento pro-tumorigenico, in cui le cellule possiedono una maggiore capacità di invadere i tessuti limitrofi. Inoltre, Epsina3 coopera con il pathway del TGFbeta –noto per indurre EMT– nell'incrementare l'internalizzazione della E-Caderina e nel promuovere la transizione da una EMT parziale ad una EMT più pronunciata, più completa. La sinergia tra Epsina3 ed il pathway del TGF-beta rafforza la capacità delle cellule tumorali di invadere i tessuti e a sua volta up-regola il pathway del TGF-beta stesso. In biopsie di tumore al seno umano abbiamo osservato che Epsina3 è sovraespressa in aree infiltranti, ovvero dove sono localizzate le cellule che stanno andando incontro ad una transizione che conferirà loro la capacità di migrare. Inoltre, l'elevata espressione di Epsina3 è associata ad un alto rischio di comparsa di metastasi a distanza e ad una prognosi infausta dei pazienti.

Sfruttando una collezione di patient-derived xenografts (PDXs) abbiamo studiato il ruolo della proteina adattatore della famiglia Shc, ShcD, nell'acquisizione di proprietà metastatiche da parte delle cellule di melanoma, dimostrando che spegnendo l'espressione di ShcD viene influenzata la morfologia delle cellule di melanoma, che acquisiscono un fenotipo di tipo epiteliale (schiacciato) e la capacità di attaccarsi alla matrice extracellulare. La sovraespressione di ShcD invece induce una morfologia tondeggiate, aumenta il fenotipo invasivo, e favorisce la formazione di metastasi in vivo. La sovraespressione di ShcD sostiene il movimento ameboide nelle cellule di melanoma, sopprimendo il pathway di Rac1, attraverso il confinamento della proteina DOCK4 nel citoplasma. L'inattivazione della signalling di ShcD rende quindi le cellule di melanoma più sensibili al trattamento. Coerentemente, l'analisi in 183 pazienti con melanoma primario ha mostrato che l'espressione di ShcD è indice di prognosi infausta.

Analizzando dataset di mutazioni responsabili della progressione della leucemia e dataset di espressione genica, abbiamo dimostrato la correlazione tra obesità e aumentato rischio di sviluppare leucemia, nello specifico il sottotipo leucemia promielocitica acuta (APL) caratterizzato dalla traslocazione cromosomica 15;17. Sebbene studi precedenti dimostrino una correlazione tra obesità e rischio di sviluppare tumori solidi, i dati disponibili sulle neoplasie ematologiche, soprattutto la leucemia mieloide acuta (AML) ed i suoi sottotipi, sono molto più limitati. Fino ad oggi, solo due piccoli studi retrospettivi avevano analizzato pazienti APL, osservando un indice di massa corporea più alto (indice che collega peso e altezza, definendo un individuo normopeso, sovrappeso, o obeso); mancavano tuttavia dati prospettici. Abbiamo avuto accesso ad un ampio database di dati prospettici (5,2 milioni di individui) in cui abbiamo osservato che il rischio di sviluppare AML, e soprattutto APL, aumenta in maniera lineare con l'indice di massa corporea (un aumento del rischio del 44% ogni 5 kg), una scoperta che abbiamo confermato analizzando database di dati retrospettivi in Italia, USA e Spagna. Successivamente, abbiamo analizzato dataset di espressione genica e profili mutazionali, correlandoli con dati clinici e indici di massa corporea; abbiamo scoperto che in APL alcuni geni sono up-regolati ed altri down-regolati. Tra i geni up-regolati abbiamo trovato quelli coinvolti nel metabolismo degli acidi grassi polinsaturi (PUFA), che giocano un ruolo nei tumori associati ad infiammazione e i cui livelli sono aumentati nel plasma di soggetti obesi (e pazienti con disordini metabolici), così come insulina e recettore del fattore di crescita insulino-simile 1. I nostri dati suggeriscono che specifici componenti della dieta (PUFA) possono direttamente agire sui pathway che inducono la leucemia, bypassando meccanismi indiretti classicamente associati alla capacità dell'obesità di predisporre al tumore, come infiammazione o stress genotossico. Inoltre, nei soggetti obesi è stata osservata una frequenza significativamente più alta di mutazioni del gene FLT3, il che rappresenta la prima evidenza che alterazioni metaboliche sistemiche possano direttamente influenzare il profilo genomico di un tumore. FLT3 è il principale driver di leucemia con prognosi intermedia/sfavorevole, ed un gene actionable (ovvero un gene per cui sono disponibili terapie farmacologiche mirate), suggerendo nuovi approcci terapeutici. Quindi, attraverso questa analisi 1) abbiamo dimostrato che l'obesità aumenta il rischio di sviluppare APL; 2) abbiamo mostrato che l'obesità

influenza le mutazioni associate con l'insorgenza della leucemia; 3) proponiamo un meccanismo molecolare potenzialmente responsabile degli effetti osservati, di fondamentale importanza per disegnare una adeguata prevenzione nutrizionale.

Abbiamo dimostrato che MYRF, un fattore di trascrizione noto per la sua funzione nel sistema nervoso (dove è responsabile per la produzione della mielina, sostanza isolante che avvolge gli assoni dei neuroni), gioca un ruolo chiave nel tumore del pancreas, consentendo alle cellule tumorali di sopravvivere in situazioni di stress del reticolo endoplasmatico, crescere e metastatizzare. In particolare, abbiamo dimostrato che il fattore di trascrizione MYRF è espresso quasi esclusivamente nelle cellule dei tumori di basso grado, ben differenziati ed è essenziale per la loro sopravvivenza. La diversa espressione di MYRF nei tumori ben differenziati rispetto a quelli scarsamente differenziati è direttamente controllata da HNF1B, un fattore di trascrizione coinvolto nel differenziamento sia nelle cellule del pancreas normale che nelle cellule tumorali. MYRF è associato alla membrana del reticolo endoplasmatico e in seguito al legame con altre proteine MYRF, costituendo un trimero, viene rilasciato dalla membrana, trasloca nel nucleo e si lega a siti specifici sulla cromatina. Il legame di MYRF alla cromatina regola l'espressione di alcuni geni a valle: quindi essenzialmente quando MYRF è espresso regola l'espressione di geni in grado controllare e risolvere lo stress del reticolo endoplasmatico. Al contrario, le cellule che non esprimono MYRF non possono controllare l'espressione di questi geni e non sono in grado di adattarsi e risolvere lo stress del reticolo endoplasmatico: sono quindi incapaci di sopravvivere e proliferare. Inaspettatamente, quando linee cellulari tumorali che non esprimono MYRF sono trapiantate nei topi, i tumori che si formano appaiono più grandi. Tuttavia, la maggiore dimensione dei tumori è dovuta all'accumulo di aggregati proteici secreti piuttosto che ad una aumentata proliferazione cellulare. Nelle cellule che non esprimono MYRF, la morfologia del reticolo endoplasmatico appare profondamente alterata ed è possibile osservare i tipici segni da stress del reticolo endoplasmatico (quali corpi autofagici e lisosomi, che sono prodotti nel tentativo della cellula di alleviare le conseguenze dello stress del reticolo endoplasmatico); quando lo stress del reticolo endoplasmatico viene indotto (trattando le cellule con taspigargina), lo stress è acuito dall'assenza di MYRF. D'altro canto, la sovraespressione di MYRF in contesti in cui non è normalmente presente consente alle cellule di acquisire l'abilità di adattarsi e gestire lo stress del reticolo endoplasmatico. MYRF quindi contribuisce ad attenuare lo stress del reticolo endoplasmatico; sostenendo l'adattamento delle cellule a questa condizione di stress, MYRF consente infine alle cellule del tumore pancreatico di sopravvivere e crescere. L'adattamento allo stress del reticolo endoplasmatico fornisce alle cellule tumorali gli strumenti per affrontare situazioni ostili comunemente incontrate durante la progressione tumorale, quali l'ipossia e la carenza di nutrienti, e danneggia la risposta anti-tumorale del sistema immunitario. Quindi, interferire farmacologicamente con il funzionamento di MYRF potrebbe rendere le cellule tumorali vulnerabili, prevenendo l'adattamento delle cellule allo stress del reticolo endoplasmatico e rendendole incapaci di sopravvivere.

Abbiamo dimostrato che nelle cellule differenziate dei villi intestinali nell'epitelio murino la coda N-terminale dell'istone H₃ viene tagliata e il taglio proteolitico è il risultato di attività proteolitiche multiple.

Abbiamo identificato tripsine e catepsina L quali proteasi specifiche della coda dell'istone H₃ in cellule differenziate dell'intestino e abbiamo mostrato che la loro attività proteolitica è influenzata in maniera diversa a seconda del pattern di modificazioni post-traduzionali della coda dell'istone H₃. I nostri risultati dimostrano che il taglio proteolitico della coda dell'istone H₃ avviene in vivo, in tessuti di mammifero, e correlano direttamente il taglio proteolitico dell'istone H₃ al differenziamento cellulare.

Abbiamo dimostrato che l'aggiunta di una molecola di ubiquitina (ubiquitinazione) sull'istone 2A (a livello della lisina 119) è essenziale per mantenere la repressione di specifici geni target nelle cellule staminali embrionali murine e quindi per controllare l'identità cellulare. Le proteine dei PRC giocano un ruolo cruciale nel controllo della identità cellulare, reprimendo in maniera selettiva l'espressione di specifici geni. PRC₁ e PRC₂ cooperano in questo processo, modificando gli istoni: PRC₁ catalizza l'ubiquitinazione dell'istone 2A, PRC₂ catalizza l'aggiunta di gruppi metili (metilazione) sull'istone H₃ (a livello della lisina 27). La perdita di ubiquitinazione e/o metilazione degli istoni correla con una aumentata espressione di geni target di PRC, con conseguenti difetti nello sviluppo. I nostri studi hanno consentito di definire il contributo della ubiquitinazione dell'istone H₂ nella repressione genica mediata da PRC₁ e PRC₂. Abbiamo osservato che quando la subunità del complesso PRC₁ responsabile della deposizione della ubiquitina è inattiva, la conseguente mancanza di ubiquitinazione determina l'attivazione di geni normalmente repressi da PRC. Normalmente PRC₁ aggiunge una molecola di ubiquitina sull'istone 2A, che è necessaria per il reclutamento –e quindi per l'attività– di PRC₂. Una volta reclutato, PRC₂ aggiunge tre gruppi metili sull'istone 3. Ciò risulta nella repressione di specifici geni target. Quando però PRC₁ è inattivo, non c'è ubiquitinazione dell'istone 2A, e di conseguenza, PRC₂ non viene reclutato a livello dei suoi geni target. La conseguente mancanza di metilazione mediata da PRC₂ porta a sua volta al distacco di PRC₁, con conseguente attivazione dei geni target. Ciò significa che l'ubiquitinazione dell'istone 2A è il meccanismo centrale nel processo di repressione genica mediata da PRC₁/PRC₂ –e nell'identità– cellulare. L'ubiquitinazione dell'istone 2A è stata associata anche allo sviluppo di diversi tipi di tumori umani e definire questo meccanismo in condizioni patologiche potrebbe aprire la strada a nuove strategie terapeutiche.

Abbiamo dimostrato che NuMA è la proteina adattatore che attiva la dineina e agisce in processi mitotici quali l'organizzazione e il posizionamento del fuso mitotico. In particolare, abbiamo analizzato l'interfaccia di interazione tra l'apparato mitotico nucleare (NuMA) e la catena intermedia leggera (LIC) della dineina eucariotica. Tramite studi strutturali abbiamo dimostrato che NuMA contiene un dominio ad uncino che entra direttamente in contatto con LIC₁ e LIC₂ attraverso una regione idrofobica conservata e condivisa con altre proteine adattatori. Inoltre, abbiamo identificato all'interno di NuMA il motivo di legame a LIC. Analizzando cellule in mitosi abbiamo osservato che entrambi i siti di legame di LIC a NuMA sono essenziali per un corretto posizionamento del fuso mitotico e una corretta divisione cellulare. Tali processi giocano un ruolo chiave nella fisiologia cellulare e, in caso di alterazione, potrebbero determinare l'insorgenza del tumore.

Abbiamo svelato il ruolo critico delle proteine TPX2 e Aurora-A nella divisione cellulare, attraverso la regolazione dell'orientamento del fuso mitotico, ovvero la struttura responsabile di segregare i cromosomi durante la divisione cellulare. La divisione cellulare avviene secondo un piano preciso rispetto al tessuto di cui fanno parte le cellule. Un alterato orientamento dell'asse di divisione potrebbe indurre una crescita incontrollata delle cellule e la disorganizzazione dei tessuti, causando così diverse patologie, tra cui il cancro. La corretta divisione cellulare si basa sul corretto orientamento del fuso mitotico, il quale richiede l'azione combinata di proteine del complesso NuMA/LGN/Gai. La localizzazione di NuMA (critica per la sua attività a livello del fuso mitotico) è controllata da specifiche proteine; tra queste, Aurora-A. Aurora-A a sua volta è attivata da una proteina chiamata TPX2. Usando colture cellulari di tumore al seno, abbiamo dimostrato che l'assenza di TPX2 e Aurora-A determina l'alterazione dell'asse del fuso mitotico. Inoltre, Aurora-A necessita dell'interazione diretta con TPX2 ed entrambe le proteine fanno parte di un complesso proteico insieme alla proteina NuMA. Il ruolo di TPX2 non è limitato all'attivazione di Aurora-A, ma agisce anche favorendo l'interazione tra Aurora-A e NuMA. La sovraespressione di Aurora-A e TPX2 è frequentemente osservata nelle cellule del tumore al seno. I nostri esperimenti hanno dimostrato che la sovraespressione di TPX2 e Aurora-A causa l'instabilità dei microtubuli (i microtubuli sono i filamenti che costituiscono il fuso mitotico), influenzando quindi l'orientamento del fuso mitotico, ma in modi diversi: la sovraespressione di TPX2 determina un migliore allineamento del fuso mitotico rispetto al substrato in confronto alle cellule di controllo, mentre la sovraespressione di Aurora-A induce un errato orientamento del fuso mitotico.

Nuovi approcci tecnologici.

Abbiamo messo a punto un approccio di proteomica basato su spettrometria di massa in grado di quantificare i livelli di espressione delle diverse isoforme di H1 in campioni clinici derivanti da aree di tessuto molto piccole e contenenti un numero di cellule estremamente esiguo, che richiedono approcci ad hoc. Questo metodo può essere utilizzato per l'analisi di aree di tessuto contenenti fino a 1.000 cellule e, applicato in campioni primari di tumore al seno, ha mostrato una ridotta espressione dell'isoforma H1.0 nelle aree tumorali rispetto alle aree normali. Inoltre, l'espressione di tutte le isoforme di H1 è significativamente inferiore nei pazienti con tumore al seno triplo-negativo che recidivano (ovvero nei campioni di tumore primario di pazienti che sono andati incontro a recidiva tre anni dopo il trattamento). I nostri risultati offrono quindi una metodica solida che consente di utilizzare la spettrometria di massa per l'analisi campioni clinici disponibili in piccole quantità e propongono H1 come possibile biomarcatore per la stratificazione di pazienti con tumore al seno triplo-negativo, ovvero in grado di distinguere quei pazienti ad alto rischio di recidiva e quindi iniziarli verso il trattamento appropriato.

Abbiamo dimostrato che OriPrint – un approccio basato sulla metilazione del DNA nei tumori – è in grado di distinguere i due tessuti di origine del tumore ovarico sieroso di alto grado, caratterizzati da

specifiche alterazioni trascrizionali che influenzano la prognosi dei pazienti. I due sottotipi sono distinti dal punto di vista clinico e molecolare e potrebbero definire un nuovo razionale per il trattamento specifico di ogni sottotipo, migliorando così la cura dei pazienti.

Abbiamo messo a punto un nuovo sistema per la validazione funzionale di nuovi potenziali target genetici in modelli murini di leucemia. La ricerca di nuovi target genetici per arrestare la proliferazione delle cellule tumorali si basa infatti generalmente sull'utilizzo di screening genetici. Uno screening genetico è una procedura diffusa per identificare la funzione di specifici geni nei processi biologici, spegnendo la loro espressione (sfruttando metodi come shRNA or CRISPR/Cas9) ed osservando gli effetti della perdita di attività di questi geni sul comportamento delle cellule tumorali. Tuttavia, i geni identificati con questi screening devono essere validati biologicamente tramite studi in vitro ed in vivo. La validazione biologica consiste nello spegnere questi geni nei tumori, uno ad uno, e valutare gli effetti indotti sulla progressione del tumore. Questo sistema per la validazione in vivo di geni identificati tramite gli screening genetici consiste in due topi transgenici che portano alterazioni genetiche (traslocazioni) che causano la leucemia, insieme ad una proteina fluorescente verde (le cellule leucemiche esprimono la proteina fluorescente verde per essere facilmente visualizzate), e in un vettore inducibile per spegnere (tramite shRNA) l'espressione del gene da validare. L'espressione del vettore può essere indotta tramite il trattamento con tamoxifene; inoltre una proteina fluorescente rossa nel vettore consente di selezionare le cellule che esprimono il vettore e di monitorare in vivo l'espressione del shRNA. Grazie a questo strumento, abbiamo dimostrato che il gene *Zeb2* contribuisce alla patogenesi della leucemia; infatti, i topi in cui sono trapiantate cellule leucemiche in cui *Zeb2* è spento mostrano un significativo minor numero di cellule leucemiche ed una aumentata sopravvivenza dell'animale, confermando il ruolo critico di *Zeb2* nella progressione della leucemia.

Abbiamo messo a punto un protocollo per la generazione di modelli PDX di AML fluorescenti, che consentono di monitorare la cinetica di proliferazione cellulare in vivo, con la risoluzione di singola cellula. Sebbene i protocolli sperimentali per la proliferazione cellulare siano molto diffusi, non sono facilmente applicabili in vivo. Queste problematiche possono essere risolte utilizzando degli approcci basati su modelli, per studiare diversi aspetti della dinamica di popolazione cellulare. Tra questi, ProCell effettua una simulazione stocastica dettagliata e accurata della proliferazione cellulare, sulla base di dati di citometria di flusso. In particolare, ProCell è in grado di dedurre la proporzione di varie sottopopolazioni cellulari (incluse le cellule quiescenti) e l'intervallo di divisione delle cellule proliferanti.

Il microambiente e la progressione tumorale.

Grazie ad una collaborazione con MD Anderson Cancer Center, Fred Hutch Cancer Research Center and Vanderbilt University, abbiamo mostrato – sia in modelli murini pre-clinici che in campioni umani – che nel tumore del pancreas, durante la progressione tumorale c'è un accumulo di lipidi nel microambiente

tumorale; questo accumulo di lipidi è responsabile del malfunzionamento delle cellule T infiltranti il tumore. Le cellule T disfunzionali sono incapaci di metabolizzare i lipidi disponibili ed infine muoiono. In particolare, durante la progressione del tumore del pancreas a causa dell'attiva proliferazione delle cellule tumorali, le cellule T CD8 si ritrovano in un ambiente povero di glucosio e ricco di lipidi, probabilmente come risultato del danno e della conseguente infiammazione cronica. Per sopravvivere, tentano di adattare il loro metabolismo ad altri nutrienti. Per fare ciò, hanno bisogno di passare da un metabolismo basato sul glucosio ad un metabolismo basato sui lipidi, al fine di gestire la carenza di glucosio. I nostri risultati mostrano che nel tumore del pancreas durante la progressione del tumore si accumulano acidi grassi a catena lunga; tuttavia, se da un lato li accumulano, le cellule T perdono l'abilità di "conservare" i lipidi. Il conseguente accumulo intracellulare di acidi grassi danneggia i mitocondri e la funzionalità mitocondriale. Dato che le cellule T CD8 hanno bisogno dei mitocondri per produrre energia dai lipidi, con i mitocondri danneggiati non sono in grado di adattare il loro metabolismo e passare dalla produzione di energia basata sul glucosio ad una produzione basata sui lipidi, diventano disfunzionali e muoiono. L'accumulo eccessivo di lipidi causa quindi la disfunzione delle cellule T CD8. La disfunzione mitocondriale avviene contemporaneamente ad un significativo cambiamento del profilo trascrizionale delle cellule T CD8. Infatti, nel microambiente tumorale le cellule T CD8 down-regolano geni coinvolti nel funzionamento mitocondriale e nella omeostasi dei lipidi, danneggiando l'abilità delle cellule T CD8 di metabolizzare i lipidi accumulati. Modificando le cellule T per esprimere livelli elevati dell'enzima chiave che regola il metabolismo degli acidi grassi a catena lunga (l'enzima VLCAD, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase) possiamo recuperare l'abilità delle cellule T CD8 di gestire lo stress mitocondriale, migliorando così il funzionamento delle cellule T e la sopravvivenza in un microambiente tumorale ricco di lipidi del tumore pancreatico. Abbiamo osservato in campioni umani gli stessi effetti riscontrati nei topi ovvero cellule T infiltranti il tessuto pancreatico tumorale trascrizionalmente differenti dalle cellule T infiltranti l'adiacente tessuto pancreatico normale, con un profilo trascrizionale simile a quello delle cellule T esaurite osservato nei modelli murini ed una ridotta espressione di VLCAD, l'enzima chiave coinvolto nel metabolismo degli acidi grassi a catena lunga, andando così un passo più vicini all'applicazione delle nostre scoperte in ambito clinico.

Marcatore.

Abbiamo analizzato –tramite saggio funzionale in vitro– l'attività delle cellule dendritiche, seguito da quantificazione delle citochine nel plasma di un paziente con mesotelioma che ha sviluppato una tossicità neuroendocrina fatale durante il trattamento con PD1 e il blocco di TIM3. I nostri risultati hanno evidenziato nel plasma del paziente l'attività delle cellule dendritiche che induceva l'espressione di marcatori specifici compatibili con stimolazione con cellule T helper 17. Infatti, sono stati identificati livelli elevati di interleuchina 17, ma non altre citochine, nel plasma di questo paziente ma non nei controlli. Questi risultati suggeriscono che l'interleuchina-17 potrebbe rappresentare un candidato

marcatore diagnostico e target terapeutico nella gestione di eventi avversi, associati alla risposta immunitaria, correlati alla tossicità neuroendocrina.

Abbiamo effettuato una meta-analisi dei dati scientifici esistenti sul rapporto tra DNA tumorale circolante (ctDNA) e prognosi dei pazienti con melanoma, mostrando che la presenza di DNA tumorale circolante nel sangue è associata ad una peggiore sopravvivenza dei pazienti con melanoma cutaneo, indipendentemente dallo stadio e dal profilo genetico del tumore, fornendo evidenze scientifiche a supporto del valore del DNA tumorale circolante come strumento prognostico e come strumento per misurare la risposta al trattamento e la progressione della malattia nei pazienti affetti da melanoma. Analizzando i dati scientifici disponibili sull'associazione tra i livelli di ctDNA e la sopravvivenza dei pazienti con melanoma, abbiamo osservato che i pazienti che prima del trattamento farmacologico o dell'intervento chirurgico presentavano valori di ctDNA rilevabili o sopra una certa soglia avevano un rischio significativamente maggiore (tre volte maggiore) che la malattia progredisce e una peggiore sopravvivenza rispetto a quei pazienti i cui livelli di ctDNA non erano rilevabili o erano sotto questa specifica soglia. Inoltre, nei casi in cui il ctDNA era ancora rilevabile dopo l'intervento chirurgico, il rischio che la malattia progredisce o il rischio di decesso era quattro volte maggiore. In conclusione, i risultati suggeriscono che il ctDNA sia un solido fattore prognostico nel melanoma. Sebbene sia necessaria un'ulteriore validazione, comparando il valore prognostico del ctDNA con fattori prognostici attualmente esistenti e comunemente impiegati nella gestione dei pazienti con melanoma, il ctDNA appare uno strumento promettente ed utile nella pratica clinica.

Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva di pazienti con diagnosi istopatologica confermata di melanoma al fine di investigare una possibile relazione tra il numero di nei comuni e atipici e fattori prognostici di melanoma. L'analisi di 818 pazienti con melanoma ha evidenziato un'interazione tra sesso e nei: tra le donne il melanoma "spesso" si manifestava più frequentemente nelle pazienti con pochi nei comuni (meno di dieci); non è stata invece trovata alcuna associazione negli uomini. Inoltre, il numero più elevato di nei atipici era associato ad un aumentato rischio di ulcerazione in entrambi i sessi. Questi dati forniscono nuove prospettive riguardo alla differenze biologiche tra uomini e donne nel melanoma.

Nuovi approcci terapeutici.

Abbiamo dimostrato che la combinazione di inibitori di LSD₁ e acido retinoico (normalmente utilizzato come trattamento standard per la leucemia promielocitica acuta, un sottotipo di leucemia caratterizzato dalla presenza della proteina di fusione PML-RAR, in seguito a traslocazione cromosomica), o rimozione genetica di LSD₁, porta al completo differenziamento delle cellule AML resistenti all'inibitore di LSD₁. Mentre l'inibizione di LSD₁ non ha praticamente alcun impatto sulla espressione genica globale, la combinazione di acido retinoico e inibitori di LSD₁ induce diversi geni coinvolti nel differenziamento cellulare e profondi cambiamenti nella struttura della cromatina, tra cui l'attivazione di super-enhancer. Questo modello è valido anche in cellule leucemiche non APL (ovvero che non esprimono PML-RAR).

Inoltre, abbiamo dimostrato che l'espressione di una forma normale o cataliticamente inattiva di LSD₁ in cellule in cui non è presente LSD₁ (knock out) comporta lo sblocco del differenziamento delle cellule leucemiche, sebbene la LSD₁ inattiva (diversamente dalla forma normale) non modifichi la cromatina. L'attività di LSD₁ non è quindi implicata nel blocco del differenziamento nelle cellule AML resistenti all'inibizione di LSD₁.

Abbiamo identificato e selezionato tre inibitori della deacetilasi istonica che riducono l'espressione anomala di GTF2I in neuroni corticali derivati da pazienti, come modello di disordine dello spettro autistico. In dettaglio, abbiamo effettuato uno screening di 1478 composti, inclusi agenti del sistema nervoso centrale, modulatori epigenetici e sostanze sperimentali, su neuroni glutamatergici corticali differenziati a partire da quattro diverse linee cellulari staminali pluripotenti indotte, monitorando la modulazione trascrizionale dei geni associati al disordine autistico (duplicazione) e alla sindrome di Williams-Beuren (delezione), con particolare focus su GTF2I, per via del suo ruolo nella patogenesi della Williams-Beuren. L'espressione di questi geni in seguito al trattamento con questi composti è stata validata tramite qRT-PCR e i risultati sono stati confermati tramite western blot. I nostri risultati offrono un'opportunità unica per lo sviluppo di specifiche classi di composti per trattare forme di disabilità intellettiva e autismo.

Il microbioma.

Abbiamo effettuato il sequenziamento del metagenoma di 1.203 microbiomi intestinali da 1.098 individui inclusi nello studio clinico Personalised Responses to Dietary Composition (PREDICT 1), soggetti per i quali erano disponibili informazioni dettagliate sulla dieta e misurazioni di marcatori cardiometabolici sanguigni di digiuno e postprandiali. Abbiamo identificato diverse associazioni significative tra la presenza di specifici microbi e specifici nutrienti, cibi e indici dietetici generici, indotti soprattutto dalla varietà di cibi salutari e vegetali. Mentre alcuni microbi, come *Prevotella copri* and *Blastocystis* spp., erano indicatori di un metabolismo del glucosio post prandiale favorevole, nel complesso la composizione del microbioma era in grado di predire un gran numero di marcatori cardiometabolici nel sangue, inclusi digiuno e glicemia post prandiale, e indici di infiammazione. Le specie intestinali associate alle abitudini nutrizionali corrispondevano a quelle associate a marcatori cardiometabolici e post prandiali favorevoli, indicando che i nostri dati potrebbero costituire uno strumento per associare al microbioma intestinale uno "stato di salute" in individui privi di alcuna manifestazione clinica di malattia. Abbiamo effettuato uno screening di 6500 metagenomi e abbiamo ricostruito genomi di alta qualità di oltre 1300 *E. rectale*. Abbiamo quindi identificato una nuova sottospecie predominante negli individui africani, mostrando come questa sia strettamente collegata a primati non-umani privi di *E. rectale*. La distanza geografica e genetica suggerisce che l'isolamento e la dispersione della popolazione umana potrebbe aver contribuito a dar forma all'attuale struttura della popolazione di *E. rectale*. Possiamo confermare che le sottospecie di *E. rectale* specifiche dell'Europa –la cui divergenza è relativamente

recente– hanno una espansione del repertorio genico del metabolismo dei carboidrati, inclusa l'acquisizione di una “isola genomica” contenente geni della glicosiltransferasi coinvolti nella sintesi degli esolipopolisaccaridi.

Tumori associati ad infezione virale.

Abbiamo dimostrato che l'isoforma $\Delta Np63\alpha$ –isoforma più comune della proteina p63– è espressa prevalentemente in linee cellulari di tumore testa-collo positivi ad infezione da virus HPV (human papillomavirus) rispetto ai campioni HPV-negativi, con un'ottima correlazione tra i livelli di proteina $\Delta Np63\alpha$ e i livelli di mRNA.

Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva su campioni di tumore primario fissati e inclusi in paraffina di 696 pazienti affetti da tumore testa-collo. Tutti i campioni positivi ad infezione da HPV ed alcuni campioni negativi sono stati analizzati per valutare la presenza di una eventuale infezione da HPV sulla base della presenza di trascritti HPV-E6*I –da cui viene espressa l'oncoproteina virale E7 di HPV– e la presenza della proteina p16INK4a. Abbiamo quindi valutato l'associazione tra infezione da HPV, sopravvivenza e recidiva. I nostri risultati hanno evidenziato che la percentuale di casi di tumore correlati a HPV era 1.8%, 2.2% e 40.4% rispettivamente per la cavità orale, il tumore della laringe, e il tumore dell'orofaringe. I tumori dell'orofaringe collegati a infezione HPV, ma non quelli della cavità orale o della laringe, mostrano una migliore sopravvivenza. I nostri dati hanno quindi dimostrato che la prevalenza di infezione da HPV nel tumore dell'orofaringe è maggiore che nel tumore della cavità orale e della laringe, e mostrano un incremento negli ultimi anni. Inoltre, la positività a HPV conferisce una migliore prognosi solo nel cancro dell'orofaringe.

Ricerca clinica.

I risultati principali delle attività di ricerca clinica sono riportate di seguito, suddivise per programma multidisciplinare di riferimento.

Programma Nuovi Farmaci.

Abbiamo analizzato l'espressione di antigeni tumorali – frequentemente sovraespressi in diversi tipi di tumore – nel tumore al seno. Abbiamo valutato tramite immunisto chimica l'espressione di antigeni come New York esophageal squamous cell carcinoma-1 (NY-ESO-1), Wilms tumor antigen (WT-1) e PReferentially expressed Antigen of MElanoma (PRAME), su un totale di 250 campioni di tumore al seno invasivo (inclusi 50 estrogen receptor (ER)-positive (Luminal B like), 50 triple-negative (TN), 50 ER-

positive lobular type, 50 ER- e progesterone receptor (PgR)-positive (Luminal A like) e 50 cerbB2-positive). I risultati hanno evidenziato una maggiore espressione degli antigeni NY-ESO-1 and WT-1 in tumori al seno triplo-negativi rispetto ai tumori ER+. Date le attuali limitate opzioni terapeutiche per questo sottotipo di pazienti, vaccini basati su questi antigeni potrebbero dimostrarsi utili per i pazienti con questo tipo di tumore al seno.

Abbiamo analizzato 150 pazienti con tumore solido trattati nel nostro istituto tra agosto 2014 e marzo 2019, al fine di valutare se il baseline tumour burden sia un fattore prognostico per i pazienti con tumori solidi trattati con immunoterapia, ed abbiamo evidenziato come sia associato ad un migliore decorso clinico in pazienti con tumore trattati con nuove immunoterapie, quali inibitori dei checkpoint immunitari e agenti di immuno-oncologia di ultima generazione.

Abbiamo condotto uno studio clinico di fase I per testare l'immunoterapia sia come agente singolo che in combinazione, su 153 pazienti con tumore solido metastatico, misurando parametri del sangue periferico al fine di valutarne il ruolo come marcatore prognostico di sopravvivenza nei tumori solidi. I tumori più comuni erano gastrointestinali, mammari, ginecologici (22.9%, 22.2%, e 15.0%, rispettivamente). I livelli elevati di lattato deidrogenasi (LDH) e il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) sono risultati associati ad una ridotta sopravvivenza, indipendentemente dal tipo di tumore. Questi parametri rappresentano quindi due strumenti potenzialmente utilizzabili come fattori di stratificazione: marcatori per la selezione di pazienti per studi clinici di immunoterapia e come fattori di stratificazione dei pazienti in studi volti alla valutazione di agenti immunoterapici.

Programma Ematoncologia.

Abbiamo analizzato l'incidenza e la gestione dei disordini ematologici associati alla terapia in donne con tumore ovarico epiteliale trattate con inibitori di PARP dopo un precedente trattamento chemioterapico. Abbiamo analizzato 130 pazienti trattate con inibitori di PARP in IEO. In linea con dati presenti in letteratura, la sopravvivenza dell'intera popolazione era del 37% a 5.5 anni (89% erano in stadi avanzati). La conta delle cellule del sangue è stata effettuata prima dell'inizio del trattamento con inibitori di PARP, ad ogni nuovo ciclo, e a intervalli mensili. Alle pazienti che hanno mostrato anomalie ematologiche marcate e/o persistenti è stata effettuata una valutazione del midollo spinale, con analisi citogenetica e molecolare. Nove pazienti (6.9%) hanno sviluppato disordini ematologici associati alla terapia dopo 22.8 mesi (mediana) di esposizione a inibitori di PARP. Due pazienti sono morte precocemente e non è stato possibile trattarle. Due pazienti non hanno ricevuto indicazioni per un trattamento attivo e al momento sono sotto stretto monitoraggio ematologico. Cinque pazienti hanno ricevuto chemioterapia, seguita in tre casi da trapianto allogenico: tre pazienti sono in completa remissione delle loro neoplasie ematologiche e oncologiche a 13, 19 e 25 mesi; le rimanenti due pazienti sono morte a causa della progressione delle loro malattie ematologiche. Il nostro studio ha quindi evidenziato il potenziale rischio di disordini ematologici in pazienti con tumore ovarico epiteliale trattate con chemioterapia e prolungata terapia con inibitori di PARP. Nel nostro studio l'incidenza di disordini ematologici era maggiore rispetto

a quanto riportato recentemente. Le nostre osservazioni suggeriscono un attento monitoraggio al fine di definire in maniera conclusiva, su un numero di pazienti più grande e un follow up più lungo, il rischio attuale di disturbi ematologici in pazienti trattate con inibitori di PARP. Una diagnosi precoce di anomalie ematologiche e un'appropriate gestione del trattamento consente di raggiungere una remissione da complicazioni ematologiche gravi in un buon numero di pazienti.

Abbiamo effettuato uno studio al fine di identificare una firma molecolare in grado di rifinire gli attuali algoritmi prognostici ed applicabili alla pratica clinica. Nel dettaglio, abbiamo usato un pannello genico che combina la firma Lymph2Cx per la classificazione della cellula d'origine con target aggiuntivi inclusi MYC, BCL-2 e NFKBIA, in 186 pazienti da due studi clinici randomizzati (discovery cohort). I dati sono stati validati in 3 serie indipendenti (2 dataset pubblici e una gruppo "reale"). Integrando la cellula di origine, la doppia espressione di MYC/BCL-2 e l'espressione di NFKBIA, abbiamo definito una firma molecolare di 3 geni che combina MYC, BCL-2 e NFKBIA (ovvero la firma MBN). La MBN si è dimostrata più efficiente e ha consentito una ulteriore stratificazione del rischio all'interno del sottotipo cellula B del centro germinale/non classificato. Il sottogruppo ad alto rischio (MBN Sig-high) ha identificato la maggioranza di casi double hit e una significativa frazione di linfomi diffusi a grandi cellule B. Questi risultati sono stati validati in 3 serie indipendenti, inclusi il gruppo dello studio clinico REMoDL-B, in cui, in una analisi esplorativa ad hoc, l'aggiunta di bortezomib nel sottogruppo MBN Sig-high ha fornito un vantaggio in termini di progression-free survival rispetto alla chemio-immunoterapia standard. Questi dati indicano che una semplice firma molecolare di tre geni basata su MYC, BCL-2 e NFKBIA potrebbe rifinire la stratificazione prognostica nei linfomi diffusi a grandi cellule B, e potrebbe rappresentare la base per futuri approcci di terapia di precisione.

Utilizzando modelli murini, abbiamo dimostrato che una terapia combinata con ciclofosfamide, checkpoint inhibitors e vinorelbine attiva le cellule presentanti l'antigene ed arresta la crescita locale del tumore al seno triplo negativo e la disseminazione metastatica, grazie ad un effetto associato alle cellule T. In particolare, l'analisi trascrittomico su singola cellula di oltre 50.000 cellule del sistema immunitario all'interno del tumore, dopo trattamento, ha evidenziato una firma molecolare che suggerisce un cambiamento dovuto all'esposizione a un mitogeno, un ligando, o un antigene specifico, e adesione cellule T-cellule presentanti l'antigene. Questo programma trascrizionale aumenta anche le cellule T CD8+ Tcf1+ stem-like e altera l'equilibrio tra cellule T progenitori esauste e terminali, favorendo le prime. Nel complesso, i nostri dati supportano l'analisi clinica di questa terapia nel tumore al seno triplo negativo.

Abbiamo applicato un digital spatial profiling per 87 geni immunitari e stromali a regioni scure e chiare (DZ/LZ) di interesse dei centri germinali (GC) dei linfonodi al fine di ottenere una diversa firma per questi due diversi microambienti. La firma molecolare di 53 geni, che comprende geni critici del machinery mutazionale delle DZ e il mezzo mesenchimale e immunitario delle LZ, è stata applicata al trascrittoma di 543 linfomi diffusi a grandi cellule B associati a GC e linfomi double hit. Secondo la firma DZ/LZ, i linfomi associati a GC erano sotto classificati in due cluster. I sottogruppi differivano per

la distribuzione di casi double hit e per la sopravvivenza, con molti double hit che mostravano un profilo distinto di DZ. L'analisi di clustering è stata effettuata anche usando una firma molecolare di 25 geni composta da geni arricchiti nei sotto-compartimenti stromali non-B, ottenendo per la prima volta una discriminazione DZ/LZ sulla base di caratteristiche stromali/immuni.

Al fine di ottenere una maggiore comprensione della genetica del linfoma a cellule T periferiche non altrimenti specificato (LCTPNS) –una categoria che comprende neoplasie eterogenee dal punto di vista clinico, istologico e molecolare– abbiamo effettuato sequenziamento whole exome e sequenziamento dell'RNA in 21 casi. I risultati mostrano che in aggiunta ai modificatori epigenetici implicati in tutti i sottotipi di neoplasie a cellule T (TET2, DNMT3A, KMT2D, KMT2C, SETD2), sono state registrate per la prima volta, nel 39% dei casi, mutazioni ricorrenti dell'oncosoppressore FAT1. Sono state osservate anche mutazioni degli oncosoppressori LATS1, STK3, ATM, TP53, e TP63, sebbene ad una frequenza più bassa. Pazienti con mutazioni di FAT1 hanno mostrato una ridotta sopravvivenza rispetto a quelli FAT1 wild type. Sebbene il LCTPNS rimanga una categoria eterogenea anche a livello molecolare, il nostro studio evidenzia la significativa incidenza di mutazioni in FAT1.

Programma Cervico Facciale.

Al fine di studiare il ruolo dell'attivazione alterata del sistema immunitario nella prognosi di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose della laringe (LSCC), abbiamo analizzato pazienti con tumore avanzato, divisi in due gruppi a seconda della loro prognosi: il primo gruppo mostrava recidiva entro 24 mesi dal trattamento, il secondo a due anni dal trattamento non mostrava alcun segno di malattia. Abbiamo inoltre analizzato la presenza di linfociti infiltranti (TILs) a livello del margine tra tumore e tessuto ospite. Tramite pannelli genici basati su tecnologia di sequenziamento di ultima generazione, abbiamo valutato in 43 pazienti l'espressione di 395 geni associati all'attivazione del sistema immunitario. Tramite analisi in silico abbiamo quindi identificato geni indipendentemente associati con la recidiva, in relazione all'espressione genica nei TILs. I TILs e l'espressione di geni associati con l'attivazione del sistema immunitario (FCGR1A, IFNA17, FCRLA, NCR3, KREMEN1, CD14, CD3G, CD19, CD20 and CD79A) correlavano in maniera significativa con fattori prognostici o fattori di sopravvivenza malattia-specifici. Nei pazienti con metastasi ai linfonodi e in stadio avanzato (stadio 4), c'era un'alterazione dell'espressione genica. Il basso numero di TILs era associato con recidiva a due anni. Un basso numero di TILs e un'espressione alterata di specifici geni associati con le interazioni tumore-sistema immunitario sono emersi come fattori di rischio indipendente, associati a prognosi infausta e recidiva in due anni, in LSCC in stadio avanzato. La valutazione del profilo immunitario del paziente potrebbe quindi essere utile in futuro a scopo prognostico e terapeutico, nel contesto di una terapia personalizzata.

Abbiamo valutato i risultati oncologici e funzionali del trattamento chirurgico del cancro della tiroide: tiroidectomia totale versus emitiroidectomia. Abbiamo effettuato uno studio monocentrico sulla base di dati demografici, clinicopatologici e complicanze post-operatorie di 586 pazienti trattati nel nostro istituto per carcinoma papillare della tiroide. I nostri dati suggeriscono che l'emitiroidectomia non porta

ad un aumento del rischio di ricaduta locoregionale né a distanza rispetto alla tiroidectomia totale nei pazienti affetti da carcinoma in stadio T1-2 No. La tiroidectomia totale riveste un ruolo importante in termini di miglioramento della prognosi nei casi di metastasi linfonodali del comparto centrale del collo (pN1a) ($p = 0,001$). Nella nostra casistica la tiroidectomia totale ha un rischio più elevato di complicanze chirurgiche in termini di ipocalcemia post operatoria e paralisi ricorrentiali ($p < 0,001$ e $p = 0,02$ rispettivamente).

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 61 pazienti in cui è stata utilizzato il MPF (lembo miocutaneo di platisma) per la ricostruzione dei difetti risultanti dalla resezione chirurgica di carcinomi squamosi della cavità orale e dell'orofaringe. Le neoplasie coinvolgevano la cavità orale nel 95,1% dei casi e l'orofaringe nel 4,9%. La stadiazione patologica (TNM 7a edizione) dei tumori era: pT1 (42,6%), pT2 (39,3%), pT3 (4,9%) e pT4a (13,1%). Il tasso di successo della tecnica chirurgica è stato del 93,4%. Il follow-up medio è stato di 69 mesi (5-153 mesi). Tredici pazienti (21,3%) hanno sviluppato una recidiva locale, in 1 paziente questa era associata alla presenza di una metastasi del collo controlaterale. L'MPF può essere un'alternativa nella ricostruzione di difetti di piccole o medie dimensioni della testa e del collo in casi selezionati. Il peduncolo vascolare può essere fornito da rami dell'arteria facciale, raggiungendo così sia una corretta radicalità oncologica, sia un'ottimale vascolarizzazione del lembo.

Abbiamo valutato l'esito di una tecnica chirurgica mininvasiva definita ultrasound-guided dye-assisted parathyroidectomy (USDAP), attraverso un'analisi retrospettiva su 29 pazienti affetti da adenoma paratiroideo trattati con USDAP nel nostro istituto. Tutti i pazienti sono stati trattati con successo con USDAP e sono rimasti disease-free durante il follow-up. In tutti i casi, la paratiroide patologica è stata correttamente identificata e rimossa. Non c'è stata reazione allergica postoperatoria o complicazioni legate a neurotossicità. La tecnica USDAP consente di accorciare il tempo dell'intervento chirurgico e il ricovero, rappresentando quindi una procedura efficace e sicura sia come trattamento di prima linea sia, in casi selezionati, come procedura per un secondo intervento dopo precedenti operazioni.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su 17 pazienti con tumore dello spazio parafaringeo (PPS), gestiti con chirurgia robotica transorale (TORS) come procedura diagnostica o terapeutica. TORS veniva usata da sola o in combinazione con un approccio transcervicale per le grosse lesioni del PPS a rischio di frammentazione (intento curativo). TORS ha anche consentito di effettuare biopsie di lesioni sconosciute del PPS (intento diagnostico) altrimenti non raggiungibili senza effettuare una mandibulotomia. Tutti i pazienti trattati con intento curativo hanno beneficiato della chirurgia radicale. Non sono state osservate complicazioni e la frammentazione del tumore è avvenuta solo in due pazienti su 17 (11,8%). Tutti i pazienti che hanno ricevuto TORS con intento diagnostico sono stati affidati a trattamenti non chirurgici sulla base di esami istopatologici. Il nostro lavoro dimostra quindi, su un gruppo di pazienti più ampio rispetto ai nostri studi preliminari del 2016, che TORS è uno strumento sicuro ed efficace sia se usato con intento curativo che come strumento diagnostico in casi di sospette lesioni del PPS.

Programma Tumori dell'Apparato Digerente e Neuroendocrini.

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 67 pazienti con anal squamous cell carcinoma (ASCC) non metastatico di stadio I-III, al fine di valutare la possibilità di utilizzare un trattamento combinato capecitabina e cisplatino come possibile alternativa al trattamento con mitomicina, 5FU e radioterapia a intensità modulata. I nostri risultati hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di questo approccio che potrebbe rappresentare una possibile alternativa terapeutica al trattamento standard con mitomicina.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva volta a valutare l'attività e la tossicità del trattamento chemioterapico basato su Temozolomide – attivo da solo o in combinazione con capecitabine in pazienti con tumori neuroendocrini – in pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato. Abbiamo valutato la potenziale correlazione con fattori clinico-biologici. Lo studio è stato condotto su 170 pazienti. I nostri risultati suggeriscono che il trattamento chemioterapico basato su Temozolomide è attivo in pazienti pre-trattati, con tumore in stadio avanzato.

Abbiamo condotto uno studio volto a valutare i benefici clinici del trattamento con sunitinib. I dati includono la sopravvivenza dei pazienti con tumori pancreatici neuroendocrini di fase IV in combinazione con dati precedentemente raccolti su studi clinici di fase III e IV. Negli studi di fase IV, la sopravvivenza era del 54.1%. La sopravvivenza progression-free era di 12.9 mesi con un beneficio significativo rispetto al placebo nello studio di fase III. La risposta era nel complesso del 16.7%. Sunitinib si è dimostrato essere ben tollerato in entrambi gli studi, con un profilo di sicurezza simile a quanto precedentemente visto in altri studi, confermando i miglioramenti osservati in studi di fase III e fornendo ulteriori prove a sostegno dei benefici clinici della somministrazione di sunitinib in pazienti con tumori pancreatici neuroendocrini in stadio avanzato.

Programma Ginecologia.

Abbiamo valutato le caratteristiche clinico-patologiche e la sopravvivenza di pazienti con tumore al seno e ovarico sincro oppure no. In particolare, le pazienti sono state identificate in maniera retrospettiva in due grandi centri oncologici. Sono state raccolte le caratteristiche clinico-patologiche, lo stato di BRCA1/2 e i dati di follow-up. Le pazienti sono state classificate secondo la prima diagnosi di tumore nei seguenti gruppi: insorgenza di tumore al seno prima che ovarico (breast first), insorgenza di tumore ovarico prima che al seno (ovarian first), o insorgenza sincro dei due tipi di tumore. La sopravvivenza è stata calcolata come intervallo di tempo tra la diagnosi di tumore e la morte o l'ultimo follow-up. Sono state incluse nello studio 270 pazienti; per 182 di queste erano disponibili informazioni sullo stato di BRCA e di queste 112 (62%) avevano una mutazione patogenica. Il gruppo breast first includeva più frequentemente pazienti con mutazioni BRCA, con fenotipo da tumore al seno triplo-negativo e tumore ovarico con caratteristiche più aggressive. L'intervallo di tempo tra le due diagnosi era più lungo nel breast first group rispetto ad ovarian first group. Non abbiamo osservato differenze in termini di sopravvivenza rispetto al tipo di diagnosi che avveniva per prima. L'età (sopra i 50 anni) e la presenza di tumore ovarico in stadio avanzato erano fattori prognostici indipendenti negativi di sopravvivenza.

Questi dati potrebbero essere utili per pianificare e portare avanti programmi di sorveglianza adeguati e misure preventive.

Abbiamo valutato l'impatto dell'età sull'utilità clinica del rucaparib nello studio di fase 3 ARIEL3, che ha precedentemente mostrato i benefici clinici del trattamento di mantenimento con l'inibitore di PARP rucaparib in pazienti con tumore ovarico sensibile al platino, recidivo. Le pazienti incluse nello studio avevano tumore ovarico recidivo sensibile al platino, avevano precedentemente effettuato trattamenti chemioterapici basati sul platino e avevano risposto alla loro ultima terapia a base di platino. Le pazienti sono state casualmente assegnate a ricevere rucaparib quotidianamente o placebo (in rapporto 2:1). Lo studio è stato condotto in tre sottogruppi di età' (<65 anni, 65-74 anni, ≥75 anni). La progression-free survival era significativamente maggiore con rucaparib rispetto al placebo nelle pazienti sopra i 65 anni, in quelle tra 65 e 74 anni e in 25 pazienti con età maggiore di 75 anni (rispetto alle 8 pazienti in cui non si sono registrati gli stessi benefici). Gli effetti per la singola paziente, in termini di progression-free survival e intervallo di tempo senza manifestazione di sintomi o tossicità, sono risultati paragonabili in tutti i gruppi di età. La sicurezza del rucaparib era simile in tutti i sottogruppi. Questi dati indicano che a tutte le donne eleggibili con tumore ovarico recidivo dovrebbe essere offerta questa opzione terapeutica, indipendentemente dall'età.

Programma Urologia e Trattamento Mininvasivo della Prostata.

Abbiamo valutato l'incidenza di complicazioni associate alla protesi testicolare in pazienti che hanno ricevuto una protesi testicolare al momento della orchietomia radicale per tumore testicolare e che sono stati successivamente trattati con chemioterapia o radioterapia. Su 393 pazienti a cui è stata inserita una protesi testicolare (follow up mediano 57.7 mesi), 138 pazienti (35.11%) hanno ricevuto trattamento chemioterapico, 129 radioterapia (38.82%) e 10 (2.55%) entrambi; di questi, rispettivamente 6 (4.34%), 8 (6.20%) e 0 hanno riportato problemi. Sette (6.03%) dei 116 pazienti (29.52%) che non hanno ricevuto un ulteriore trattamento dopo la protesi hanno avuto complicazioni. L'incidenza di complicazioni non era significativamente diversa tra i pazienti che non hanno subito ulteriore trattamento rispetto ai pazienti che hanno ricevuto chemioterapia o radioterapia, mostrando quindi che l'inserimento di una protesi testicolare è sicuro anche in pazienti che si sottopongono successivamente a chemio o radioterapia.

Al fine di ridurre la tossicità associata a Bleomicina – comunemente utilizzata insieme a etoposide e cisplatino come regime chemioterapico per i pazienti con tumori delle cellule germinali – riscontrata in alcuni pazienti, abbiamo sviluppato un regime chemioterapico modificato. Tra agosto 2008 e febbraio 2018, 182 pazienti hanno ricevuto un trattamento con bleomicina che consisteva in 15 unità intravena (IV) al primo giorno e 10 unità IV in infusione continua per 12 ore ai giorni 1 e 3, cisplatino 20mg/m IV, e etoposide 100mg/m IV ai giorni 1 e 5. La tossicità polmonare è stata valutata attraverso la scansione tomografica computerizzata del torace e il monitoraggio clinico. Sono stati effettuati da 3 a 4 cicli. Nel setting curativo, 112, 21 e 9 pazienti erano rispettivamente nella classe di rischio buono, intermedio e scarso; 66 (46%) pazienti hanno mostrato una risposta completa, 67 (47%) una risposta parziale (52 dei

quali hanno mostrato una risposta completa successivamente), 6 (4%) avevano una malattia stabile (che in 3 pazienti è successivamente diventata risposta completa), 3 (2%) è progredita, e 1 (1%) è morto di ictus cerebrale. Ad un follow up mediano di 2.67 anni, la sopravvivenza a 1 e 5 anni e la progression-free survival erano 99% e 95%, e 90% e 88% rispettivamente. Abbiamo osservato una neutropenia di livello 3/4 in 92 pazienti (51%), neutropenia febbrile in 11 pazienti (6%), nausea di grado 1/2 in 74 pazienti (41%) e nessuna morte dovuta a tossicità polmonare. Il nostro regime chemioterapico modificato appare quindi un trattamento efficace senza tossicità polmonare significativa.

Programma Senologia.

Abbiamo costruito due nomogrammi per stimare il rischio individuale di recidiva ipsilaterale del tumore al seno dopo chirurgia. In particolare abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 18.717 pazienti con tumore al seno primario invasivo. Abbiamo utilizzato un gruppo di 15.124 pazienti per costruire il nomogramma e un gruppo di 3.593 per validarlo. Questi nomogrammi forniscono ai clinici e ai pazienti uno strumento di decision-making di valore per scegliere tra diverse opzioni terapeutiche del tumore al seno invasivo.

Abbiamo valutato l'impatto clinico e chirurgico dell'applicazione dei criteri dello studio clinico Z0011 nella gestione dei pazienti con tumore al seno che hanno subito chirurgia conservativa al seno in IEO. Valutazione clinica ed esami sono stati effettuati per tutti i pazienti al momento della diagnosi. Per valutare i risultati prima e dopo l'introduzione dei criteri Z0011, sono stati analizzati 1425 pazienti con le stesse caratteristiche che hanno subito chirurgia conservativa e biopsia del linfonodo sentinella tra luglio 2013 e 2015. Abbiamo osservato che lo stadio, il grado del tumore, e l'invasione linfovaskolare erano statisticamente associati con il grado più alto di linfonodo sentinella positivo. Dei 1386 pazienti che hanno subito chirurgia dopo l'introduzione dei criteri Z0011, 1156 pazienti (83,4%) avevano un linfonodo sentinella negativo, 230 (16,6%) linfonodo sentinella positivo. Successive dissezioni del linfonodo ascellare sono state effettuate solo in 7 casi (3%). Dei 1425 pazienti operati prima dell'introduzione dei criteri Z0011, 216 pazienti hanno avuto una successiva dissezione del linfonodo ascellare (15%). La riduzione del numero di rimozioni del linfonodo ascellare effettuate dopo l'introduzione dei criteri Z0011 è statisticamente significativa e potrebbe ridurre notevolmente le comorbilità.

Abbiamo dimostrato che i diversi sottotipi di tumore al seno metaplastico –una rara condizione di tumore al seno con diversi sottotipi, considerata una malattia con prognosi peggiore– sono simili in termini di sopravvivenza e disease-free survival. In particolare, abbiamo raccolto 153 campioni di tumore al seno metaplastico. Sono stati considerati fattori come la chirurgia al seno, il trattamento neoadiuvante o adiuvante, fattori clinico patologici, numero e tipo di eventi durante il follow up, per valutare la sopravvivenza e l'assenza di malattia invasiva. Non abbiamo osservato associazioni significative con la sopravvivenza e l'assenza di malattia invasiva tra i diversi sottotipi e una scarsa responsività a

trattamenti neoadiuvanti. In assenza di nuove terapie mirate, il trattamento chirurgico rimane quindi la prima scelta.

Abbiamo valutato la prognosi di pazienti con tumore al seno triplo negativo apocrino che non hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. In particolare, abbiamo paragonato il decorso clinico di un gruppo di 24 pazienti con tumore al seno triplo negativo apocrino che non hanno ricevuto chemioterapia adiuvante, con 24 pazienti con tumore duttale che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante, e un gruppo di 12 pazienti con tumori apocrini che hanno ricevuto trattamento adiuvante. Dopo un follow up mediano di 7.5 anni, nessun paziente nel gruppo apocrino che non ha ricevuto trattamento chemioterapico ha mostrato alcun segno di tumore al seno rispetto ai quattro riscontrati invece nel gruppo di pazienti con carcinoma duttale. I nostri dati quindi sottolineano che i pazienti con tumore al seno triplo negativo apocrino beneficiano notevolmente nel non ricevere chemioterapia adiuvante e supportano una riduzione del trattamento in queste categorie di pazienti. Sono necessari studi ulteriori nell'ambito di progetti multicentrici focalizzati sulla possibilità di evitare chemioterapia adiuvante in sottotipi selezionati di tumore al seno triplo negativo con prognosi favorevole.

Programma Polmone.

Abbiamo valutato il decorso clinico di pazienti con tumore del polmone a piccole cellule che hanno subito intervento chirurgico con intento curativo. Nel dettaglio, abbiamo analizzato 324 pazienti che si sono rivolti al nostro istituto con diagnosi di tumore al polmone a piccole cellule. 65 pazienti hanno subito una resezione chirurgica con intento curativo. Abbiamo paragonato la loro sopravvivenza rispetto ai pazienti che non avevano subito intervento chirurgico. Tra i pazienti che hanno ricevuto resezione chirurgica con intento curativo, quelli in stadio I hanno mostrato una sopravvivenza più lunga, suggerendo che potrebbero essere considerati i migliori candidati per la chirurgia. Invece, per quanto riguarda quelli in stadio II e III, i pazienti da essere indirizzati ad un approccio chirurgico dovrebbero essere attentamente selezionati e dovrebbe essere considerata una terapia alternativa.

Abbiamo valutato il ruolo prognostico della variazione del volume degli eritrociti (Red blood cell distribution width, RDW) in pazienti con adenocarcinoma polmonare con metastasi ai linfonodi che hanno subito intervento di resezione. Nel dettaglio, sono stati valutati retrospettivamente 67 pazienti operati negli ultimi due anni. Per ogni paziente sono state raccolte informazioni su età, sesso, se fumatori o no, tipo di resezione chirurgica, trattamento adiuvante e neoadiuvante, stadio della patologia, stato T e N, dimensione del tumore, emoglobina pre-operatoria e conta degli eritrociti, neutrofili pre-operatori, linfociti, e il loro rapporto. E' stato effettuato il follow up e ed è stata registrata la data di recidiva. I risultati mostrano che la variazione del volume degli eritrociti è un fattore prognostico efficace di disease-free survival in pazienti con adenocarcinoma polmonare con metastasi ai linfonodi che hanno subito intervento di resezione e potrebbe quindi essere considerato un strumento aggiuntivo per il planning postoperatorio del trattamento adiuvante e il set-up di un adeguato programma di follow up.

Abbiamo valutato la sicurezza e l'esito a lungo termine di una timectomia estesa per tumori epiteliali timici con resezione della vena cava superiore rispetto a pazienti in stadio avanzato senza resezione della vena cava superiore. Non abbiamo osservato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza e progression-free survival in pazienti con resezione e senza resezione. I dati hanno mostrato la sicurezza ed efficacia della procedura di resezione della vena cava superiore per ripristinare la continuità del sistema venoso, la quale non appare influenzare la sopravvivenza o la recidiva. Questo approccio chirurgico consente la resezione radicale di tumori localmente avanzati, anche dopo chemioterapia neoadiuvante.

Abbiamo effettuato uno studio retrospettivo volto a esaminare l'efficacia della terapia anti-PD1/PD-L1 (IO) in pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule con una mutazione in KRAS. In dettaglio, abbiamo identificato pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule che avessero mutazione nel gene KRAS, trattati con IO nel nostro istituto. Abbiamo analizzato i risultati in rapporto a pazienti non-KRAS. In particolare, tra i 328 pazienti, 43 (13.1%) hanno ricevuto IO. In parallelo abbiamo selezionato 117 pazienti non-KRAS trattati con IO. Le caratteristiche di base erano simili tra i due gruppi. Non abbiamo osservato differenze significative tra pazienti con mutazioni nel gene KRAS e pazienti non-KRAS in termini di sopravvivenza o progression-free survival. La presenza di mutazioni nel gene KRAS sembra quindi irrilevante ai fini della selezione di pazienti per terapia IO. IO potrebbe quindi essere considerata una terapia efficace per i pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule indipendentemente dallo stato (mutato o non mutato) di KRAS.

Abbiamo effettuato uno studio clinico di fase 3b multicentrico, a braccio singolo esplorativo, in cui afatinib è stato testato in un contesto di real world evidence. I pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule, con mutazioni del fattore di crescita epidermico, hanno ricevuto 40 mg di afatinib per via orale una volta al giorno finché non è iniziata la progressione della malattia o fino al volontario abbandono dello studio clinico. I nostri dati hanno dimostrato che la somministrazione di afatinib nella routine clinica è ben tollerata e si è dimostrata promettente, in termini di efficacia, nei pazienti con mutazioni nel recettore del fattore di crescita epidermico. Eventi avversi indotti dal trattamento erano generalmente gestibili con una riduzione della dose di tollerabilità. Nel complesso i nostri dati supportano in maniera indipendente evidenze precedentemente raccolte nel contesto di studi clinici controllati (in un setting non-real world).

Sono stati ottenuti *grants* aventi finalità di sostegno della ricerca oncologica da parte del Ministero della Salute (per la Ricerca Corrente e Finalizzata), nonché altri enti, istituzioni ed aziende nazionali ed estere; in particolare si segnalano i finanziamenti ottenuti dall'AIRC che contribuisce in misura preponderante ai più avanzati programmi di ricerca.

Nell'esercizio 2020, nell'ambito della Ricerca Clinica, sono stati approvati n. 51 studi osservazionali, n. 84 *trials* relativi a studi di fase I, II, III e IV (n. 81 nel 2019). I *trials* in corso risultano n. 624 (n. 564 nel 2019). I pazienti reclutati in *trial* sono stati n. 51.229 (n. 44.121 nel 2019).

Sono stati inoltre pubblicati n. 684 lavori scientifici (n. 517 nel 2018). I punti di *Impact Factor* sono risultati n. 4.806 (n. 3.208 nel 2019).

Attività di formazione

L'Istituto Europeo di Oncologia lavora per realizzare un modello innovativo di sanità e di ricerca avanzata nel campo dell'oncologia. Prevenzione e diagnosi, educazione sanitaria e formazione, ricerca e cura sono integrati in un modello interdisciplinare che mette al centro la persona malata. Per sostenere l'operato dei nostri professionisti, l'Istituto anche nel 2020 ha realizzato progetti di formazione continua attraverso un articolato piano di gestione e sviluppo delle competenze.

L'intensificarsi dei bisogni di cure efficaci e sostenibili e la complessità dello scenario in cui operiamo hanno determinato la necessità di investire sulle persone, attraverso una formazione continua che fornisca gli strumenti per decidere ed agire rapidamente e con efficacia. In tempi di risorse scarse, è stato fondamentale scegliere accuratamente cosa fare e come fare, per questo abbiamo riscontrato molto valida la metodologia del *problem based learning*, lavorare sulla comprensione e la soluzione dei problemi che quotidianamente impattano sulla vita professionale. Il Piano Formativo diviene quindi lo strumento di programmazione per la gestione e la valorizzazione delle risorse umane ed è rivolto a tutte le categorie professionali. Promuove lo sviluppo di ogni persona e si orienta sulle competenze indispensabili per il buon funzionamento dell'Istituto, investe sulle nuove tecnologie e sulle opportunità di scambi culturali, scientifici e assistenziali. Questo al fine di facilitare percorsi di apprendimento interdisciplinari, interprofessionali e quindi, fortemente sensibili e connessi alle complessità organizzative e all'umanizzazione delle cure.

La Formazione ha accompagnato il cambiamento che il nostro Istituto sta affrontando, con queste azioni:

- ✓ orientare maggiormente la formazione su competenze relazionali e strategiche, oltre a garantire un costante aggiornamento delle competenze cliniche e scientifiche;
- ✓ coinvolgere e motivare i collaboratori di ogni professione che concorrono a creare valore per l'Istituto;
- ✓ potenziare lo scambio e il confronto quotidiano tra i diversi ruoli professionali.

Lo sforzo richiesto è stato quello di offrire una proposta formativa nel segno dell'affidabilità, dell'innovazione e della sostenibilità a tutti nostri collaboratori, chiamati a far fronte al lavoro, con rinnovato impegno e motivazione.

In particolare nel 2020, l'emergenza sanitaria ci ha spronato a riprogettare la nostra offerta formativa, sfruttando le potenzialità delle tecnologie digitali, per non interrompere i corsi e continuare a essere vicini alle nostre persone.

Abbiamo garantito:

- a) i corsi di formazione sulle soft skills: tra cui problem solving, teamwork, decision making, time management, comunicazione, intelligenza emotiva, gestione dei conflitti, lavorare in maniera agile, comunicare con il paziente oncologico e i suoi familiari e la gestione dello stress in collaborazione con il nostro team di psicologi e docenti esperti,
- b) percorsi di coaching mirati a sviluppare le capacità manageriali per responsabili gestionali di nuova nomina, potenziando le risorse individuali e del team,
- c) attività di Educazione Continua in Medicina, con l'accreditamento delle riunioni multidisciplinari, i journal club, le discussioni di casi clinici, la condivisione dei percorsi assistenziali ad es. sulla ricerca clinica, discussione casi clinici, linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici in endoscopia digestiva, journal club della divisione nuovi farmaci, staff multidisciplinare di senologia, ottimizzazione dei protocolli di tomografia computerizzata in oncologia, educazione continua in oncologia cervico facciale, riunioni di intervisione interna dei casi clinici,
- d) la formazione sull'area emergenza-urgenza per i professionisti sanitari a contatto con i pazienti
- e) English Workshop per promuovere la conoscenza della lingua in coerenza con uno dei valori che guidano l'Istituto: lo Spirito Europeo,
- f) formazione online con una proposta di corsi sulla sicurezza, ma anche clinici e gestionali nati per la formazione interna ed accessibili anche ai professionisti esterni,
- g) il Training Portal, lo strumento digitale per la rilevazione dei fabbisogni formativi e la generazione dell'offerta formativa.

Anche nel 2020 l'offerta formativa rivolta al personale si è articolata in 8 aree tematiche: manageriale e comportamentale, clinica, linguistica, informatica, istituzionale, normativa radioprotezione, normativa sicurezza sul lavoro e emergenza-urgenza.

Abbiamo organizzato 194 corsi, in modalità training on the job, e-learning e aula, di cui 96 accreditati ECM.

In particolare, si evidenziano i 25 percorsi di formazione manageriale e comportamentale.

Per promuovere la cultura della sicurezza e della salute nei luoghi di lavoro e adempiere agli obblighi normativi, abbiamo 36 azioni formative, tra cui corsi per addetti antincendio e primo soccorso, corretta movimentazione dei pazienti e rischi correlati alla professione e 6 corsi online riferiti all'Accordo Stato-Regioni D.lgs. 81/08.

In modalità e-learning sono stati proposti 12 corsi online tra cui 6 per la sicurezza, uno per il D. lgs. 231/2001 relativo disciplina della Responsabilità Amministrativa delle Persone Giuridiche, in collaborazione con l'Organismo di Vigilanza, uno sulla Privacy e la tutela dei dati, uno sul Clinical Risk Management, uno sul Primary Nursing, uno sull'Haemobank e uno sulla Gestione degli Studi Clinici.

Nel 2020 l'Istituto ha continuato a sostenere le partecipazioni del personale ad iniziative scientifiche nazionali e internazionali per un totale di 269 richieste gestite, come relatori e partecipanti a congressi, advisory board, seminari e corsi fuori sede. Quest'attività, pur avendo ricevuto un significativo ridimensionamento per la pandemia, è stata comunque presente, in quanto si è realizzata in modalità virtuale ed è ritenuta fondamentale per stabilire scambi di esperienze e promuovere nuove collaborazioni in modo da offrire ai pazienti soluzioni diagnostiche e terapeutiche all'avanguardia.

L'obiettivo del 2020 è stato quello di realizzare programmi di formazione continua che ponessero al centro la persona con tutti i suoi bisogni, utilizzando metodologie innovative di apprendimento al fine di rafforzare e sviluppare le competenze di ognuno. In tale ottica, nel rispetto della normativa nazionale e regionale, delle disposizioni contenute nella contrattazione collettiva nazionale di lavoro oltre che della disciplina regolamentare interna, le attività di formazione e di aggiornamento del personale si sono focalizzate su questi obiettivi e linee strategiche:

Qualità dei sistemi e dei processi clinico-assistenziali. Appropriatelyzza delle prestazioni sanitarie, sistemi di valutazione, verifica e miglioramento dell'efficienza ed efficacia. Management del sistema salute. Innovazione e sperimentazione di modelli organizzativi e gestionali. Sicurezza del paziente e risk management. Documentazione sanitaria e digitalizzazione. Innovazione tecnologica e organizzativa. Trasparenza e anticorruzione e privacy. Tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Comunicazione efficace interna, esterna, con il paziente e i suoi familiari. Integrazione intra ed interprofessionale. Percorsi diagnostico terapeutico assistenziali. Aspetti etico-deontologici. Aspetti relazionali ed umanizzazione delle cure.

IEO Education, con la supervisione della Direzione Scientifica, ha progettato e realizzato tra gli altri:

1. Best of Asco, 20 e 21 giugno 2020
2. Il trattamento del carcinoma mammario in epoca Covid: esperienza della Divisione di Senologia Medica IEO, 20 luglio 2020
3. V Giornata Medico Nucleare Milanese. La Radiomica, 13 novembre 2020
4. 1st ieo workshop on "hot topics in the clinical management of gepnets" interaction between surgeon and clinician – 20 novembre 2020

5. Corso Multidisciplinare online sulle controversie cliniche nella gestione delle neoplasie urogenitali. 1° edizione - tumori al rene, 23 novembre 2020
6. Gestione multidisciplinare delle metastasi laterocervicali da focus primitivo ignoto, 30 novembre 2020
7. Aspettando MUGO, 4 dicembre 2020.

Nel 2020 ha realizzato: n. 28 eventi (16 webinar), n. 22 non accreditati ECM. Il totale delle ore di formazione erogate è stato n. 346 e il numero complessivo dei medici di medicina generale, specialisti e altri operatori sanitari che hanno partecipato agli eventi è stato n. 1.482, di cui n. 204 con crediti con un indice medio di soddisfazione degli eventi del 89.37%.

Il totale complessivo dei crediti ECM erogati ai partecipanti è stato di n. 1.147. Non sono stati assegnati crediti a tutor e docenti.

Relazione su ambiente e sicurezza

L'Istituto Europeo di Oncologia non produce danni ambientali per effetto della sua attività sulla base delle seguenti evidenze:

- non vengono rilasciati direttamente nell'ambiente rifiuti solidi o liquidi che siano pericolosi o nocivi o inquinanti: i rifiuti vengono raccolti in modo differenziato e consegnati ad aziende specializzate e autorizzate per il loro smaltimento, in conformità alle vigenti leggi. Per la complessità del processo, dal 2011 la Direzione Sanitaria ha implementato un Sistema di Gestione della Qualità (dal 2018 in accordo con la Norma ISO 9001:2015) che fornisca, unitamente all'informatizzazione degli stessi, garanzia che il processo di gestione dei rifiuti sanitari sia conforme ai requisiti di sicurezza e sorveglianza guidati da un comportamento etico;
- non vengono rilasciati nell'ambiente rifiuti solidi o liquidi radioattivi. I rifiuti radioattivi a breve tempo di dimezzamento vengono raccolti in apposite aree controllate e smaltiti soltanto una volta controllata e verificata l'assenza di radioattività al di sopra dei limiti stabiliti dalla legge. I rifiuti radioattivi a più lungo tempo di decadimento sono smaltiti tramite azienda autorizzata. Il processo avviene sotto il controllo della Fisica Sanitaria;

- nei laboratori dell'Istituto i reflui potenzialmente pericolosi vengono raccolti separatamente in appositi contenitori e smaltiti come rifiuti speciali, in accordo con le prescrizioni interne e le vigenti normative in materia;
- dalle attività cliniche, di ricerca e di produzione farmaci chemioterapici non vengono emesse in atmosfera sostanze pericolose, nocive o inquinanti;
- sui fumi della centrale termica vengono praticati i controlli previsti dalle leggi in vigore.

Nel corso del 2020 non sono state segnalate all'Istituto non-conformità o infrazioni alle leggi da parte degli organi delegati alla sorveglianza ambientale.

Nel corso del 2020, con riferimento al possibile sviluppo immobiliare sui terreni di recente acquisizione (via Ripamonti 406 – 426) è stata avviata, ai sensi dell'art. 10 del Regolamento Edilizio, una “due diligence” ambientale, dovuta nei casi di progetti che riguardino aree e immobili dove storicamente siano state svolte attività industriali da convertire a destinazioni d'uso assimilabile al “residenziale” (come quella ospedaliera). Tali indagini ambientali preliminari (IAP) hanno portato ad analizzare l'eventuale presenza di fonti di inquinamento in falda e nel sottosuolo, rilevando la presenza di un superamento di alcuni parametri nelle acque di falda.

L'Istituto ha quindi proceduto con la comunicazione agli Enti competenti riguardo al superamento dei suddetti parametri ai sensi dell'art. 245 del D.Lgs. 152/2006 in qualità di proprietario non colpevole e sta inoltre perseguendo le vie legali a tutela dei propri interessi.

Successivamente sono stati predisposti in accordo con gli Enti competenti:

- ✓ un intervento di messa in sicurezza di emergenza delle acque sotterranee (Mise), costituito da un sistema di emungimento e da un impianto di trattamento;
- ✓ i più avanzati e cautelativi approfondimenti necessari per definire il Piano di Caratterizzazione nonché per il successivo dimensionamento e approntamento delle attività di bonifica vera e propria.

Tale Piano di Caratterizzazione verrà presentato a tali Enti per approvazione. Seguirà quindi la condivisione del Progetto di Bonifica.

Tutte le fasi degli interventi previsti saranno eseguite in accordo con gli Enti competenti e nel rispetto delle procedure previste dall'art. 242 (Titolo V della parte IV) del D.Lgs 152/06.

Protezione dei dati personali

L'Istituto attua le prescrizioni in materia di protezione a tutela dei dati personali (“Privacy”). Con l'entrata in vigore del regolamento UE 2016/679 che ha trovato applicazione in tutti i paesi membri dell'Unione

Europea dallo scorso maggio, l'Istituto si è dotato, di un modello organizzativo specifico che prevede la presenza di un "Comitato Data Protection", un "Data Protection Officer" e un Responsabile Sicurezza dei Sistemi Informativi

Di seguito le principali attività svolte riportate in modo sintetico:

- ✓ sono costantemente aggiornate tutte le informative per pazienti e personale per le diverse iniziative in corso per gli ambiti della clinica, della ricerca, e della comunicazione-marketing;
- ✓ sono costantemente aggiornate le principali procedure; inoltre nel 2020 è stato implementato uno specifico Decalogo di comportamento dedicato a tutti i professionisti interni coinvolti in progetti di ricerca scientifica;
- ✓ i fornitori, vengono costantemente nominati quali Responsabili trattamento dati personali se la loro attività prevede utilizzo di dati personali di pazienti o di professionisti;
- ✓ è stata rafforzata la sicurezza nella gestione dei dati genetici per finalità cliniche; sia mediante implementazione un processo di delocalizzazione dell'archivio storico e digitalizzazione dei documenti, sia mediante introduzione di specifici armadi di sicurezza con struttura in acciaio rafforzato e dotati di serrature elettroniche di sicurezza;
- ✓ è stato consolidato il nuovo iter standardizzato per i progetti di ricerca dell'Istituto, che consente di rispettare la normativa e al contempo di rendere più efficienti e sostenibili i processi. Nello specifico è stato prodotto il Regolamento per l'utilizzo di dati personali e i Campioni Biologici per la Ricerca Scientifica e l'Accordo di Partecipazione alla Ricerca Scientifica "accordo madre" da sottoporre a tutti i pazienti IEO; quest'ultimo è stato inserito in W-Hospital (software per la gestione elettronica della cartella clinica). Per ogni progetto di ricerca è previsto sia un registro dei trattamenti che una valutazione dei rischi;
- ✓ è effettuata costantemente la formazione per i neo inseriti che data emergenza covid a partire dal marzo 2020 avviene on line.

Tutte le attività svolte sono tracciabili e documentabili.

Sedi secondarie

L'Istituto, che ha sede legale in Via Filodrammatici n. 10 a Milano, opera nelle sedi di Milano di Via Ripamonti n. 435 dove si trova la struttura ospedaliera, di Via San Luca n. 10 dove è ubicato il poliambulatorio IEO Centro, di Via Serio (sede del Campus IFOM-IEO), di via Ripamonti, 426 sede di IEOOffice, di Via Lampedusa 13 sede del corso di laurea in infermieristica.

Rischi ed incertezze

Per il particolare settore in cui opera, a maggior ragione nell'attuale momento di crisi economica e finanziaria, la Vostra Società è soggetta ai seguenti rischi:

Rischi connessi alla normativa di riferimento ed alla dipendenza dal settore pubblico

La Società opera in un settore ampiamente regolato da norme impositive in termini di volumi di ricavi assoggettati a rimborsi da parte del SSN, che comportano conseguenti rischi in termini di redditività operativa. Ciò comporta che le possibilità di mantenimento e crescita delle attività e della redditività delle stesse sono fortemente condizionate dagli impianti normativi imposti dagli enti regolatori. Va sottolineato, in ultimo, che i cambiamenti delle regole di attività e finanziamento degli erogatori, di possibile introduzione da parte di Regione Lombardia nell'imminenza dei nuovi esercizi, possono comportare rettifiche anche in difetto delle tariffe prestazionali riconosciute, con effetti di scostamento del fatturato di produzione verso il *budget* assegnato.

Rischi connessi alla dipendenza dal settore pubblico

Tale settore rappresenta oltre il 65,0% del fatturato clinico dell'Istituto. Un'eventuale riduzione della capacità di spesa da parte della Pubblica Amministrazione potrebbe quindi incidere negativamente sulle possibilità di crescita e sui risultati economico finanziari dell'Istituto.

A ciò si aggiunga che il momento di grave crisi economica e finanziaria rende possibile un ulteriore allungamento dei termini di pagamento da parte degli enti pubblici.

Rischio credito

Il rischio di concentrazione di crediti con caratteristiche di criticità è moderato e monitorato, con riferimento alla categoria di beni/servizi, per cliente/importo. Sulla base di quanto avvenuto in passato, il rischio è per altro più sull'allungamento dei tempi di pagamento in particolare da parte degli istituti assicurativi che non sul rischio di insolvenza, che pare mantenersi ancora limitato.

Rischio liquidità

La Società presenta attualmente una struttura finanziaria che non evidenzia rischi di crisi di liquidità, avendo una posizione attiva di liquidità nei confronti del sistema creditizio, oltre ad affidamenti non utilizzati. La liquidità viene investita con caratteristiche di rischio e di oscillazioni molto contenute, facilmente smobilizzabili e con controparti istituzionali primarie.

Rischio di cambio e rischio di tasso di interesse

La Società non è soggetta al rischio di mercato derivante dalla fluttuazione dei cambi delle valute perché opera in un contesto nazionale in cui le transazioni sono condotte in euro.

Rischio connesso alla fornitura di beni

I rischi di prezzo e di fornitura connessi ai materiali di consumo ed alle attrezzature varie e specifiche vengono monitorati per il tramite di adeguate *policies* interne che ne regolano gli acquisti.

Rischi legali

Nonostante il rispetto della normativa di riferimento, l'Istituto potrebbe essere esposto al rischio di richieste risarcitorie a seguito di danni causati su propri pazienti. Per far fronte a tali responsabilità l'Istituto ha in essere coperture assicurative il cui massimale è ritenuto adeguato e costantemente monitorato.

Rischi di *compliance*

Con riferimento in particolare al D.L. 219/2006 ed al D.L. 231/2001, la Società si è dotata di un Codice Etico, di un Modello Organizzativo e di un insieme di *policies* e procedure, su cui è erogata continua formazione mirata a garantire l'aggiornamento sulla tematica in oggetto di tutti i collaboratori interessati e di cui è verificata costantemente la corretta applicazione.

Posizione Fiscale

Alla data di redazione del presente documento non sono stati notificati accertamenti di natura fiscale.

Segnaliamo che sono scaduti i termini di accertamento ai fini delle imposte dirette e dell'iva fino all'anno 2015 compreso.

Nel febbraio del 2013 l'Istituto ha presentato istanza di interpello all'Agenzia delle Entrate per la richiesta di dimezzamento dell'aliquota IRES; nel giugno dello stesso anno l'Agenzia ha previsto la possibilità di usufruire della riduzione IRES limitatamente all'imponibile fiscale generato dalle prestazioni di ricovero e ambulatoriali rese in regime di convenzionamento e dall'attività di ricerca scientifica traslazionale. Nel giugno del 2014 è stata presentata una nuova istanza di interpello, con la quale l'Istituto ha proposto all'Agenzia un criterio oggettivo per la determinazione di tali imponibili; nell'ottobre 2014 l'Agenzia ha confermato il metodo di ripartizione forfettaria dell'imponibile basato sulla composizione percentuale del fatturato riferibile all'attività agevolata (attività sanitaria convenzionata e ricerca scientifica traslazionale) rispetto al totale dello stesso.

Quote proprie

Al 31.12.2020 la Società non possedeva quote proprie, né ha proceduto ad acquisti o ad alienazioni nel corso dell'esercizio.

Rapporti con le società del Gruppo

Al 31.12.2020 i rapporti con la controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A. (società per la quale l'Istituto Europeo di Oncologia esercita attività di direzione e coordinamento), sono relativi prevalentemente a prestazioni di servizi amministrativi e clinici, come illustrato in Nota Integrativa e sono regolati a condizioni di mercato.

Di seguito si forniscono le informazioni relative alle poste infragruppo, in migliaia di Euro:

	Verso controllate
Cash Pooling	13.821
Crediti per servizi infragruppo	237
Debiti per prestazioni di servizi	69
Costi per prestazioni cliniche	92
Costi per prestazioni di servizi	113
Costi per interessi passivi sul finanziamento	60
Ricavi per prestazioni cliniche	187
Ricavi per prestazioni di servizi	1.234

Fatti di rilievo intervenuti dopo la chiusura dell'esercizio

Ad oggi, la pandemia continua con varianti come anche gli effetti economici registrati nel 2020 ma con l'aumento delle vaccinazioni si auspica di ridurre significativamente l'impatto dal secondo trimestre del 2021 in avanti.

Evoluzione prevedibile della gestione

Continuerà l'impegno dell'Istituto nel perseguimento dell'eccellenza nell'area Clinica, della Ricerca, della Formazione, nell'attenzione verso la centralità del paziente e tutto ciò in un contesto economico incerto e normativo imprevedibile. Sarà mantenuta la massima attenzione all'avanzamento dei significativi progetti immobiliari ed operativi in corso, compatibilmente con i tempi delle necessarie autorizzazioni.

L'emergenza COVID richiederà un significativo sforzo logistico ed operativo sia nella fase di gestione sia in quella di recupero, una volta ristabilita la normale attività dell'Istituto. L'Istituto si è comunque rapidamente adattato alle nuove esigenze, che saprà soddisfare grazie alla qualità del suo personale.

L'Istituto metterà in atto ogni azione al fine di raggiungere una maggiore efficienza del sistema e ciò sia con una continua attenzione al controllo dei costi, sia con nuovi investimenti in professionisti e mezzi tecnici capaci di ampliare in senso qualitativo e quantitativo, l'offerta complessiva dell'Istituto.



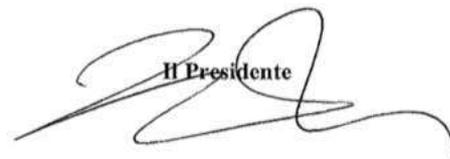
Il Bilancio è stato redatto sulla base del presupposto della continuità dell'attività sociale.



Signori, nel raccomandarVi l'approvazione del seguente bilancio, che presenta un utile di esercizio pari ad € 796.104 Vi proponiamo di destinare l'utile, come previsto dall'art. 26 dello statuto, alla riserva legale per € 79.610 ed al Fondo ricerca e sviluppo per € 716.494.

In conclusione, desideriamo altresì manifestare a tutto il personale dell'Istituto il nostro più vivo ringraziamento per l'impegno e la competenza ancora una volta dimostrati nell'espletamento dei propri incarichi e per l'attenzione e l'umanità rivolte nei confronti dei nostri pazienti.

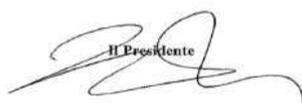
p. il Consiglio di Amministrazione


Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 1/5

		31.12.2020	31.12.2019
		€	€
A) Crediti verso soci per versamenti ancora dovuti		0	0
B) Immobilizzazioni			
<i>I Immateriali</i>			
3	Diritti brevetto industriale e diritti utilizzazione delle opere dell'ingegno	0	0
4	Concessioni, licenze, marchi e diritti simili	2.269.461	2.262.091
6	Immobilizzazioni in corso e acconti	632.587	1.174.493
7	Altre	825.946	664.405
<i>Totale immobilizzazioni immateriali</i>		<i>3.727.994</i>	<i>4.100.989</i>
<i>II Materiali</i>			
1	Terreni e fabbricati	25.599.938	21.653.991
2	Impianti e macchinario	8.041.259	5.909.166
3	Attrezzature industriali e commerciali	24.153.179	26.646.815
4	Altri beni	3.625.384	3.948.937
5	Immobilizzazioni in corso e acconti	18.614.654	11.404.366
<i>Totale immobilizzazioni materiali</i>		<i>80.034.414</i>	<i>69.563.275</i>
<i>III Finanziarie</i>			
1	Partecipazioni in:		
	a) Imprese controllate	57.803.558	58.142.034
	b) Imprese collegate	0	0
	c) Imprese controllanti	0	0
	d-bis) Altre imprese	298.291	344.959
	Totale partecipazioni	58.101.849	58.486.993
2	Crediti		
	d-bis) Verso Altri	1.027.284	1.043.290
	Totale crediti	1.027.284	1.043.290
3	Altri titoli		
	Totale altri titoli	0	0
<i>Totale immobilizzazioni finanziarie</i>		<i>59.129.133</i>	<i>59.530.283</i>
Totale immobilizzazioni		142.891.541	133.194.547



Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 2/5

ATTIVO (seguito)		31.12.2020	31.12.2019
		€	€
C) Attivo circolante			
<i>I Rimanenze</i>			
1	Materie prime, sussidiarie e di consumo	8.980.306	9.229.317
<i>Totale rimanenze</i>		8.980.306	9.229.317
<i>II Crediti</i>			
1	Verso clienti	32.863.041	56.483.032
2	Verso imprese controllate	237.045	317.782
3	Verso imprese collegate	0	0
4	Verso controllanti	0	0
5-bis	Crediti tributari	908.347	84.412
5-ter	Imposte anticipate	3.114.212	0
5-quater	Verso altri	2.038.536	4.762.566
<i>Totale crediti</i>		39.161.181	61.647.792
<i>III Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni</i>			
6	Altri titoli	0	507.133
<i>Totale attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni</i>		0	507.133
<i>IV Disponibilità liquide</i>			
1	Depositi bancari e postali	51.208.262	31.604.822
3	Denaro e valori di cassa	84.487	99.279
<i>Totale disponibilità liquide</i>		51.292.749	31.704.101
Totale attivo circolante		99.434.236	103.088.343
D) Ratei e risconti			
Totale Ratei e risconti		4.018.048	3.927.215
TOTALE ATTIVO		246.343.825	240.210.105



Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 3/5

PASSIVO		31.12.2020	31.12.2019
		€	€
A) Patrimonio netto			
I	Capitale	80.579.007	80.579.007
IV	Riserva legale	7.409.764	6.573.066
V	Riserve statutarie: Fondo ricerca e sviluppo	45.497.356	37.967.075
VIII	Utili (perdite) portati a nuovo	0	0
IX	Utile (perdita) dell'esercizio	796.104	8.366.979
Totale patrimonio netto		134.282.231	133.486.127
B) Fondi per rischi e oneri			
2	Per imposte differite	535.392	
4	Altri	7.773.707	7.624.314
Totale fondi per rischi e oneri		8.309.099	7.624.314
C) Trattamento fine rapporto di lavoro subordinato		5.215.605	5.437.707
D) Debiti			
7	Debiti verso fornitori	41.925.688	47.613.920
9	Debiti verso imprese controllate	13.889.766	5.058.809
10	Debiti verso imprese collegate	0	0
11	Debiti verso controllanti	0	0
12	Debiti tributari	2.857.692	3.603.422
13	Debiti verso istituti di previdenza e di sicurezza sociale	3.968.212	4.954.616
14	Altri debiti	14.378.746	20.101.969
Totale debiti		77.020.104	81.332.736
E) Ratei e risconti			
Totale ratei e risconti		21.516.786	12.329.221
TOTALE PASSIVO		246.343.825	240.210.105

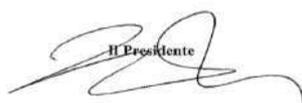


Il Presidente

Conto economico

Pag. 4/5

	31.12.2020	31.12.2019
	€	€
A) Valore della produzione		
1 Ricavi delle vendite e delle prestazioni	180.254.302	211.848.615
5 Altri ricavi e proventi:		
- Contributi per programmi di ricerca	24.899.388	24.347.032
- Proventi diversi	20.954.090	16.617.536
	45.853.478	40.964.568
Totale valore della produzione	226.107.780	252.813.183
B) Costi della produzione		
6 Per materie prime, sussidiarie, di consumo e merci	52.237.261	59.738.996
7 Per servizi	53.730.498	56.892.061
8 Per godimento di beni di terzi	6.792.740	7.578.805
9 Per il personale		
a) salari e stipendi	65.248.514	70.552.560
b) oneri sociali	15.076.582	15.265.778
c) trattamento di fine rapporto	3.576.550	3.507.802
e) altri costi	30.936	110.307
	83.932.582	89.436.447
10 Ammortamenti e svalutazioni		
a) ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	1.359.493	1.298.232
b) ammortamento delle immobilizzazioni materiali	9.817.507	9.576.147
d) svalutazione dei crediti compresi nell'attivo circolante e delle disponibilità liquide	710.614	800.000
	11.887.614	11.674.379
11 Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie, di consumo e merci + (-)	249.011	48.277
12 Accantonamenti per rischi	4.671.163	4.317.563
13 Altri accantonamenti	0	0
14 Oneri diversi di gestione	17.159.471	16.861.992
Totale costi della produzione	230.660.340	246.548.520
Differenza tra valore e costi della produzione (A-B)	(4.552.560)	6.264.663



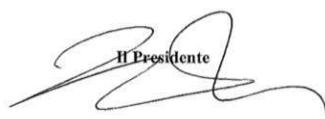
Il Presidente

	Conto economico	
	31.12.2020	Pag. 5/5 31.12.2019
	€	€
C) Proventi e oneri finanziari		
15 Proventi da partecipazioni		
- dividendi ed altri da imprese controllate	0	0
- dividendi ed altri da altre imprese	0	214.700
	0	214.700
16 Altri proventi finanziari		
b) da titoli iscritti nelle immobilizzazioni che non costituiscono partecipazioni	0	0
c) da titoli iscritti nell'attivo circolante che non costituiscono partecipazioni	4.581	29.949
d) proventi diversi dai precedenti		
- interessi e commissioni da altri e proventi vari	10.102	203.990
	14.683	233.939
17 Interessi ed altri oneri finanziari		
- imprese controllate	59.757	17.877
- altri	156.814	162.547
	216.571	180.424
17bis) Utili e (perdite) sui cambi	(18.824)	(2.852)
Totale proventi e oneri finanziari + (-)	(220.712)	265.363
D) Rettifiche di valore di attività e passività finanziarie		
18 Rivalutazioni		
a) di partecipazioni	2.338.905	3.154.850
	2.338.905	3.154.850
19 Svalutazioni		
a) di partecipazioni	46.668	0
c) di titoli iscritti nell'attivo circolante che non costituiscono partecipazioni	0	0
	46.668	0
Totale delle rettifiche + (-)	2.292.237	3.154.850
Risultato prima delle imposte + (-)	(2.481.035)	9.684.876
20 Imposte sul reddito dell'esercizio, correnti, differite e anticipate		
- Imposte correnti	(171.173)	1.317.897
- Imposte differite, anticipate	(3.105.966)	0
Totale imposte sul reddito es., correnti, differite, anticipate	(3.277.139)	1.317.897
21 Utile (perdita) dell'esercizio	796.104	8.366.979


 Il Presidente

Rendiconto Finanziario	2020	2019
A. FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALLA GESTIONE REDDITUALE (metodo indiretto)		
Utile (perdita) dell'esercizio	796.104	8.366.979
Imposte sul reddito	(3.277.139)	1.317.897
Interessi passivi/(interessi attivi)	220.712	(265.363)
(Dividendi)	0	0
Insussistenze derivanti dalla cessione di attività	0	0
1. Utile (perdita) dell'esercizio prima d'imposte sul reddito, interessi, dividendi e plus/minusvalenze da cessione	(2.260.323)	9.419.513
Rettifiche per elementi non monetari che non hanno avuto contropartita nel capitale circolante netto		
Accantonamenti ai fondi	8.958.327	8.625.365
(Ripristini)/perdite di valore delle immobilizzazioni	(2.338.905)	(3.154.850)
Ammortamenti delle immobilizzazioni	11.177.000	10.874.379
Svalutazioni per perdite durevoli di valore	46.668	0
2. Flusso finanziario prima delle variazioni del ccn	17.843.090	16.344.894
Variazioni del capitale circolante netto		
Decremento/(incremento) delle rimanenze	249.011	48.278
Decremento/(incremento) dei crediti verso clienti	23.700.728	(3.899.890)
Incremento/(decremento) dei debiti verso fornitori	(10.678.322)	4.740.885
Decremento/(incremento) ratei e risconti attivi	(90.833)	357.981
Incremento/(decremento) ratei e risconti passivi	9.187.565	(970.389)
Altre variazioni del capitale circolante netto	(5.376.329)	3.436.847
3. Flusso finanziario dopo le variazioni del ccn	16.991.820	3.713.712
Altre rettifiche		
Interessi incassati/(pagati)	(220.712)	265.363
(Imposte sul reddito pagate)	0	0
Dividendi incassati	0	0
Utilizzo dei fondi	(8.495.644)	(9.842.778)
4. Flusso finanziario dopo le altre rettifiche	(8.716.356)	(9.577.415)
Flusso finanziario della gestione reddituale (A)	23.858.231	19.900.704

Rendiconto Finanziario	2020	2019
FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ		
B. D'INVESTIMENTO		
Immobilizzazioni materiali	(17.611.265)	(22.740.060)
(Investimenti)	(17.611.265)	(22.740.060)
Prezzo di realizzo disinvestimenti	0	0
Immobilizzazioni immateriali	(986.498)	(1.326.642)
(Investimenti)	(986.498)	(1.326.642)
Prezzo di realizzo disinvestimenti	0	0
Immobilizzazioni finanziarie	0	(2.222.380)
(Investimenti)	0	(2.222.380)
Prezzo di realizzo disinvestimenti	0	500.000
Attività finanziarie non immobilizzate	507.133	5.009.877
(Investimenti)	0	(500.000)
Disinvestimenti	507.133	5.509.877
Flusso finanziario dell'attività di investimento (B)	(18.090.630)	(21.279.204)
FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ DI		
C. FINANZIAMENTO		
Mezzi propri	0	0
Cash pooling – controllata	13.821.047	0
Dividendi (e acconti su dividendi) pagati		
Flusso finanziario dell'attività di finanziamento (C)	13.821.047	0
Incremento (decremento) delle disponibilità liquide (a ± b ± c)	19.588.648	(2.430.710)
Disponibilità liquide al 1 gennaio	31.704.101	33.082.601
Depositi bancari e postali	31.604.822	32.978.529
Denaro e valori di cassa	99.279	104.072
Disponibilità liquide al 31 dicembre	51.292.749	31.704.101
Depositi bancari e postali	51.208.262	31.604.822
Denaro e valori di cassa	84.487	99.279


 Il Presidente

Istituto Europeo di Oncologia S.r.l.

Sede Legale in Milano – Via Filodrammatici, n. 10

Capitale Sociale Euro 80.579.007 i.v.

Registro delle Imprese di Milano n. 08691440153

Codice Fiscale e Partita IVA n. 08691440153

NOTA INTEGRATIVA

Il bilancio di esercizio al 31 dicembre 2020 è stato redatto in conformità alla normativa del Codice Civile, interpretata ed integrata dai principi e criteri contabili elaborati dall'Organismo Italiano di Contabilità (O.I.C.) ed infine, ove mancanti e in quanto non in contrasto con le norme e i principi contabili italiani, da quelli emanati dall'*International Accounting Standard Board* (I.A.S.B.).

Il bilancio è stato predisposto nel presupposto della continuità aziendale, non sussistendo incertezze significative a riguardo.

Il bilancio d'esercizio è costituito dallo Stato Patrimoniale, dal Conto Economico, dal Rendiconto Finanziario (redatti in conformità agli schemi rispettivamente di cui agli artt. 2424, 2424 bis c.c., agli artt. 2425 e 2425 bis c.c. e all'art. 2425 ter del Codice Civile) e dalla presente Nota Integrativa.

La Nota Integrativa ha la funzione di fornire l'illustrazione, l'analisi ed in taluni casi un'integrazione dei dati di bilancio e contiene le informazioni richieste dagli artt. 2427 e 2427 bis del Codice Civile, da altre disposizioni del Codice Civile in materia di bilancio e da altre leggi precedenti. Inoltre, in essa sono fornite tutte le informazioni complementari ritenute necessarie a dare la rappresentazione più trasparente e completa, anche se non richieste da specifiche disposizioni di legge.

Gli importi sono espressi in unità di Euro, salvo diversa indicazione.

L'emergenza COVID19, a causa delle misure restrittive per favorirne il contenimento, ha comportato una significativa variazione dell'impegno operativo dell'Istituto nei modi e nei tempi imposti dai Decreti Legge del Governo e dalle Delibere Regionali, che sono tuttora in divenire. L'Istituto, fin dall'inizio della diffusione del contagio, ha messo in opera tutti i provvedimenti sanitari necessari alla più stretta tutela di pazienti, operatori sanitari e di tutto lo staff in generale, adempiendo pienamente alle determinazioni dei Decreti Legge e delle Delibere Regionali sul tema.

Per la sua specializzazione e la sua qualità clinica, IEO è stato formalmente incluso fra gli "hub" oncologici lombardi, con il compito di accogliere e fornire terapie a pazienti con questa patologia provenienti da altri Istituti, i quali hanno potuto quindi dedicare maggiori risorse ai pazienti dell'area infettiva. Tale modifica dell'operatività dell'Istituto ha comportato un rallentamento dell'attività nel primo

semestre del 2020 rispetto ai dati previsti, ed un graduale recupero fino ad ottobre, sull'attività ambulatoriale e sui ricoveri sia sui pazienti SSN sia soprattutto sui pazienti Solventi, anche a causa del generale clima di preoccupazione riguardo alla diffusione del contagio. Il mese di Novembre 2020 ha visto la seconda fase della pandemia COVID19 con conseguente medesimo rallentamento dell'attività. Anche in questa seconda fase, rispetto alle previsioni 2020, a fronte di minori ricavi soprattutto SSE e Solventi (sempre per la parte fuori Regione) si registrano anche minori costi operativi ed alcuni elementi di natura straordinaria sia negativi (ad es. costi per la gestione COVID19 quali tamponi, DPI) e positivi (ad es. erogazioni dalla Fondazione IEO-CCM, donazioni).

Mentre i rimborsi per le prestazioni fornite come "hub" ed i tamponi a pazienti regionali sono stati inclusi nel Bilancio, essendo rimasti nell'ambito del "tetto" del Sistema Sanitario Regionale, i rimborsi per i costi relativi alla gestione interna COVID19, pur delineati in alcuni DPCM, Decreti Legge e Delibere Regionali, non sono inseriti nella proposta di Bilancio, a motivo dell'incertezza sul criterio di calcolo e sul suo ammontare. In generale, per l'Istituto la gestione complessiva COVID19 ha costituito comunque un importante sforzo organizzativo, economico ed anche psicologico, per il grande impegno che il personale medico, infermieristico e amministrativo ha profuso in un momento di significativa incertezza riguardo al contagio e alla carenza, inizialmente diffusa nel Paese, dei dispositivi di protezione individuale.

Fatti di rilievo intervenuti dopo la chiusura dell'esercizio

Ad oggi, la pandemia continua con varianti ed anche gli effetti economici registrati nel 2020 ma con l'aumento delle vaccinazioni si auspica di ridurre significativamente l'impatto dal secondo trimestre del 2021 in avanti.

PRINCIPI CONTABILI E CRITERI DI VALUTAZIONE

I principi contabili di seguito riportati sono stati adeguati con le modifiche, integrazioni e novità introdotte alle norme del Codice Civile dal D.lgs. 139/2015, che ha recepito in Italia la Direttiva contabile 34/2013/UE. In particolare, i principi contabili nazionali sono stati riformulati dall'OIC nella versione emessa il 22 dicembre 2016.

Inoltre, in data 29 dicembre 2017, l'Organismo Italiano di Contabilità ha emanato ulteriori emendamenti ai principi sulla composizione e schemi del bilancio d'esercizio, imposte sul reddito, rimanenze, immobilizzazioni materiali, immobilizzazioni immateriali, bilancio consolidato e metodo del patrimonio netto, debiti, partecipazioni, cambiamenti di principi contabili, cambiamenti di stime contabili, correzione di errori, fatti intervenuti dopo la data di chiusura dell'esercizio, e strumenti finanziari derivati.

Segnaliamo infine che, a decorrere dall'esercizio chiuso al 31 dicembre 2018 la Società ha provveduto a capitalizzare la quota parte di costo relativa all'IVA indetraibile sull'acquisto delle immobilizzazioni

materiali ed immateriali nei limiti del corrispondente valore di mercato o del valore recuperabile tramite l'uso.

Immobilizzazioni immateriali

Sono iscritte al costo di acquisto o di produzione, inclusivo di IVA per la parte indetraibile che rimane a carico dell'Istituto, degli oneri accessori e dei costi direttamente imputabili al prodotto ed ammortizzate sistematicamente in ogni esercizio a quote costanti, in relazione con la loro residua possibilità di utilizzazione. Le immobilizzazioni immateriali sono iscritte con il consenso del Collegio Sindacale nei casi previsti dalla legge.

I costi di pubblicità e di ricerca sono interamente imputati a costo di periodo nell'esercizio in cui sono sostenuti.

Le miglorie su beni di terzi sono capitalizzate ed iscritte tra le "altre immobilizzazioni immateriali" se non sono separabili dai beni stessi (altrimenti sono iscritte tra le "immobilizzazioni materiali" nella specifica voce di appartenenza) e sono ammortizzate in modo sistematico al minore tra il periodo di prevista utilità futura e quello residuo della locazione, tenuto conto dell'eventuale periodo di rinnovo, se dipendente dalla Società.

Nel caso in cui, indipendentemente dall'ammortamento già contabilizzato, risulti una perdita durevole di valore, l'immobilizzazione viene corrispondentemente svalutata; se in esercizi successivi vengono meno i motivi che avevano giustificato la svalutazione, viene ripristinato il valore originario, nei limiti del valore che l'attività avrebbe avuto ove la rettifica di valore non avesse mai avuto luogo, eccezion fatta per la voce "Avviamento" ed "Oneri pluriennali" di cui al numero 5 dell'art. 2426 del Codice Civile.

Immobilizzazioni materiali

Sono iscritte al costo di acquisto o di costruzione interna, al netto degli ammortamenti effettuati nell'esercizio e nei precedenti. Nel costo sono compresi gli oneri accessori e i costi diretti e indiretti per la quota ragionevolmente imputabile al bene, relativi al periodo di fabbricazione e fino al momento dal quale il bene può essere utilizzato, oltre l'IVA per la parte indetraibile che rimane a carico della Società. Le immobilizzazioni materiali possono essere rivalutate solo nei casi in cui leggi speciali lo richiedano o lo permettano.

Le immobilizzazioni sono sistematicamente ammortizzate in ogni esercizio a quote costanti sulla base delle aliquote previste dalla normativa fiscale, ritenute rappresentative della residua possibilità di utilizzo dei beni. Le aliquote applicate sono riportate nella sezione relativa alle note di commento dell'attivo. Per le immobilizzazioni entrate in funzione nell'esercizio le aliquote sono ridotte al 50%, ipotizzando che gli acquisti siano omogeneamente distribuiti nell'arco dell'esercizio.

L'ammortamento è calcolato anche sui cespiti temporaneamente non utilizzati. Sono esclusi dall'ammortamento i terreni e le opere d'arte, la cui utilità non si esaurisce.

Nel caso in cui, indipendentemente dall'ammortamento già contabilizzato, risulti una perdita durevole di valore, l'immobilizzazione viene corrispondentemente svalutata; se in esercizi successivi vengono meno i motivi che avevano giustificato la svalutazione viene ripristinato il valore originario, nei limiti del valore che l'attività avrebbe avuto ove la rettifica di valore non avesse mai avuto luogo.

I costi di manutenzione e riparazione aventi natura ordinaria sono addebitati integralmente a conto economico. I costi di manutenzione aventi natura incrementativa sono attribuiti ai cespiti cui si riferiscono ed ammortizzati in relazione alle residue possibilità di utilizzo degli stessi.

I costi sostenuti per ampliare, ammodernare o migliorare gli elementi strutturali di un'immobilizzazione materiale sono capitalizzabili se producono un aumento significativo e misurabile della capacità produttiva, sicurezza o vita utile. Se tali costi non producono questi effetti, sono trattati come manutenzione ordinaria e addebitati al conto economico.

Le immobilizzazioni materiali nel momento in cui sono destinate all'alienazione sono riclassificate in un'apposita voce nell'attivo circolante e quindi valutate al minore tra il valore netto contabile e il valore di realizzazione desumibile dall'andamento del mercato. I beni destinati alla vendita non sono più oggetto di ammortamento.

I contributi in conto impianti sono rilevati nel momento in cui esiste una ragionevole certezza che le condizioni previste per il riconoscimento del contributo sono soddisfatte e che i contributi saranno erogati. Essi sono portati indirettamente a riduzione del costo in quanto imputati al conto economico nella voce A5 "altri ricavi e proventi", e quindi rinviati per competenza agli esercizi successivi attraverso l'iscrizione di "risconti passivi", oppure sono portati direttamente a riduzione del costo delle immobilizzazioni materiali a cui si riferiscono.

Perdite durevoli di valore (immobilizzazioni immateriali e materiali)

Le attività materiali ed immateriali sono svalutate quando eventi o modifiche delle circostanze facciano ritenere che il valore di iscrizione in bilancio non sia recuperabile.

Gli eventi che possono determinare una svalutazione di attività sono: variazione nei piani industriali, variazioni nei prezzi di mercato che possono determinare minori performance operative, ridotto utilizzo degli impianti, modifiche e aggiornamenti del settore *Health Care* in ambito normativo e regolatorio.

La decisione se procedere ad una svalutazione e la quantificazione della medesima dipendono dalle valutazioni degli Amministratori su fattori complessi e altamente incerti, tra i quali l'andamento futuro dei prezzi, l'impatto dell'inflazione e dei miglioramenti tecnologici sui fattori di produzione, i profili produttivi e le condizioni della domanda e dell'offerta su scala globale, nazionale e regionale.

Qualora sussistano le condizioni di cui sopra, la svalutazione è determinata raffrontando il valore di

iscrizione in bilancio con il relativo valore recuperabile, rappresentato dal maggiore tra il *fair value*, al netto degli oneri di dismissione, e il valore d'uso determinato attualizzando i flussi di cassa attesi derivanti dall'utilizzo dell'attività al netto degli oneri di dismissione, oppure avvalendosi dell'applicazione del metodo semplificato rappresentato dalla capacità di ammortamento. I flussi di cassa attesi sono determinati alla luce delle informazioni disponibili al momento della stima sulla base di giudizi soggettivi sull'andamento di variabili future – quali prezzi, costi, tassi di crescita della domanda, profili produttivi – e sono attualizzati utilizzando un tasso al netto delle imposte che tiene in considerazione il rischio inerente l'attività interessata.

La perdita di valore di un'attività viene ripristinata quando vi è un'indicazione che si sia ridotta o non esista più o quando vi è stato un cambiamento nelle valutazioni utilizzate per determinare il valore recuperabile.

Partecipazioni e Titoli (iscritti nelle immobilizzazioni)

Le partecipazioni ed i titoli di debito iscritti tra le immobilizzazioni sono destinati ad una permanenza durevole nel patrimonio della Società. Le partecipazioni sono valutate con il metodo del costo rettificato delle perdite durevoli di valore. I titoli di debito, rappresentati per lo più da investimenti mobiliari ricevuti in base a lasciti o donazioni con vincolo di detenzione degli stessi fino a scadenza o fino a quando riportato nella disposizione testamentaria, sono valutati con il metodo del costo ammortizzato. Il metodo del costo presuppone che il valore di iscrizione in bilancio sia determinato sulla base del prezzo di acquisto o di sottoscrizione, comprensivo dei costi accessori. Il valore di carico della partecipazione, quando viene rilevata l'esistenza di una perdita durevole di valore, viene ridotto al suo minor valore recuperabile, che è determinato in base ai benefici futuri che si prevede affluiranno all'economia della partecipante. Il valore originario della partecipazione viene ripristinato negli esercizi successivi qualora vengano meno i motivi della svalutazione effettuata.

Il costo ammortizzato di un titolo è il valore a cui il titolo è stato valutato al momento della rilevazione iniziale al netto dei rimborsi di capitale, aumentato o diminuito dall'ammortamento cumulato, utilizzando il criterio dell'interesse effettivo, su qualsiasi differenza tra il valore iniziale e quello a scadenza e dedotta qualsiasi riduzione (operata direttamente o attraverso l'uso di un accantonamento) a seguito di una perdita di valore. Il valore di iscrizione iniziale è rappresentato dal prezzo di acquisto o sottoscrizione al netto di eventuali commissioni.

Le immobilizzazioni finanziarie comprendono anche i depositi cauzionali iscritti al loro presumibile valore di smobilizzo.

Rimanenze

Le rimanenze sono iscritte al minore tra il costo di acquisto, determinato secondo il metodo del costo medio ponderato, ed il valore di presumibile realizzazione desumibile dall'andamento del mercato (art. 2426 numero 9 c.c.). Per costo di acquisto si intende il prezzo effettivo d'acquisto più gli oneri accessori, con esclusione degli oneri finanziari.

Nel caso delle merci, dei prodotti finiti, dei semilavorati e dei prodotti in corso di lavorazione si prende a riferimento per la determinazione del valore di realizzazione desumibile dall'andamento del mercato direttamente il valore netto di realizzazione di tali beni. Nel caso delle materie prime e sussidiarie che partecipano alla fabbricazione di prodotti finiti non sono oggetto di svalutazione se ci si attende che i prodotti finiti nei quali saranno incorporate sono oggetto di realizzazione per un valore pari o superiori al costo di produzione del prodotto finito.

Le rimanenze sono oggetto di svalutazione in bilancio quando il valore di realizzazione desumibile dall'andamento del mercato è minore del relativo valore contabile. Le scorte obsolete e di lento rigiro sono svalutate in relazione alla loro possibilità di utilizzo o di realizzo.

Crediti

I crediti sono rilevati in bilancio secondo il criterio del costo ammortizzato, tenendo conto del fattore temporale e del valore di presumibile realizzo. Il criterio del costo ammortizzato non è applicato quando gli effetti sono irrilevanti, ovvero quando i costi di transazione, le commissioni pagate tra le parti e ogni altra differenza tra valore iniziale e valore a scadenza sono di scarso rilievo oppure se i crediti sono a breve termine (ossia con scadenza inferiore ai 12 mesi).

I crediti commerciali con scadenza oltre i 12 mesi dal momento della rilevazione iniziale, senza corresponsione di interessi, o con interessi significativamente diversi dai tassi di interesse di mercato, ed i relativi ricavi, si rilevano inizialmente al valore determinato attualizzando i flussi finanziari futuri al tasso di interesse di mercato. La differenza tra il valore di rilevazione iniziale del credito così determinato e il valore a termine è rilevata a conto economico come provento finanziario lungo la durata del credito utilizzando il criterio del tasso di interesse effettivo.

Il valore dei crediti, come sopra determinato, è rettificato, ove necessario, da un apposito fondo svalutazione, esposto a diretta diminuzione del valore dei crediti stessi, al fine di adeguarli al loro presumibile valore di realizzo. L'importo della svalutazione è rilevato nel conto economico.

Ai sensi del punto 6) dell'Art. 2427 del Codice Civile si precisa che i crediti verso soggetti appartenenti ad aree geografiche diverse dall'Italia non sono significativi.

Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni

Tale voce accoglie i titoli di debito destinati, per decisione degli Amministratori, a non essere durevolmente investiti nella Società. Sono iscritti al minore tra il costo specifico calcolato secondo il metodo del costo medio ponderato ed il valore di mercato, determinato, per quelli quotati, sulla base del valore di quotazione alla data di chiusura dell'esercizio.

La svalutazione dei titoli al minor valore di realizzazione è effettuata singolarmente, per ogni specie di titolo. Qualora vengano meno, in tutto o in parte, i presupposti della rettifica, la rettifica stessa è annullata, sino a concorrenza del ripristino del costo.

Disponibilità liquide

Le disponibilità liquide alla chiusura dell'esercizio sono valutate al valore nominale. Le eventuali disponibilità denominate in valuta estera sono valutate al cambio di fine esercizio.

Ratei e Risconti

Nella voce ratei e risconti sono state iscritte quote di costi e di ricavi di competenza dell'esercizio, ma esigibili in esercizi successivi e quote di costi e di ricavi sostenuti entro la chiusura dell'esercizio, ma di competenza di esercizi successivi, secondo il principio della competenza temporale.

Fondi per rischi ed oneri

I fondi per rischi ed oneri sono stanziati per coprire perdite o debiti di natura determinata, di esistenza certa o probabile, dei quali tuttavia alla chiusura dell'esercizio non sono determinabili l'ammontare o la data di sopravvenienza. Gli stanziamenti riflettono la migliore stima possibile sulla base degli elementi a disposizione. I rischi per i quali il manifestarsi di una passività è soltanto possibile sono indicati nella nota di commento dei fondi, senza procedere allo stanziamento di un fondo rischi ed oneri. Gli accantonamenti ai fondi rischi e oneri sono iscritti prioritariamente nelle voci di costo di conto economico delle pertinenti classi (B, C o D). Tutte le volte in cui non è attuabile questa correlazione tra la natura dell'accantonamento ed una delle voci alle suddette classi, gli accantonamenti per rischi e oneri sono iscritti alle voci B12 e B13 del conto economico.

Fondo trattamento di fine rapporto lavoro subordinato

Nella voce trattamento di fine rapporto è stato iscritto quanto i dipendenti avrebbero diritto a percepire in caso di cessazione del rapporto di lavoro alla data di chiusura del bilancio. Le indennità di anzianità

costituenti la suddetta voce, ossia la quota di accantonamento di competenza dell'anno e la rivalutazione annuale del fondo preesistente, sono determinate in conformità alle norme vigenti. Il trattamento di fine rapporto è iscritto nella voce C del passivo ed il relativo accantonamento alla voce Bg del conto economico.

Le modifiche apportate alla normativa TFR dalla Legge 27 dicembre 2006 n. 296 ("Legge Finanziaria 2007") e dai successivi Decreti e Regolamenti attuativi, hanno modificato i criteri di contabilizzazione applicati alle quote di TFR maturate al 31 dicembre 2006 e a quelle maturande dal 1° gennaio 2007, in quanto con l'istituzione del "Fondo per l'erogazione ai lavoratori dipendenti del settore privato dei trattamenti di fine rapporto di cui all'articolo 2120 del Codice Civile" (Fondo di Tesoreria gestito dall'INPS per conto dello Stato) i datori di lavoro che hanno alle proprie dipendenze almeno 50 addetti sono obbligati a versare a tale Fondo di Tesoreria le quote di TFR maturate in relazione ai quei lavoratori che non abbiano scelto di conferire la propria quota di liquidazione ad un fondo di previdenza complementare. L'importo del Trattamento di fine Rapporto esposto in bilancio è quindi indicato al netto delle quote versate al suddetto Fondo di Tesoreria INPS.

Debiti

I debiti sono iscritti secondo il criterio del costo ammortizzato, tenendo conto del fattore temporale. Il criterio del costo ammortizzato non è applicato ai debiti qualora i suoi effetti risultino irrilevanti. Gli effetti sono considerati irrilevanti per i debiti a breve termine (ossia con scadenza inferiore ai 12 mesi). Per il criterio del costo ammortizzato vedasi quanto detto con riferimento ai crediti.

I debiti per ferie maturate dai dipendenti e per retribuzioni differite, comprensivi di quanto dovuto agli enti previdenziali, sono stanziati sulla base dell'ammontare che si dovrebbe corrispondere nell'ipotesi di cessazione del rapporto di lavoro alla data del bilancio.

Ai sensi del punto 6) dell'Art. 2427 del Codice Civile si precisa che i debiti verso soggetti appartenenti ad aree geografiche diverse dall'Italia non sono significativi.

Attività e passività denominate in valuta

I crediti e i debiti espressi originariamente in valuta estera al di fuori dell'Euro sono iscritti in base ai cambi in vigore alla data in cui sono sorti e sono convertiti ai cambi a pronti in vigore alla data di chiusura del bilancio.

Le differenze di cambio realizzate sono accreditate/addebitate al conto economico alla voce 17 bis "Utili e perdite su cambi".

L'eventuale utile netto derivante dall'adeguamento ai cambi di fine esercizio delle poste in valuta concorre alla formazione del risultato d'esercizio e in sede di approvazione del bilancio e conseguente destinazione del risultato a riserva legale, è iscritto, per la parte non assorbita dall'eventuale perdita d'esercizio, in una riserva non distribuibile sino al momento del successivo realizzo.

La fonte di rilevazione dei cambi è la Banca d'Italia.

Operazioni di *Leasing* Finanziario

Le operazioni di locazione finanziaria sono rappresentate in bilancio secondo il metodo patrimoniale, contabilizzando a conto economico i canoni corrisposti, secondo il principio di competenza.

In apposita sezione della Nota Integrativa sono fornite le informazioni complementari previste dalla legge e relative alla rappresentazione dei contratti di locazione finanziaria, secondo il metodo finanziario.

Ricavi

I ricavi per i servizi forniti nell'ambito delle attività istituzionali sono riconosciuti in base alle prestazioni effettuate nel periodo di competenza, mentre i ricavi derivanti da prestazioni rese a pazienti degenti in regime di convenzionamento con il Servizio Sanitario Nazionale sono imputati a Conto Economico al momento della dimissione, che determina la possibilità di valorizzazione della prestazione e la conseguente maturazione del ricavo.

Sulla base della normativa vigente in materia di rimborso delle prestazioni ambulatoriali, somministrazione di farmaci e di ricovero erogate ai pazienti in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, i ricavi sono valorizzati, previa validazione dell'ente di riferimento, qualora disponibile, applicando le tariffe riconosciute nel limite contrattuale sottoscritto. Conseguentemente i maggiori volumi di prestazioni erogate rispetto al *budget* assegnato, per la quota non riconosciuta contrattualmente, o dall'impianto normativo successivamente introdotto, vengono rettificati tramite stanziamento di nota credito da emettere mentre, per la quota soggetta a regressione tariffaria o a tetto di sistema, vengono in parte svalutati attraverso l'accantonamento ad un apposito fondo rischi.

Le transazioni con entità correlate sono avvenute a normali condizioni di mercato e sono espone dettagliatamente nella Relazione sulla Gestione.

Contributi per funzioni ospedaliere non tariffabili

I predetti contributi sono prudenzialmente riconosciuti al conto economico contestualmente all'incasso, in ragione dell'indeterminatezza dell'ammontare stabilito in sede di delibera regionale; pertanto gli acconti ricevuti in corso di esercizio vengono contabilizzati nei ricavi delle vendite e delle prestazioni;

il saldo, qualora incassato in un esercizio successivo a quello di competenza, viene contabilizzato nelle sopravvenienze attive/passive gestionali.

Qualora invece la delibera regionale che definisce l'importo di tali contributi fosse disponibile in tempo utile alla stesura del bilancio civilistico si provvede alla contabilizzazione degli stessi per quanto complessivamente riconosciuto.

Ricavi per maggiorazioni tariffarie LR 7/2010 – DGR 350

La contabilizzazione dei predetti ricavi, in mancanza della delibera di assegnazione dell'ente di riferimento, è effettuata a conto economico stimando gli impatti della normativa vigente alla stesura del bilancio. La contabilizzazione dell'importo riconosciuto in un esercizio successivo a quello di competenza potrebbe pertanto comportare l'iscrizione di una sopravvenienza attiva o passiva gestionale.

Contributi per programmi di ricerca

I contributi in conto impianti sono rilevati come descritto sopra per le immobilizzazioni materiali.

I contributi in conto esercizio erogati dal Ministero della Salute, da Enti e da società esterne, finalizzati al finanziamento di programmi di ricerca, sono accreditati a conto economico per competenza in relazione ai costi sostenuti. I contributi relativi ai progetti di ricerca per i quali l'Istituto risulta capofila, sono esposti al netto degli importi da riconoscere alle unità operative (*subcontractor*).

Contributi e liberalità da terzi

I contributi ricevuti da terzi a titolo di liberalità a sostegno delle attività istituzionali sono iscritti in bilancio e accreditati al conto economico nell'esercizio in cui sono incassati o ritenuti certi; se destinati ad attività di ricerca, sono accreditati al conto economico per competenza in relazione ai rispettivi costi sostenuti.

Contributo 5 per mille

La Legge n. 266 del 23 dicembre 2005, Art. 1 comma 337 contenuta nella Legge Finanziaria 2006, ha introdotto la possibilità per il contribuente di destinare la quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche a suo carico alternativamente per il sostegno del volontariato, il finanziamento della ricerca scientifica e dell'Università, il finanziamento della ricerca sanitaria o il finanziamento di attività sociali svolte dai comuni. All'Ente destinatario spetta sia la quota del 5 per mille specificatamente attribuita dal contribuente, sia la quota proporzionale attribuita in base alle scelte generiche dei contribuenti in favore dell'area di appartenenza dell'Ente percipiente.

Il provvedimento di cui alla Legge Finanziaria 2006 è stato successivamente reiterato in analoghi provvedimenti legislativi contenuti nelle Leggi Finanziarie (di stabilità) per gli esercizi successivi.

La Legge Finanziaria per l'anno 2009 ha anche provveduto a chiarirne la qualificazione giuridica, definendo il 5 per mille un contributo a titolo di finanziamento della ricerca sanitaria oggetto di specifica pianificazione (preventiva) e rendicontazione (consuntiva) al Ministero della Salute entro la data del 31 gennaio, rispettivamente successivo alla data di incasso dei contributi e alla data di chiusura dei progetti.

In considerazione di quest'ultimo chiarimento, l'Istituto destina tali contributi a specifici progetti di ricerca che sono individuati dalla Direzione dello stesso per ogni esercizio.

Conseguentemente i contributi vengono iscritti in bilancio quando certi e determinabili e sono accreditati al conto economico per competenza nell'esercizio di individuazione dei costi relativi ai progetti di ricerca cui sono stati destinati.

Costi

I costi sono contabilizzati in base al principio di competenza, indipendentemente dalla data di incasso e pagamento, al netto dei resi, degli sconti, degli abbuoni e dei premi.

Costi di ricerca

I costi di ricerca e sviluppo sono addebitati al conto economico dell'esercizio in cui sono sostenuti.

Dividendi

I dividendi derivanti dalle partecipazioni possedute sono contabilizzati nell'esercizio in cui vengono deliberati dall'Assemblea dei Soci. I dividendi sono rilevati come proventi finanziari indipendentemente dalla natura delle riserve oggetto di distribuzione.

Proventi ed oneri finanziari

I proventi ed oneri finanziari sono iscritti per competenza. I costi relativi alle operazioni di smobilizzo crediti a qualsiasi titolo e di qualsiasi natura (commerciali, finanziarie, altro) sono imputati nell'esercizio di competenza.

Imposte sul reddito dell'esercizio

Sono iscritte in base alla stima del reddito imponibile in conformità alle disposizioni in vigore, tenendo conto delle esenzioni applicabili e dei crediti d'imposta spettanti.

Le imposte differite passive e attive sono calcolate sulle differenze temporanee tra i valori delle attività e delle passività determinati secondo i criteri civilistici ed i corrispondenti valori riconosciuti a fini fiscali.

La loro valutazione è effettuata tenendo conto della presumibile aliquota fiscale che la Società si prevede sosterrà nell'anno in cui tali differenze concorreranno alla formazione del risultato fiscale, considerando le aliquote in vigore o già emanate alla data di bilancio e vengono appostate rispettivamente nel "fondo imposte differite" iscritto nel passivo tra i fondi rischi e oneri e nella voce "crediti per imposte anticipate" dell'attivo circolante.

Le attività per imposte anticipate sono rilevate per tutte le differenze temporanee deducibili, in rispetto al principio della prudenza, se vi è la ragionevole certezza dell'esistenza negli esercizi in cui le stesse si riverteranno di un reddito imponibile non inferiore all'ammontare delle differenze che si andranno ad annullare.

Per contro, le imposte differite passive sono rilevate su tutte le differenze temporanee imponibili.

Le imposte differite relative alle riserve in sospensione di imposta non sono rilevate se vi sono scarse probabilità di distribuire tali riserve ai Soci.

Uso di stime

E' da rilevare che la redazione del Bilancio di Esercizio richiede da parte degli Amministratori l'effettuazione di stime e di assunzioni che hanno effetto sui valori dei ricavi, dei costi, delle attività e delle passività di bilancio e sull'informativa relativa ad attività e passività potenziali alla data del Bilancio di esercizio.

Tali stime e assunzioni utilizzate sono basate sull'esperienza e su altri fattori considerati rilevanti. Nonostante il continuo processo di analisi delle stime incrementi l'attendibilità delle stesse, i risultati che si consuntiveranno potrebbero pertanto differire da tali stime, e in tal caso gli effetti di ogni variazione saranno riflessi a conto economico nel periodo in cui avviene la revisione di stima se la revisione stessa dovesse avere effetti solo su tale periodo, o anche nei periodi successivi se la revisione avesse effetti sia sull'esercizio corrente, sia su quelli futuri.

Di seguito sono riepilogati i processi critici di valutazione e le assunzioni chiave utilizzate dal Management nel processo di applicazione dei principi contabili riguardo al futuro e che possono avere effetti significativi sui valori rilevati nel bilancio o per le quali esiste il rischio che possano emergere rettifiche di valore significative al valore contabile delle attività e passività nell'esercizio successivo a quello di riferimento del bilancio.

Fondo svalutazione crediti e abbattimento crediti SSN

I fondi svalutazione crediti e abbattimenti SSN riflettono le stime delle perdite connesse al portafoglio crediti della Società e la miglior applicazione della normativa di riferimento disponibile alla data di stesura del bilancio. Gli accantonamenti sono effettuati a fronte di perdite attese su crediti, stimate in

base all'esperienza passata con riferimento a crediti con analogia rischiosità creditizia, nonché all'attento monitoraggio della qualità del portafoglio crediti.

Pur ritenendo congrui i fondi stanziati, l'uso di ipotesi diverse o il cambiamento delle normative e delle condizioni economiche potrebbero riflettersi in variazioni di tali fondi e quindi avere un impatto sul risultato della Società. Le stime e le assunzioni sono riviste periodicamente e gli effetti di ogni variazione sono riflesse a conto economico nell'esercizio di competenza.

Rimanenze e fondo svalutazione

La valutazione delle rimanenze e del relativo fondo svalutazione riflette la migliore stima circa le previsioni per il loro utilizzo nel tempo sulla base dei dati consuntivi a disposizione. L'Istituto ritiene che le stime effettuate e i dati di input presi in considerazione consentano una corretta rilevazione delle rimanenze ed una ragionevole stima del fondo obsolescenza; tuttavia, data la natura complessa delle stime riguardanti i fattori in precedenza richiamati e le relative aree di incertezza sottostanti, non è dato di escludere che dalla revisione delle stime nei prossimi esercizi possano emergere ulteriori esigenze di accantonamenti o svalutazioni.

Recuperabilità delle imposte anticipate

Il bilancio d'esercizio espone attività per imposte anticipate che risultano connesse alla rilevazione di differenze temporanee tra i valori civilistici e i relativi valori riconosciuti ai fini fiscali, utilizzabili in esercizi successivi nei limiti della capacità della Società di generare utili imponibili. La valutazione della predetta recuperabilità tiene conto della stima dei redditi imponibili futuri e si basa sul piano approvato dagli Amministratori, frutto di assunzioni; tuttavia nel momento in cui si dovesse constatare che la Società non fosse in grado di recuperare negli esercizi futuri la totalità o parte delle predette imposte anticipate rilevate, la conseguente rettifica sarebbe imputata al Conto Economico dell'esercizio in cui si verifica tale circostanza.

Contenziosi legali e fiscali

L'Istituto effettua accantonamenti connessi prevalentemente ai contenziosi legali e fiscali in essere.

Data la natura di tali contenziosi, non è sempre oggettivamente possibile prevedere l'esito finale di tali vertenze, alcune delle quali potrebbero concludersi con esito sfavorevole.

La stima degli accantonamenti in queste materie è frutto di un processo complesso che comporta giudizi per loro natura soggettivi da parte della Direzione Aziendale e pertanto soggetti a possibili processi di revisione nel tempo.

Recuperabilità delle immobilizzazioni materiali e immateriali

Si veda quanto riportato sopra nell'ambito del paragrafo "Perdite durevoli di valore" circa l'uso di stime per la recuperabilità del valore delle immobilizzazioni materiali ed immateriali.

Proposta di destinazione dell'utile

Signori Soci, ai sensi dell'art. 2427 comma 1 n. 22-septies del Codice Civile, nel raccomandarVi l'approvazione del seguente bilancio, che presenta un utile di esercizio pari ad € 796.104, Vi proponiamo di destinare l'utile, come previsto dall'art. 26 dello statuto, alla riserva legale per € 79.610 ed al Fondo ricerca e sviluppo per € 716.494.

ALTRE INFORMAZIONI

Deroghe ai sensi del IV comma art. 2423 C.C.

Si precisa, altresì, che non si sono verificati casi eccezionali che abbiano richiesto deroghe alle norme di legge relative al bilancio ai sensi del IV comma dell'art. 2423 C.C.

Informativa sull'attività di direzione e coordinamento

Con riferimento agli adempimenti di cui all'art. 2497 bis C.C., si precisa che l'Istituto non è soggetto a direzione e coordinamento da parte di nessun soggetto in quanto tale attività è esercitata in modo autonomo dalla Direzione dell'Istituto stesso.

Informativa ai sensi dell'Art. 2427-Bis C.C. Strumenti finanziari

La Società non ha emesso o detenuto nel corso dell'esercizio strumenti finanziari derivati, mentre il valore netto contabile delle immobilizzazioni finanziarie risulta in linea con il loro *fair value* al 31 dicembre 2020.

Dati sull'occupazione

Il numero dei dipendenti al 31 dicembre 2020 confrontati con l'esercizio precedente è riepilogato nell'informativa fornita nella relazione sulla gestione.

COMMENTO ALLE VOCI DELL'ATTIVO**IMMOBILIZZAZIONI**

Per le immobilizzazioni immateriali e materiali sono stati predisposti appositi prospetti, riportati nelle pagine seguenti, che indicano, per ciascuna voce, il costo storico, l'ammortamento già contabilizzato, i movimenti intercorsi nell'esercizio ed il saldo finale.

Immobilizzazioni Immateriali € **3.727.994** (2019: € **4.100.989**)

Descrizione	31.12.2020	31.12.2019
Brevetti e utilizzo opere d'ingegno		
- Software	-	-
Concessioni, licenze, marchi e diritti simili		
- Licenze d'uso pacchetti applicativi	2.269	2.262
Immobilizzazioni in corso e acconti		
- Immobilizzazioni in corso	633	1.175
Altre		
- Migliorie su beni di terzi	826	664
Totale Altre	826	664
TOTALI	3.728	4.101

Nel corso dell'esercizio le immobilizzazioni immateriali sono decrementate rispetto allo scorso esercizio per € 373 mila; l'ammortamento si attesta ad € 1.359 mila, gli acquisti dell'esercizio sono pari ad € 1.082 mila e i decrementi pari ad € 125 mila.

Nel corso dell'esercizio sono stati altresì capitalizzati costi relativi a concessioni, licenze, marchi e diritti simili (€ 591 mila) legati al miglioramento della infrastruttura informatica a supporto della gestione del paziente, dell'attività clinica, di ricerca e amministrativa.

Non risultano presenti al 31 dicembre 2020 impegni relativi alle immobilizzazioni immateriali detenute.

In sede di predisposizione del bilancio, non avendo riscontrato indicatori di perdita durevole di valore, l'Istituto ha mantenuto il valore di iscrizione in bilancio delle immobilizzazioni immateriali possedute, senza procedere alla valutazione della loro recuperabilità.

PROSPETTO DELLE VARIAZIONI NEI CONTI DELLE IMMOBILIZZAZIONI IMMATERIALI
(ESERCIZIO 2020)

	Situazione 31.12.2019			Movimenti dell'esercizio 2020				Situazione 31.12.2020		
	Costo Originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.19	Incrementi	Decrementi	Riclassifiche	Amm.ti	Costo Originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.20
Brevetti e utilizzo opere dell'ingegno	2.237	(2.237)	-	-	-	-	-	2.237	(2.237)	-
Concessioni, licenze, marchi e diritti simili	8.951	(6.689)	2.262	591	-	423	(1.007)	9.965	(7.696)	2.269
Immobilizzazioni in corso e acconti	1.175	-	1.175	486	(125)	(903)	-	633	-	633
Migliorie su beni di terzi	2.220	(1.556)	664	5	-	509	(352)	2.734	(1.908)	826
TOTALE	14.583	(10.482)	4.101	1.082	(125)	29	(1.359)	15.569	(11.841)	3.728

Immobilizzazioni Materiali € 80.034.414 (2019: € 69.563.275)

Rientrano in tale voce dell'attivo i beni di uso durevole costituenti parte dell'organizzazione permanente dell'Istituto. Il riferirsi a fattori e condizioni durature non è caratteristica intrinseca ai beni come tali, bensì alla loro destinazione. Essi sono normalmente impiegati come strumenti di produzione del reddito della gestione caratteristica e non sono destinati né alla vendita, né alla trasformazione per l'ottenimento dei prodotti/servizi dell'Istituto.

Gli ammortamenti ordinari, evidenziati nell'apposito prospetto, sono stati calcolati sulla base di aliquote ritenute rappresentative della residua possibilità di utilizzo delle relative immobilizzazioni materiali.

Le aliquote applicate sono le seguenti:

Fabbricati:	3%
Efficientamento energetico del tetto:	6,7%
Parcheggio:	10%
Impianti specifici:	12%
Impianti generici:	8%
Attrezzatura specifica:	12,5%
Attrezzatura generica:	12,5%
Biancheria:	40%
Mobili e arredi:	10%
Macchine d'ufficio:	20%
Impianti elettronici:	20%

Riepilogo valori di bilancio:

	31.12.2020	Valore netto	31.12.2019	Valore netto
Terreni	9.247		7.001	
Fondo Ammortamento	-		-	
Totale Terreni		9.247		7.001
Fabbricati	42.013		39.050	
Fondo Ammortamento	(25.660)		(24.397)	
Totale Fabbricati		16.353		14.653
Totale Terreni e Fabbricati		25.600		21.654
Impianti e macchinari	26.763		23.402	
Fondo Ammortamento	(18.722)		(17.493)	
Totale Impianti e macchinari		8.041		5.909
Attrezzature industriali e commerciali	107.788		104.837	
Fondo Ammortamento	(83.635)		(78.190)	
Totale Attrezzature industriali e commerciali		24.153		26.647
Altri beni				
. Mobili e arredi	11.527		11.051	
Fondo Ammortamento	(10.198)		(9.867)	
		1.329		1.184
. Macchine d'ufficio	8.684		8.033	
Fondo Ammortamento	(7.337)		(6.809)	
		1.347		1.224
. Impianti elettronici	11.668		11.587	
Fondo Ammortamento	(10.719)		(10.046)	
		949		1.541
Totale altri beni		3.625		3.949
Immobilizzazioni in corso e acconti	18.615		11.404	
Totale Immobilizzazioni in corso e acconti		18.615		11.404
TOTALI		80.034		69.563

Nel corso dell'esercizio le immobilizzazioni materiali hanno subito complessivamente un incremento netto pari ad € 10.471 mila, principalmente ascrivibile agli acquisti dell'esercizio pari ad € 17.707 mila e all'ammortamento per € 9.818 mila.

Gli incrementi sono prevalentemente afferenti per € 10.178 mila alle immobilizzazioni in corso, per € 3.051 mila all'aggiornamento del parco tecnologico, per € 2.819 mila ad impianti e macchinari, per € 563 mila a macchine d'ufficio, per € 544 mila per Fabbricati, per € 476 mila a mobili e arredi e per € 76 mila ad impianti elettronici.

A seguito dell'operazione di Fusione per incorporazione della controllata al 100% Sogego Srl perfezionatasi nel dicembre del 2020 risultano iscritti terreni per € 2.446 mila e fabbricati per € 874.

A fine esercizio, le immobilizzazioni in corso si riferiscono a cespiti in fase di collaudo ed acconti legati principalmente alla realizzazione del progetto "Proton Terapia" (€ 15.677 mila), di IEO₃ (€ 1.015 mila), di IEO₄ (€ 348 mila), all'area clinico scientifica (€ 882 mila), al piano spazi (€ 672 mila).

Si rinvia all'apposito prospetto allegato per il dettaglio analitico dei saldi e delle movimentazioni avvenute durante il periodo per ogni categoria di beni e per le aliquote di ammortamento applicate per la categoria di cespiti a cui si riferiscono.

In sede di chiusura di bilancio, non avendo riscontrato indicatori di perdita durevole di valore, l'Istituto ha mantenuto il valore di iscrizione in bilancio delle immobilizzazioni materiali detenute, senza procedere alla valutazione della loro recuperabilità.

**PROSPETTO DELLE VARIAZIONI NEI CONTI DELLE IMMOBILIZZAZIONI MATERIALI
(ESERCIZIO 2020)**

	Situazione al 31.12.2019			Movimenti dell'esercizio 2020						Situazione al 31.12.2020		
	Costo originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.19	Fusione	Incrementi	Decrementi	Riclassi- fiche	Realizzi f.do amm.	Amm.ti	Costo originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.20
Terreni e fabbricati												
• Terreni	7.001	-	7.001	2.246	-	-	-	-	-	9.247	-	9.247
• Fabbricati	39.050	(24.397)	14.653	874	544	(260)	1.800	86	(1.344)	42.008	(25.655)	16.353
	46.051	(24.397)	21.654	3.120	544	(260)	1.800	86	(1.344)	51.255	(25.655)	25.600
Impianti e macchinari												
• Specifici	9.354	(7.540)	1.814	-	2.310	-	159	-	(575)	11.823	(8.115)	3.708
• Generici	14.048	(9.953)	4.095	-	509	-	383	-	(654)	14.940	(10.607)	4.333
	23.402	(17.493)	5.909	-	2.819	-	542	-	(1.229)	26.763	(18.722)	8.041
Attrezzature ind.li e comm.li												
• Specifiche	102.625	(77.015)	25.610	-	2.982	(296)	196	268	(5.549)	105.507	(82.296)	23.211
• Generiche	2.212	(1.175)	1.037	-	69	-	-	-	(164)	2.281	(1.339)	942
	104.837	(78.190)	26.647	-	3.051	(296)	196	268	(5.713)	107.788	(83.635)	24.153
Altri beni												
• Mobili e arredi	11.051	(9.867)	1.184	-	476	-	-	-	(331)	11.527	(10.198)	1.329
• Macchine d'ufficio	8.033	(6.809)	1.224	-	563	-	88	-	(528)	8.684	(7.337)	1.347
• Impianti elettronici	11.587	(10.046)	1.541	-	76	-	5	-	(673)	11.668	(10.719)	949
	30.671	(26.722)	3.949	-	1.115	-	93	-	(1.532)	31.879	(28.254)	3.625
Immobilizzazioni in corso e acconti	11.404	-	11.404	-	10.178	(307)	(2.660)	-	-	18.615	-	18.615
TOTALE	216.365	(146.802)	69.563	3.120	17.707	(863)	(29)	354	(9.818)	236.300	(156.266)	80.034

Nel Conto Economico, alla voce Costi per Godimento Beni di Terzi risulta allocato il costo relativo sia ai *leasing* finanziari che operativi per complessivi € 166 mila, oltre ai noleggi vari per € 668 mila.

Il valore dei noleggi è pari ad € 668 mila ed è riconducibile alle seguenti attrezzature:

- attrezzature elettromedicali € 280 mila;
- autovetture € 237 mila;
- fotocopiatrici € 25 mila;
- attrezzature scientifiche € 23 mila;
- altro € 103 mila.

In conformità a quanto previsto dal Codice Civile, l'operazione di *leasing* finanziario è stata contabilizzata secondo il metodo patrimoniale che fa confluire nel Conto Economico i canoni corrisposti come costi di periodo senza iscrivere i beni in locazione tra le immobilizzazioni dello Stato Patrimoniale.

Tuttavia ai sensi dell'art. 2427 C. c. p. 22, si forniscono le informazioni che descrivono quale sarebbe stato l'effetto se l'operazione fosse stata iscritta in bilancio con il metodo finanziario (previsto dai principi contabili internazionali), che prevede la contabilizzazione dell'operazione come un acquisto di un bene, accompagnato dall'iscrizione di un debito verso il concedente, nonché il conseguente ammortamento del bene e l'iscrizione nel Conto Economico degli oneri finanziari rilevati per competenza.

Attività

a) Contratti in corso:	251
al netto degli ammortamenti complessivi alla fine dell'esercizio precedente pari a € 17.509 mila	
+ Beni acquisiti in leasing finanziario nel corso dell'esercizio	-
- Beni in leasing finanziario riscattati nel corso dell'esercizio	
- Quote di ammortamento di competenza dell'esercizio	251
+/- Rettifiche/riprese di valore su beni in leasing finanziario	
Beni in leasing finanziario al termine dell'esercizio, al netto degli ammortamenti complessivi pari a € 18.749 mila	<u>0</u>
b) Beni riscattati	
Maggior valore complessivo dei beni riscattati, determinato secondo la metodologia finanziaria, rispetto al loro valore netto contabile alla fine dell'esercizio	<u>0</u>
c) Risconti attivi	<u>0</u>

Passività

d) Debiti impliciti per operazioni di leasing finanziario alla fine dell'esercizio precedente	163
+ Debiti impliciti sorti nell'esercizio	-
- Rimborso delle quote capitale nel corso dell'esercizio	<u>(163)</u>
Debiti impliciti per operazioni di leasing finanziario al termine dell'esercizio	<u>0</u>
e) Ratei passivi	<u>0</u>
f) Effetto complessivo lordo alla fine dell'esercizio (a+b+c-d-e)	<u>0</u>
g) Effetto fiscale	<u>0</u>
h) Effetto sul Patrimonio Netto alla fine dell'esercizio (f-g)	<u>0</u>

Conto Economico

L'effetto sul Conto Economico può essere così rappresentato:	
Storno di canoni su operazioni di leasing finanziario	<u>159</u>
Rilevazione degli oneri finanziari su operazioni di leasing finanziario	<u>(1)</u>
Rilevazione di:	
- quote di ammortamento su contratti in essere	(251)
- rettifiche/riprese di valore su beni in leasing finanziario	
Effetto sul risultato prima delle imposte	<u>(93)</u>
Rilevazione dell'effetto fiscale	33
Effetto sul risultato d'esercizio delle rilevazioni delle operazioni di leasing con il metodo finanziario	<u><u>(60)</u></u>

Immobilizzazioni finanziarie

Partecipazioni in controllate	€ 57.803.558	(2019: € 58.142.034)
--------------------------------------	---------------------	-----------------------------

Le partecipazioni in imprese controllate sono iscritte al costo di acquisto o costituzione, comprensivo dei costi accessori costituiti da costi direttamente imputabili all'operazione di acquisto o di costituzione quali ad esempio i costi di intermediazione bancaria e finanziaria, le commissioni, le spese e le imposte.

Le società controllate sono valutate con il metodo del costo rettificato per perdite durevoli di valore.

La voce è relativa, per € 57.804 mila alla partecipazione totalitaria nel Centro Cardiologico Monzino S.p.A..

Il Centro Cardiologico Monzino S.p.A., con sede legale in Via Filodrammatici n. 10, Milano e capitale sociale pari ad € 17.800.000, acquistato nel corso dell'anno 2000 e riconosciuto Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico dal 1982, è *leader* nel settore della cardiologia e cardiocirurgia; è una struttura monospecialistica di n. 215 letti autorizzati dalla Regione Lombardia, impiega n. 650 dipendenti (in forza al 31.12.2020) ed è sede di cattedre dell'Università degli Studi di Milano.

Il Centro Cardiologico Monzino S.p.A. ha chiuso l'esercizio 2020 registrando un risultato positivo per € 2,3 milioni (rispetto all'utile del 2019 per € 3,2 milioni) ed un patrimonio netto pari ad € 55,6 milioni.

Si ricorda che al 31 dicembre 2019 il valore netto contabile della partecipazione risultava essere pari ad € 55,5 milioni, al netto di svalutazioni ripristinabili effettuate in esercizi precedenti per € 13,7 milioni.

Gli Amministratori, consistentemente con quanto fatto negli esercizi precedenti, hanno ritenuto opportuno ripristinare il valore della partecipazione solamente per la quota attribuibile al risultato di esercizio, pari ad € 2,3 milioni, residuando pertanto svalutazioni ripristinabili alla data del 31 dicembre 2020 pari ad ulteriori € 11,4 milioni.

Nel mese di dicembre è stata perfezionata l'operazione di fusione per incorporazione della partecipata al 100% Sogego Srl iscritta al costo per € 2.677 mila. Il disavanzo di fusione generato è stato allocato ai terreni e al fabbricato.

Partecipazioni in altre imprese	€ 298.291	(2019: € 344.959)
--	------------------	--------------------------

La voce include la quota sottoscritta in Genextra S.p.A. pari ad € 259 mila, relativa a n. 642.334 azioni ordinarie corrispondenti allo 0,6% del capitale sociale, la quota sottoscritta nel Consorzio Alleanza contro il Cancro (15% del capitale sociale) per un valore di € 25 mila, quella in Progen (€ 5 mila) e nel Centro Europeo di Nanomedicina (€ 8 mila), Associazione "Cluster Lombardo Scienza della Vita" (€ 1 mila).

Crediti

Crediti verso altri € 1.027.284 (2019: € 1.043.290)

La voce include principalmente, oltre al deposito cauzionale relativo al contratto di affitto per lo IEO Day Centre (€ 924 mila) e al contratto di affitto Via Lampedusa (€ 30 mila), i depositi cauzionali versati alle società concessionarie in relazione ai contratti per i servizi di telefono, elettricità e gas.

ATTIVO CIRCOLANTERimanenze

Materie prime, sussidiarie e di consumo € 8.980.306 (2019 € 9.229.317)

Tale posta rappresenta il valore delle merci in giacenza a fine esercizio, così suddiviso per categoria merceologica:

	31.12.2020	31.12.2019
Medicinali	4.803	5.480
Presidi sanitari	4.510	4.195
Materiali di consumo	85	104
	9.398	9.779
Fondo obsolescenza	(418)	(550)
TOTALE	8.980	9.229

Il valore delle rimanenze è stato calcolato con il metodo del costo medio ponderato ed include il fondo obsolescenza per un importo totale di € 418 mila, in considerazione della lenta movimentazione di taluni *items*.

Crediti € 39.161.181 (2019: € 61.647.792)

Tutti i crediti di cui alle poste che seguono hanno scadenza entro i 12 mesi.

Crediti verso clienti € 32.863.041 (2019: € 56.483.032)

La voce, relativa alle prestazioni caratteristiche dell'Istituto, risulta così composta:

	31.12.2020	31.12.2019
Crediti esigibili entro l'esercizio successivo		
- fatturati	17.694	24.711
- da fatturare	18.009	34.701
	35.703	59.412
Crediti esigibili oltre l'esercizio successivo	-	-
Fondo Svalutazione Crediti	(2.840)	(2.929)
TOTALE	32.863	56.483

I crediti registrano un decremento complessivo di € 23,6 milioni rispetto allo scorso esercizio.

Tale contrazione si riferisce principalmente ai crediti verso l'ATS Città di Metropolitana di Milano per € 18,2 milioni, al decremento dei crediti solventi per € 4,2 milioni, alla diminuzione dei crediti per rimborso regionali per € 1,2 milioni.

I crediti per prestazioni fatturate, esigibili entro l'esercizio successivo, comprendono i crediti verso clienti solventi, nonché crediti verso Enti Pubblici (ATS, Regione Lombardia e Ministero della Salute) per i quali l'importo del credito risulta riconosciuto da delibera dell'ente debitore.

I crediti per prestazioni da fatturare (€ 18.009 mila), si riferiscono principalmente a:

- fatture da emettere relative alle prestazioni di ricovero 2020 (€ 5.471 mila);
- fatture da emettere relative alle prestazioni ambulatoriali 2020 (€ 2.790 mila);
- fatture da emettere solventi (€ 2.423 mila);
- fatture da emettere al Ministero della Salute per progetti di Ricerca Finalizzata ed altri (€ 1.129 mila).

Infine, di seguito si fornisce il dettaglio per natura dei crediti sopra indicati:

	2020	2019
Crediti non afferenti all'ATS:		
Crediti verso clienti solventi	16.611	20.843
Crediti diversi	13.257	13.227
Crediti verso Ministero	1.129	1.194
Crediti per rimborsi regionali	154	1.350
TOTALE	31.151	36.614
Crediti verso ATS:		
Crediti verso ATS per DRG e maggiorazioni e funzioni	5.471	11.274
Crediti verso ATS per attività ambulatoriale	2.790	7.145
Crediti verso ATS per farmaci	-	4.075
Note credito da emettere per farmaci	(3.886)	-
Crediti per Attività di Screening	177	304
TOTALE	4.552	22.798
TOTALI	35.703	59.412

Il fondo svalutazione crediti, pari ad € 2.840 mila, relativo ai rischi di inesigibilità nei confronti dei pazienti solventi e di altri crediti di natura commerciale, si è complessivamente decrementato nell'anno per € 89 mila a fronte di accantonamenti per € 711 mila ed utilizzi per € 800 mila.

In base alla documentazione ed alle informazioni disponibili e tenuto conto della consistenza del fondo stanziato, si ritiene recuperabile l'importo netto dei crediti indicato, ancorché siano possibili, da parte degli enti pubblici debitori, conguagli che potrebbero modificare la stima dell'accantonamento effettuato a fondo rischi (fondo abbattimento crediti SSN).

I crediti per le prestazioni rese nel 2020 a pazienti del SSN sono iscritti in bilancio secondo il valore di presumibile realizzo.

Nel mese di gennaio 2021 l'Istituto ha sottoscritto il contratto integrativo con la ATS (in base a quanto previsto dalla D.G.R. n. XI/4049 del 14 dicembre 2020) nel quale è stato assegnato all'Istituto Europeo di Oncologia un *budget* per l'anno 2020 pari ad € 52.517.692 per le attività di ricovero, di cui € 21.410.629 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia, e ad € 37.397.148 per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale, di cui € 18.689.975 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia. I rimborsi sono assoggettati a regressioni tariffarie crescenti a valere fino a quota 106%, oltre tale limite non viene garantita la remunerazione delle prestazioni. Il *budget* per le prestazioni di ricovero a favore dei cittadini lombardi risente dell'incremento dell'1,95% delle tariffe di tutti i DRG, in considerazione dei costi sostenuti dalle strutture private accreditate per il rinnovo del contratto del personale sanitario (in applicazione a quanto previsto dalla DGR XI/3518/2020 e DGR XI/3915/2020).

In considerazione dei maggiori volumi di prestazioni ambulatoriali e di ricovero erogate nel 2020 rispetto

al *budget* assegnato, sono state conseguentemente appostate note credito da emettere rispettivamente per € 4.790 mila ed € 2.064 mila.

Ai sensi del punto 6 art. 2427 Codice Civile si precisa che, alla data del presente bilancio, non sono significativi i crediti verso soggetti esteri.

Crediti verso imprese controllate	€	237.045	(2019: €	317.782)
--	---	---------	----------	----------

L'importo è relativo a crediti commerciali per servizi resi dall'Istituto a favore della controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A. per prestazioni di servizi centralizzati e servizi clinici.

Crediti tributari	€	908.347	(2019: €	84.412)
--------------------------	---	---------	----------	---------

La posta include per € 224 mila il credito IRES, per € 229 mila il credito IRAP, per € 276 mila il credito d'imposta per gli investimenti sui nuovi beni e sui beni Industria 4.0 e per € 179 mila il credito relativo a ritenute subite.

Crediti per imposte anticipate	€	3.114.212	(2019: €	-)
---------------------------------------	---	-----------	----------	----

Tale posta accoglie il credito per imposte anticipate calcolato principalmente su fondi rischi e oneri (cui si fa rimando) e sulla perdita fiscale IRES riportata a nuovo.

Crediti verso altri € 2.038.536 (2019: € 4.762.566)

Il dettaglio della voce è così composto:

	31.12.2020	31.12.2019
Crediti diversi	1.878	21
Crediti verso Istituti di Credito	143	4.706
Crediti per note spese	11	13
Prestiti al personale	7	23
TOTALE	2.039	4.763

La posta include per € 1.616 mila i crediti relativi a due eredità ricevute nel corso dell'esercizio. Risultano altresì iscritti crediti verso un istituto bancario per € 120 mila riferibili all'operazione di cessione del credito IRES. Lo scorso esercizio la posta faceva riferimento per € 4.552 mila al credito nei confronti di un primario Istituto di Credito derivante da un'operazione di "Time Deposit" che si è chiusa nel corso del mese di gennaio.

Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni

Altri titoli € - (2019: € 507.133)

La voce lo scorso esercizio includeva un'obbligazione sottoscritta con un primario istituto di credito nel luglio 2018, avente valore nominale pari ad € 500 mila scaduta nel mese di settembre.

Disponibilità liquide € 51.292.749 (2019: € 31.704.101)

Depositi bancari e postali € 51.208.262 (2019: € 31.604.822)

La voce comprende depositi di c/c bancario per € 51.208 mila remunerati a tassi di mercato. Non sono inclusi investimenti di nessuna natura o fondi vincolati.

Denaro e valori in cassa € 84.487 (2019: € 99.279)

Rappresentano assegni e numerario di cassa e versamenti disposti in chiusura di esercizio e non contabilizzati dagli Istituti di credito.

RATEI E RISCONTI	€ 4.018.048	(2019: € 3.927.215)
-------------------------	--------------------	----------------------------

Ratei attivi	€ 2.287.993	(2019: € 2.124.670)
---------------------	--------------------	----------------------------

La voce è relativa principalmente alla contropartita contabile dei ricavi per contributi alla ricerca assegnati da Regione Lombardia (€ 844 mila), European Commission (€ 581 mila), Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (€ 330 mila), Fondazione Umberto Veronesi (€ 264 mila), enti privati (€ 152 mila), Lega Italiana Lotta contro i Tumori (€ 80 mila), AIFA (€ 35 mila).

Risconti attivi	€ 1.730.055	(2019: € 1.802.545)
------------------------	--------------------	----------------------------

La voce include i risconti di costi di competenza dell'esercizio 2021 relativi a premi assicurativi (€ 1.446 mila), canoni di manutenzione (€ 189 mila), università (€ 57 mila), abbonamenti (€ 18 mila), godimento beni di terzi (€ 12 mila) e quote associative (€ 8 mila).

COMMENTO ALLE VOCI DEL PASSIVO**PATRIMONIO NETTO**

Patrimonio Netto € **134.282.231** (2019: € **133.486.127**)

La movimentazione delle poste che costituiscono il patrimonio netto è fornita in allegato:

	31.12.2020	31.12.2019
Capitale sociale	80.579.007	80.579.007
Riserva legale	7.409.764	6.573.066
Fondo ricerca e sviluppo	45.497.356	37.967.075
Utile/(Perdita) dell'esercizio	796.104	8.366.979
TOTALE	134.282.231	133.486.127

Le variazioni rispetto al 31 dicembre 2019 rivengono dall'utile dell'esercizio di € 8,4 milioni.

Il Capitale sociale risulta ripartito in n. 14 quote, ciascuna avente un valore unitario superiore ad € 51.645, come previsto dallo Statuto.

Si precisa, inoltre, che le riserve disponibili, ai sensi del punto n. 5 del I comma dell'art. 2426 C.C., fino a che l'ammortamento dei costi di impianto e ampliamento e di sviluppo non è completato possono essere distribuiti dividendi solo se residuano riserve disponibili sufficienti a coprire l'ammontare dei costi non ammortizzati.

Riserva legale € **7.409.764** (2019: € **6.573.066**)

La riserva accoglie il 10% della destinazione dell'utile degli scorsi esercizi.

Fondo Ricerca e Sviluppo € **45.497.356** (2019 € **37.967.075**)

Trattasi di una riserva costituita come previsto dall'art. 26 dello Statuto incrementatasi a seguito della destinazione del risultato dello scorso esercizio per € 7.530 mila.

Si fornisce di seguito l'analisi delle voci di patrimonio netto – così come richiesta dall'articolo 2427 del Codice Civile – suddivise in base alla loro origine, alla possibilità di utilizzazione e distribuibilità.

Natura/descrizione	Importo (€ migliaia)	Possibilità di utilizzazione	Quota disponi- bile	Riepilogo delle utilizzazioni effettuate negli ultimi tre esercizi	
				Per copertura perdite	Per altre ragioni
Capitale	80.579				
Riserve di utili:					
Riserva legale	7.410	B	-		
Fondo ricerca e sviluppo	45.497	B	-	-	-

Legenda: A: per aumento di capitale - B: per copertura perdite - C: per distribuzione ai soci

Per il prospetto di movimentazione del Patrimonio netto si fa qui riferimento al prospetto di dettaglio riportato in calce al presente documento.

FONDI PER RISCHI E ONERI

Altri fondi € 8.309.099 (2019: € 7.624.314)

Il fondo rischi e oneri comprende per un importo pari ad € 3.953 mila il Fondo Rischi Assicurativi, il Fondo Abbattimento Crediti SSN per € 2.429 mila, il Fondo imposte differite per € 535 mila e il fondo altri rischi per € 1.392 mila.

Il Fondo Abbattimento Crediti SSN include una quota a titolo di rettifica sulla produzione per complessivi € 2.429 mila, di cui € 1.449 mila per l'attività di ricovero, € 723 mila per le prestazioni ambulatoriali, ed € 257 mila per l'attività di somministrazione di farmaci antitumorali.

Nel corso dell'esercizio 2020, la ATS Città Metropolitana di Milano ha comunicato gli importi riconosciuti relativi alla produzione 2019 per l'attività ambulatoriale, di ricovero e di somministrazione farmaci; si è provveduto pertanto al completo utilizzo del relativo fondo abbattimento crediti SSN accantonato nell'esercizio 2019 contabilizzando altresì sopravvenienze attive per € 1.040 mila e sopravvenienze passive per € 1.549 mila.

Il fondo rischi assicurativi decrementa complessivamente di € 295 mila, a fronte di accantonamenti per € 850 mila e utilizzi per € 1.145 mila che hanno comportato sopravvenienze attive per € 511 mila.

Il decremento della voce Altri Fondi rischi è da riferirsi agli utilizzi del fondo rischi per contenziosi verso il personale per € 45 mila.

Nel corso dell'esercizio sono stati accantonati al fondo rischi € 1.392 mila a copertura dei costi di bonifica dell'area prospiciente alla palazzina IEO Office.

Il fondo imposte differite si riferisce agli effetti riconducibili al disavanzo di fusione per incorporazione con Sogego Srl avvenuta nel dicembre 2020.

Si riporta di seguito il prospetto relativo alla movimentazione dei fondi sopradescritti.

Descrizione	Saldo al 31.12.2019	Utilizzo	Accantonamento	Effetto fusione	Saldo al 31.12.2020
Fondo abbattimento crediti SSN	3.331	(3.331)	2.429	-	2.429
Fondo rischi assicurativi	4.248	(1.145)	850	-	3.953
Altri fondi rischi	-	-	1.392	-	1.392
Fondo imposte differite	-	-	-	535	535
Altri fondi rischi (personale)	45	(45)	-	-	-
	7.624	(4.521)	4.671	535	8.309

TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO

Trattamento di fine rapporto di lavoro subordinato € 5.215.605 (2019: € 5.437.707)

La voce è stata calcolata in base alle disposizioni della legge n. 297 del 29.5.1982 e successive modificazioni e comprende le quote maturate a favore del personale in essere alla data del 31 dicembre 2020. Dall'esercizio 2007 vengono smobilizzate le quote maturate nel periodo e trasferite ai fondi secondo le modalità previste dal D. Lgs. n. 252 del 5/12/2005.

Con l'istituzione del Fondo per l'erogazione ai lavoratori dipendenti del settore privato dei trattamenti di fine rapporto di cui all'articolo 2120 del Codice Civile (Fondo di Tesoreria gestito dall'INPS per conto dello Stato), i datori di lavoro che hanno alle proprie dipendenze almeno 50 addetti sono obbligati a versare a tale Fondo di Tesoreria le quote di TFR maturate in relazione a quei lavoratori che non abbiano scelto di conferire la propria quota di liquidazione ad un fondo di previdenza complementare. L'importo del Trattamento di Fine Rapporto esposto in bilancio è quindi indicato al netto delle quote versate al suddetto Fondo di Tesoreria INPS e fondi complementari.

Il personale in forza alla data del 31 dicembre 2020 è pari a n. 1.328 unità ed è così ripartito:

	2020	2019
Medici e specializzati	302	304
Altre figure sanitarie		
. dipendenti	655	657
	655	657
Amministrativi		
. dipendenti	371	373
	371	373
Totale (di cui n. 4 con qualifica di dirigente)	1.328	1.334

Nel corso del 2020 il Fondo Trattamento di Fine Rapporto si è così movimentato, in migliaia di Euro:

Saldo al 31.12.2019	Accantonamento	Utilizzi	Tfr su retribuzioni differite (*)	Trasferimenti	Anticipi	Saldo al 31.12.2020
5.438	3.565	(991)	9	(2.342)	(463)	5.216

(*) La posta ha come contropartita un debito verso il personale classificato tra gli altri debiti

La voce trasferimenti riguarda il giroconto del TFR al Fondo Tesoreria Inps (€ 1.379 mila), al Fondo CAIMOP (€ 739 mila), al fondo Mario Negri (€ 16 mila) ed a fondi aperti (€ 208 mila).

DEBITI

Tutti i debiti di cui alle poste che seguono hanno scadenze entro i 12 mesi.

Ai sensi del punto 6 art 2427 C.C. si precisa che non sono significativi i debiti verso soggetti appartenenti ad aree geografiche diverse dall'Italia.

Debiti verso fornitori	€ 41.925.688	(2019: € 47.613.920)
-------------------------------	---------------------	-----------------------------

La voce rappresenta quanto dovuto ai fornitori per beni e servizi fatturati (€ 31.253 mila) e da fatturare (€ 10.673 mila), relativi ad acquisti di fattori produttivi, attrezzature e prestazioni di servizi.

Debiti verso imprese controllate	€ 13.889.766	(2019: € 5.058.809)
---	---------------------	----------------------------

La posta si riferisce per € 13.821 mila ai debiti verso la controllata Centro Cardiologico Monzino spa relativi all'operazione *cashpooling* oltre a debiti commerciali per servizi resi dalla stessa.

Debiti tributari	€ 2.857.692	(2019: € 3.603.422)
-------------------------	--------------------	----------------------------

I debiti tributari comprendono principalmente € 2.521 mila per ritenute sulle retribuzioni del personale dipendente, € 162 mila per debiti IVA, € 81 mila per ritenute su compensi di lavoratori autonomi, € 74 mila per ritenute sulle prestazioni derivanti da collaborazioni coordinate e continuative e € 20 mila per ritenute sulle prestazioni derivanti da borsisti.

Debiti verso Istituti di previdenza € 3.968.212 (2019 € 4.954.616)

Rappresentano i debiti verso INPS, FASDAC, Fondo Previdenza Dirigenti Aziende del Commercio, CAIMOP e INAIL, nonché verso i fondi pensione come di seguito riportati.

Descrizione	2020	2019
ISTITUTI DI PREVIDENZA		
- INPS e INAIL	3.119	4.018
- CAIMOP	122	122
- ENPAM MEDICI	69	80
- INPS LAVORATORI AUTONOMI	65	55
- Dirigenti	4	3
FONDI T.F.R.		
- Fondo Tesoreria INPS	243	294
- CAIMOP	218	219
- Fondi Diversi	128	164
TOTALE	3.968	4.955

Nei debiti verso INPS sono compresi i debiti contributivi sulle competenze differite.

Altri debiti € 14.378.746 (2019: € 20.101.969)

Tale voce si riferisce principalmente alla libera professione intramoenia (€ 3.155 mila), ad arretrati per rinnovo CCNL (€ 919 mila), a debiti per Università LP (€ 2.649 mila), a debiti verso dipendenti per il conguaglio delle retribuzioni del mese di dicembre (€ 1.775 mila), a ferie residue (€ 1.742 mila), a premi di incentivazione (€ 1.339 mila), a MBO/Bonus (€ 467 mila), a debiti per Università (€ 434 mila), alle quote di contributi di ricerca da riconoscere a terzi (€ 40 mila), a welfare aziendale (€ 448 mila), ad acconti da clienti (€ 212 mila), a debiti legati alle eredità (€ 563 mila), a debiti per le competenze dei collaboratori progetto (€ 263 mila), a debiti per le competenze dei borsisti (€ 169 mila), alle refusioni franchigie (€ 150 mila), a quattordicesima mensilità (€ 26 mila).

Di seguito l'evoluzione dei saldi 2019 – 2020 per le voci soggette a conguaglio.

	Saldo iniziale	Importi erogati	Sopravvenienze	Importo maturato	Saldo finale
Libera Professione dipendenti	3.958	(3.575)	-	2.772	3.155
Arretrati CCNL	2.589	(1.048)	(927)	305	919
Premi incentivazione	1.442	(1.297)	-	1.194	1.339
Ferie Residue	1.717	-	-	25	1.742
MBO/Bonus	730	(324)	(339)	400	467
Quattordicesima	26	(26)	-	26	26
TOTALE	10.462	(6.270)	(1.266)	4.722	7.648

RATEI E RISCONTI € 21.516.786 (2019: € 12.329.221)

Ratei passivi € 60.000 (2019: € 64.202)

Trattasi di importi relativi principalmente a contratti di assicurazioni.

Risconti passivi € 21.456.786 (2019: € 12.265.019)

La posta include, per € 1.090 mila, la quota di contributo di competenza dei prossimi esercizi in virtù dell'accordo sottoscritto con Visconti Srl, Fondiaria SAI, rateizzata sulla durata residua del contratto di affitto dello IEO Day Centre, in accordo al contratto originario tra le parti.

La posta considera altresì i risconti dei contributi in conto capitale, erogati principalmente dal Ministero della Salute, dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e dalla Fondazione IEO – CCM per € 3.950 mila.

Per la restante parte trattasi principalmente di contributi ricevuti da terzi per programmi di ricerca rinviati all'esercizio successivo, sulla base dello stato di avanzamento dei singoli progetti, il cui dettaglio è il seguente:

Ente	Importo
Contributo 5 per 1000	8.310
Ministero della Salute	2.500
AIRC	2.376
European Commission	1.096
Fondazione IEO-CCM	866
Imprese Private	492
RC	298
Credito d'imposta	260
FUV	79
A.I.F.A.	75
FIRC	63
Totale	16.415

COMMENTO ALLE VOCI DEL CONTO ECONOMICO

VALORE DELLA PRODUZIONE

Valore della produzione	€	226.107.780	(2019: € 252.813.183)
-------------------------	---	-------------	-----------------------

Ricavi delle vendite e delle prestazioni	€	180.254.302	(2019: € 211.848.615)
--	---	-------------	-----------------------

	2020	2019
Degenze SSN	51.520	56.714
Prestazioni ambulatoriali SSN	37.404	41.217
Rimborso farmaci SSN	20.944	27.927
Totale ricavi SSN	109.868	125.858
Degenze solventi	31.268	39.667
Prestazioni ambulatoriali solventi	27.525	36.073
Altri ricavi clinici	294	176
Prestazioni cliniche infragruppo	187	183
Totale ricavi solventi	59.274	76.099
Totale attività medico-sanitaria	169.142	201.957
Contributi funzioni ospedaliere	4.679	4.704
Attività di ricerca – trials	6.391	5.124
Attività di formazione	42	64
TOTALE	180.254	211.849

Il decremento dei ricavi e delle vendite delle prestazioni per complessivi € 31,6 milioni (-14,9%) rispetto all'esercizio precedente deriva prevalentemente dal decremento dell'attività medico sanitaria determinato dai seguenti effetti:

- ✓ un decremento significativo dei ricavi solventi pari ad € 16,8 milioni (- 22,1%);
- ✓ un decremento dei ricavi SSN pari ad € 16,0 milioni (- 12,7%), principalmente ascrivibili per € 7,0 milioni al "rimborso farmaci SSN" (ossia dei ricavi per farmaci antitumorali somministrati ambulatorialmente, che vengono rimborsati dal Servizio Sanitario ed il cui costo è incluso nei costi dei medicinali, ad € 5,2 milioni al decremento delle prestazioni di ricovero e per € 3,8 milioni al decremento delle prestazioni SSN di ambulatorio.

Si segnala che nella voce "Degenze SSN" è compreso l'importo stimato per le maggiorazioni tariffarie ex DGR n. 350 del 2010 per € 2.496 mila (€ 2.315 mila nel 2019).

Per quanto riguarda i dati di attività, nel corso del 2020 sono stati dimessi n. 15.829 pazienti (n. 18.429 nel 2019) di cui n. 10.894 ordinari (n. 12.246 nel 2019), con un decremento significativo dell'attività sia in regime Day-Hospital che in regime Ordinario.

Nell'esercizio 2020, n. 12.843 pazienti (n. 14.904 nel 2019) hanno usufruito della convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, mentre i restanti n. 2.986 (n. 3.525 nel 2019) si riferiscono a pazienti solventi.

I ricavi derivanti dall'attività convenzionata si attestano complessivamente ad € 109,9 milioni (€ 125,9 milioni nel 2019) e rappresentano il 65,0% (62,3% nel 2019) del totale dell'attività medico sanitaria.

Nel corso dell'esercizio, si è provveduto a contabilizzare una nota credito da emettere per € 4.790 mila riferibile alle prestazioni ambulatoriali ed una per € 2.064 mila riferibile alle prestazioni di ricovero eccedenti il *budget* assegnato.

Si segnala altresì che, a fronte di eventuali decurtazioni da parte degli organi di controllo sanitario, è stato effettuato l'accantonamento a Fondo abbattimento crediti SSN per € 2.429 mila, a cui si fa rimando.

La Regione Lombardia ha riconosciuto € 4.679 mila a titolo di rimborso per funzioni non tariffabili (€ 4.704 mila nel 2019).

Nel corso dell'esercizio si è significativamente incrementata l'attività di ricerca relativa, i ricavi per *trials* si attestano ad € 6.391 mila (€ 5.124 mila nel 2019).

Altri ricavi e proventi € 45.853.478 (2019: € 40.964.568)

La voce comprende:

	2020	2019
Contributi per programmi di ricerca	16.468	15.958
Contributi Ricerca 5 per mille	8.432	8.389
Totale contributi per programmi di ricerca	24.900	24.347
Recuperi da terzi	9.865	8.442
Sopravvenienze gestionali	7.779	5.634
Contributi Vari	1.348	460
Ricavi infragruppo	1.234	1.169
Contributo in conto capitale	712	891
Plusvalenze alienazione cespiti	15	21
Totale proventi diversi	20.953	16.617
TOTALE	45.853	40.964

Gli altri ricavi e proventi incrementano per € 4,9 milioni rispetto allo scorso esercizio.

I contributi del Ministero della Sanità per la Ricerca Corrente e Finalizzata, inclusi nei Contributi per programmi di ricerca, ammontano rispettivamente a € 7.205 mila e € 1.418 mila (€ 6.245 mila e € 1.283 mila nel 2019), evidenziando complessivamente un incremento pari al 14,5% rispetto allo scorso esercizio, pari ad € 1.095 mila.

Sono stati confermati i contributi, seppur con importi variabili rispetto ai precedenti esercizi, dell'Associazione per la Ricerca sul Cancro per € 4.504 mila, da parte della Commissione Europea per € 1.081 mila, della Regione Lombardia € 545 mila, della Fondazione Umberto Veronesi per € 412 mila, della Fondazione Italiana per la ricerca sul cancro per € 338 mila, della Fondazione IEO – CCM per € 333 mila, i rimanenti contributi sono stati erogati da altri Enti italiani ed internazionali.

L'importo di competenza dei contributi in conto capitale è pari ad € 712 mila.

Risultano iscritti contributi relativi al contributo 5 per mille sulle dichiarazioni dei redditi relativi diverse campagne per € 8.432 mila come riepilogato nella tabella seguente:

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	residui	totale
Campagna 2006 (redditi 2005)	2.200	2.335	2.382	929											7.846
Campagna 2007 (redditi 2006)		1.000	2.000	1.078	1.838	744									6.660
Campagna 2008 (redditi 2007)			1.670	3.260	943										5.873
Campagna 2009 (redditi 2008)				4.635	580										5.215
Campagna 2010 (redditi 2009)					4.802	74									4.876
Campagna 2011 (redditi 2010)						3.941	766								4.707
Campagna 2012 (redditi 2011)							2.556	823							3.379
Campagna 2013 (redditi 2012)								4.857							4.857
Campagna 2014 (redditi 2013)									3.610	693					4.303
Campagna 2015 (redditi 2014)										5.049	1.458				6.507
Campagna 2016 (redditi 2015)											5.477	1.207	-		6.684
Campagna 2017 (redditi 2016)												6.530	658	-	7.188
Campagna 2012 MIUR												641	-	-	641
Campagna 2014 MIUR												11	487	520	1.018
Campagna 2018 (redditi 2017)													7.287	-	7.287
Campagna 2019 (redditi 2018)													-	7.790	7.790
Totale	2.200	3.335	6.052	9.902	8.163	4.759	3.322	5.680	3.610	5.742	6.935	8.389	8.432	8.310	84.831

I recuperi da terzi comprendono i riaddebiti di spese per € 5,272 mila, per € 1.761 mila contributi della Fondazione IEO – CCM, i contributi di affitto IEO Day Centre per € 1.090 mila, i ricavi per parcheggi per € 774 mila, addebiti vari ai pazienti per € 119 mila, i ricavi per la ristorazione per € 51 mila, e i ricavi per servizi vari per € 798 mila.

I ricavi infragruppo si riferiscono nel 2020 principalmente al riaddebito di quota parte del compenso dell'Amministratore Delegato, Direzioni centrali alla controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A. alla luce dell'assetto organizzativo del gruppo.

Le sopravvenienze attive gestionali sono costituite da minori debiti verso fornitori (€ 2,2 milioni), dalla proventizzazione del fondo CCNL (€ 1,6 milioni), da minori debiti verso il personale (€ 0,8 milioni di cui € 0,5 mila relativi alla proventizzazione dei premi), da maggiori ricavi derivanti da esercizi precedenti (€ 0,7 milioni), da maggiori riconoscimenti per attività ambulatoriale dello scorso esercizio (€ 0,5 milioni), da note credito su costi degli esercizi precedenti (€ 0,5 milioni), da maggiori riconoscimenti per le Funzioni Ospedaliere (€ 0,5 milioni), dalla proventizzazione del fondo rischi assicurativi (€ 0,4 milioni), da maggiori riconoscimenti "File F" 2019 (€ 0,4 milioni), da maggiori riconoscimenti 350 riferiti al 2019 (€ 0,2 milioni).

COSTI DELLA PRODUZIONE

Costi della produzione € 230.660.340 (2019: € 246.548.520)

	2020	2019
Materie prime, sussidiarie, di consumo e merci	52.237.261	59.738.996
Variazione delle rimanenze	249.011	48.277
TOTALE	52.486.272	59.787.273

I consumi di merci, connessi all'attività svolta sono dettagliati come segue:

	2020	2019
Medicinali	26.366	32.576
Presidi sanitari	24.372	24.772
Materiali di consumo	525	1.165
Emocomponenti	1.223	1.274
TOTALE	52.486	59.787

I consumi, rispetto allo scorso esercizio decrementano complessivamente del 12,28% (€ 7,3 milioni). Il consumo dei farmaci decrementa di € 6,2 milioni, dei materiali di € 0,6 milioni e quello dei parafarmaci di € 0,4 milioni.

Costi per servizi € 53.730.498 (2019: € 56.892.061)

Comprendono le seguenti voci:

	2020		2019	
Appalti per servizi di:				
. Pulizia e disinfestazione	2.043		1.985	
. Ristorazione	1.941		2.413	
. Gestione stabulario	722		989	
. Gestione Impianti	573		573	
. Vigilanza	503		314	
. Lavanderia	491		548	
. Smaltimento rifiuti	345		364	
. Trasporto del personale	209		204	
. Servizi Scientifici	200		360	
. Gas medicali	198		181	
		7.225		7.931
Consulenze e prestazioni professionali		14.962		15.163
Manutenzioni diverse		11.778		11.356
Convenzioni Universitarie		8.789		10.031
Utenze		3.641		3.596
Borse di studio dirette		2.081		2.298
Assicurazioni		1.821		1.971
Emolumenti agli Organi Sociali		936		936
Altri servizi e collaborazioni d'ufficio		768		762
Pubblicità e promozione		530		970
Viaggi, riunioni, congressi e formazione		455		854
Oneri bancari per carte di credito e altre commissioni		273		368
Prestazioni cliniche intragruppo		205		298
Spese postali		149		190
Trasporti		100		114
Varie		15		40
Attività convegnistica istituzionale		2		9
Documentazione tecnica		-		5
		46.505		48.961
TOTALE		53.730		56.892

I costi per servizi evidenziano, rispetto allo scorso esercizio, un decremento complessivo del 5,6% pari ad € 3.162 mila legato alla contrazione dell'attività dovuta agli effetti della pandemia.

Si evidenziano decrementi relativi alle convenzioni universitarie per € 1.242 mila, alla ristorazione del personale per € 472 mila, alla pubblicità per € 440 mila, dei viaggi riunioni e congressi per € 399 mila, allo stabulario per € 267 mila e ai servizi scientifici per € 160 mila.

Si evidenzia un incremento della voce delle manutenzioni diverse per € 422 mila e della vigilanza per € 189 mila.

La partita "Emolumenti agli organi sociali" comprende i compensi spettanti al Consiglio di Amministrazione (€ 850 mila), al Collegio Sindacale (€ 55 mila), nonché al costo dell'Organo di Vigilanza (€ 31 mila).

Gli onorari riconosciuti alla società di revisione rientrano nella voce altri servizi e collaborazioni di ufficio per € 61 mila, di cui € 40 mila per la revisione contabile e la sottoscrizione delle dichiarazioni fiscali, € 12 mila per la redazione del Bilancio sociale, € 4 mila per le procedure di verifica 350, € 3 mila per le procedure concordate per la verifica dei costi sostenuti per il personale dipendente impiegato nei programmi di ricerca e sviluppo ammessi alla deduzione IRAP ed e € 2 mila per la verifica sul bilancio XBRL.

Costi per godimento di beni di terzi

€ 6.792.740

(2019: € 7.578.805)

Tali costi sono relativi principalmente a canoni d'affitto IEO Day Centre (€ 3.988 mila), canoni d'affitto per laboratori di ricerca presso il Campus IFOM – IEO (€ 1.648 mila), canoni per *leasing* operativi (€ 166 mila), noleggio elettromedicali (€ 280 mila), affitto ambulatori IEO centro (€ 154 mila), noleggio autovetture (€ 237 mila), altri affitti e noleggi (€ 146 mila), affitto via Lampedusa (€ 78 mila), noleggi attrezzature d'ufficio (€ 25 mila), noleggio attrezzature scientifiche (€ 23 mila) e concessioni (€ 12 mila).

Costo per il personale € 83.932.582 (2019: € 89.436.447)

La voce comprende i costi sostenuti per le prestazioni di lavoro subordinato e lavoro interinale.

	€ per migliaia		Forza media	
	2020	2019	2020	2019
Retribuzioni e oneri accessori				
. Medici e laureati specializzati sanitari e di ricerca non medici	40.114	44.709	304	301
. Altre figure tecnico sanitarie				
Personale dipendente	28.082	28.444	653	654
. Amministrativi				
Personale dipendente	15.706	16.173	374	372
	83.902	89.326	1.331	1.327
Altri costi del personale	31	110	-	-
TOTALI	83.933	89.436	1.331	1.327

Il costo del personale dipendente decrementa per € 5,503 mila (-6,2%).

La diminuzione complessiva del costo per il personale è principalmente riferibile per € 4,595 mila (10,3%) al decremento del costo per i medici, per € 467 mila (2,9%) al decremento del costo del personale amministrativo e per € 362 mila (1,3%) al decremento nel costo per i sanitari. La contrazione del costo per i medici è ascrivibile per € 4,508 mila ai minori riconoscimenti sull'attività libero professionale legata a sua volta alla riduzione dell'attività solvente durante la pandemia.

Il costo è comprensivo dell'accantonamento per rinnovi contrattuali pari a € 170 mila (€ 93 mila per altre figure sanitarie, € 43 mila per medici e laureati specializzati ed € 34 mila per amministrativi).

La voce "Amministrativi" include anche il personale amministrativo a supporto dell'attività clinica e di ricerca (servizio accettazione, segreterie di reparto, personale di *reception*, centralino, servizi generali, sistemi informativi, *data manager*) che costituisce i due terzi del personale amministrativo dell'Istituto.

Gli "Altri Costi del Personale" si riferiscono principalmente a importi erogati nel corso dell'anno.

Ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	€ 1.359.493	(2019: € 1.298.232)
--	--------------------	----------------------------

Ammortamento delle immobilizzazioni materiali	€ 9.817.507	(2019: € 9.576.147)
--	--------------------	----------------------------

Svalutazioni dei crediti compresi nell'attivo circolante e delle disponibilità liquide

€ 710.614	(2019: € 800.000)
------------------	--------------------------

La voce si riferisce all'accantonamento in previsione del possibile rischio di inesigibilità relativo ai crediti solventi e a taluni crediti commerciali.

Accantonamenti per rischi	€ 4.671.163	(2019: € 4.317.563)
----------------------------------	--------------------	----------------------------

La posta include un importo pari ad € 2.429 mila relativo a stime su abbattimenti a fronte di crediti in essere dei quali non risulta determinato a tutt'oggi l'esatto ammontare incassabile relativi ad attività di ricovero, ambulatoriale e di somministrazione di farmaci antitumorali.

Si segnala che, alla luce dell'evoluzione della normativa regionale, l'Istituto ha provveduto ad appostare note di credito a storno della produzione non riconosciuta per complessivi € 6.854 mila, riferibili alle prestazioni ambulatoriali (€ 4.790 mila) e di ricovero (€ 2.064 mila).

Nella posta contabile sono inclusi, inoltre, l'accantonamento al fondo rischi ed oneri a fronte di ulteriori eventuali rischi nei confronti di richieste di danni avanzati dai pazienti (€ 850 mila) nonché l'accantonamento con riferimento agli oneri di bonifica delle aree prospicienti la palazzina IEOffice (€ 1.392 mila).

Oneri diversi di gestione**€ 17.159.471****(2019: € 16.861.992)**

Sono costituiti dalle seguenti voci:

	2020	2019
Sopravvenienze passive e insussistenze dell'attivo	2.693	1.129
Oneri contribuito INPS 10%	634	524
Contributo cattedre universitarie	485	353
Libri e giornali	265	322
Quote associative	102	96
Oneri contribuito ENPAM	75	80
Altri	9	8
Totale	4.263	2.512
Imposte e tasse:		
. IVA indetraibile (pro-rata)	11.799	13.352
. IMU	629	581
. Tassa smaltimento rifiuti	271	288
. Altre	197	129
Totale	12.896	14.350
TOTALI	17.159	16.862

L'aliquota di indetraibilità dell'IVA si attesta all'83%, evidenziando un incremento di n. 1 punto percentuale rispetto all'esercizio precedente.

Le sopravvenienze passive considerano per € 1.566 minori riconoscimenti relativi all'attività di ricovero dello scorso esercizio.

PROVENTI E ONERI FINANZIARI

Proventi e oneri finanziari	€ (220.712)	(2019: € 265.363)
------------------------------------	--------------------	--------------------------

Proventi da partecipazioni	€ -	(2019: € 214.700)
-----------------------------------	------------	--------------------------

La voce considerava lo scorso esercizio per € 193 mila il dividendo incassato di Genextra e per € 22 mila il provento derivante dalla vendita della quota di partecipazione in TTF ad IFOM.

Da titoli iscritti nell'attivo circolante che non costituiscono partecipazioni

	€ 4.581	(2019: € 29.949)
--	----------------	-------------------------

La voce considera gli interessi relativi all'obbligazione Unipol.

Interessi e commissioni da altri e proventi vari	€ 10.102	(2019: € 203.990)
---	-----------------	--------------------------

La voce si riferisce principalmente per € 6 mila agli interessi attivi maturati sul c/c e per € 3 mila gli interessi riconducibili ad un'operazione di "Time Deposit" (tasso di rendimento fisso pari allo 0,8% lordo annuo). Nel 2019 accoglieva gli interessi attivi derivanti dalla cessione del credito "Salva Italia".

Interessi e altri oneri finanziari verso controllate	€ 59.757	(2019: € 17.877)
---	-----------------	-------------------------

La posta considera gli interessi passivi maturati in seguito a finanziamenti a breve per complessivi € 12.500 mila concessi dalla controllata "Centro Cardiologico Monzino S.p.A." al tasso annuo dello 0,75% (€ 5.000 mila nel luglio 2019 ed € 7.500 mila nel luglio 2020).

Nel corso del terzo quadrimestre, al fine di ottimizzare la gestione finanziaria del gruppo come indicato nella relazione sulla gestione, è stato attivato il *cash pooling* verso la controllata e si sono estinti i precedenti finanziamenti. Sulle operazioni di cash pooling matura un interesse pari allo 0,4%.

Interessi e altri oneri finanziari	€ 156.814	(2019: € 162.547)
---	------------------	--------------------------

Sono costituiti principalmente da € 68 mila per oneri su fidejussioni, da € 52 mila da sconti e abbuoni passivi.

Utili e perdite su cambi	€	(18.824)	(2019	€	(2.852))
--------------------------	---	----------	-------	---	----------

La voce considera le differenze cambi sia positive sia negative sulle partite in valuta.

RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITÀ FINANZIARIE

Rivalutazioni partecipazioni	€	2.338.905	(2019: €	3.154.850)
------------------------------	---	-----------	----------	------------

La voce accoglie il parziale ripristino di valore – nell'ambito di precedenti valutazioni – del costo storico di acquisto della controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A. pari al risultato dell'esercizio 2020 della stessa per € 2.339 mila.

Svalutazioni titoli iscritti nell'attivo circolante	€	46.668	(2019: €	-)
---	---	--------	----------	----

La posta accoglie la svalutazione effettuata in relazione a Genextra.

IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO CORRENTI, DIFFERITE ED ANTICIPATE

Imposte sul reddito dell'esercizio, correnti, differite ed anticipate

Imposte correnti	€	(171.173)	(2019: €	1.317.897)
------------------	---	-----------	----------	------------

Le imposte correnti di competenza dell'esercizio sono relative ad IRAP per € 164 mila. Tale voce ricomprende inoltre le sopravvenienze relative alle imposte riferibili allo scorso esercizio per complessivi € 335 mila. La Società, per l'anno 2020, è in perdita fiscale IRES.

Si segnala che dal 2013 l'Amministrazione finanziaria, in risposta ad interPELLI predisposti, ha ritenuto che l'Istituto potesse fruire della riduzione di metà dell'aliquota IRES così come previsto dall'art. 6, comma 1, lettera a) del D.P.R. n. 601 del 1973 che prevista per gli enti ospedalieri.

Di seguito si fornisce il prospetto di riconciliazione dell'aliquota fiscale teorica ed effettiva al netto dell'imposta anticipata:

	Esercizio 2020			Esercizio 2019		
	Imponibile	Imposta	Aliquota	Imponibile	Imposta	Aliquota
			%			%
IRAP						
Valori teorici	84.762	3.307	3,90%	100.819	3.923	3,90%
Variazione in aumento	18.679	728	0,86%	18.404	718	0,71%
Variazioni in diminuzione	(96.451)	(3.762)	(4,44)%	(98.270)	(3.833)	(3,80)%
Valori effettivi IRAP	6.990	273	0,32%	20.953	817	0,81%
1° acconto 2020 non versato (art. 24 D.L. n.34/2020)	0	(109)	(0,13)%	0	0	0,00%
Valori effettivi IRAP al netto del 1° acconto 2020 non versato	6.990	164	0,19%	20.953	817	0,81%
IRES						
Valori teorici	(2.481)	(595)	24,00%	8.367	2.008	24,00%
Variazione in aumento	9.568	2.296	(92,56)%	9.281	2.227	26,62%
Variazioni in diminuzione	(12.901)	(3.096)	124,80%	(13.044)	(3.131)	(37,42)%
Valori effettivi IRES	(5.814)	(1.395)	56,24%	4.604	1.105	13,21%
Utilizzo Perdite Pregresse	0	0	0,00%	(2.245)	(539)	(6,44)%
Deduzione ACE	(352)	(84)	3,41%	(218)	(58)	(0,63)%
Totale IRES	(6.166)	(1.479)	59,65%	2.141	514	6,14%
Impatto Ires agevolato	0,00%			61,27%		
	0	0	12,00%	1.312	157	12,00%
Impatto Ires non agevolato	0,00%			38,73%		
	0	0	24,00%	829	199	24,00%
Valori effettivi IRES Agevolato	0	0	0%	2.141	356	4,26%

(*) I dati di confronto relativi al 2019 sono quelli riportati nella dichiarazione Redditi 2020 (periodo d'imposta 2019)

Imposte differite e anticipate € (3.105.966) (2019: € -)

Nella voce Fondi Rischi ed oneri, cui si fa rimando, sono state iscritte imposte differite (€ 535) a seguito degli effetti riconducibili al disavanzo di fusione per incorporazione con Sogego Srl avvenuta nel dicembre 2020. Il fondo iniziale è stato iscritto ad incremento del valore dei terreni e del fabbricato. Lo stesso è stato successivamente adeguato all'aliquota IRES del 17,10% e decrementato della quota parte di ammortamento sul fabbricato per l'anno 2020 comportando un effetto netto in conto economico pari ad € 8 mila.

La voce crediti per imposte anticipate (€ 3.114 mila), cui si fa rimando, è stata iscritta tenendo conto dei saldi dell'esercizio nonché dell'aliquota IRES del 17,10%. La voce accoglie, altresì, le imposte anticipate sul riporto a nuovo della perdita fiscale IRES.

(migliaia di Euro)

Descrizione	Esercizio 2020		
	Imponibile	Imposta	Aliquota Effettiva
			%
IMPOSTE ANTICIPATE			
Fondo per rischi ed oneri 31/12/2020	7.774	1.633	21,00%
Fondo svalutazione Crediti 31/12/2020	1.231	210	17,10%
Fondo rischi per adeguamento CNL 31/12/2020	1.033	217	21,00%
Perdita fiscale IRES 31/12/2020	6.166	1.054	17,10%
TOTALE IMPOSTE ANTICIPATE	16.204	3.114	
CREDITO IMPOSTE ANTICIPATE		3.114	
IMPATTO NETTO IMPOSTE ANTICIPATE		3.114	

Impegni, garanzie e passività potenziali non risultanti dallo stato patrimoniale

Si riporta di seguito il dettaglio degli impegni, delle garanzie e delle passività potenziali non risultanti dallo stato patrimoniale al 31 dicembre 2020.

Fideiussioni a favore di terzi € 7.814.186 (2019: € 9.011.569)

La composizione è la seguente:

Natura	Beneficiario	Importo
Finanziamento cattedre	Università di Milano	6.970
Contributi per la ricerca	Ministero Istruzione	312
Locazione laboratori di ricerca via Serio	Fabrica Immobiliare	377
Bollo Virtuale	Ministero delle Finanze	155
TOTALE		7.814



Riportiamo di seguito le informazioni richieste per l'esercizio 2020 dall'Art. 1, comma 125, della legge 4 agosto 2017, n. 124 relative agli incassi ricevuti nell'esercizio.

Ente Erogante	Causale	Data	Totale
ATS Città di Milano	Funzioni 2019	12.08.2020	495.160
		24.01.2020	392.020
	Funzioni 2020	27.02.2020	392.020
		26.03.2020	392.020
		28.04.2020	392.020
		28.05.2020	392.020
		29.06.2020	371.380
		24.07.2020	371.380
		26.08.2020	395.320
		25.09.2020	395.320
		28.10.2020	395.320
		26.11.2020	395.320
	21.12.2020	395.320	
Totale ATS Città di Milano			5.174.620
	Contributo in conto capitale	17.08.2020	63.597
		15.10.2020	349.998
		18.11.2020	13.514
	Ricerca Finalizzata	01.06.2020	211.631
		03.06.2020	196.057
		08.06.2020	422.996
		16.07.2020	37.136
		30.09.2020	108.029
		14.10.2020	382.435
		12.11.2020	119.996
		03.12.2020	58.270
	11.12.2020	223.411	
	5*1000 2018	23.07.2020	7.286.972
	5*1000 2019	02.10.2020	7.790.281
	Ricerca Corrente 2020	28.08.2020	3.170.301
18.12.2020		3.463.199	
Totale Ministero della Salute			23.897.823
Totale complessivo			29.072.443



Informazioni complementari

Per una maggiore informativa sulle variazioni intervenute nell'esercizio nella situazione patrimoniale e finanziaria, si allega il Prospetto di movimentazione del patrimonio netto.

PROSPETTO DI MOVIMENTAZIONE PATRIMONIO NETTO

	Capitale Sociale	Riserva sovrapprezzo quote	Riserva legale	Fondo Ricerca e Sviluppo	Riserva statutaria	Utile (Perdita) eser.prec.	Utile (Perdita) Esercizio	TOTALE
Saldi 31.12.2016	80.579		4.343	17.897			7.806	110.625
Destinazione risultato d'esercizio 2016			781	7.025			(7.806)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2017							5.975	5.975
Saldi 31.12.2017	80.579		5.124	24.922			5.975	116.600
Destinazione risultato d'esercizio 2017			597	5.378			(5.975)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2018							8.519	8.519
Saldi 31.12.2018	80.579		5.721	30.300			8.519	125.119
Destinazione risultato d'esercizio 2018			852	7.667			(8.519)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2019							8.367	8.367
Saldi 31.12.2019	80.579		6.573	37.967			8.367	133.486
Destinazione risultato d'esercizio 2019			837	7.530			(8.367)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2020							796	796
Saldi 31.12.2020	80.579		7.410	45.497			796	134.282