

Istituto Europeo di Oncologia S.r.l.

Bilancio d'esercizio al 31 dicembre 2025

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 2025, 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 2025, 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

Giudizi e dichiarazione ai sensi dell'art. 14, comma 2, lettera e), *e-bis*) ed *e-ter*) 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 2025, 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;
- esprimere un giudizio sulla conformità alle norme di legge della relazione sulla gestione;
- rilasciare una dichiarazione su eventuali errori significativi nella relazione sulla gestione.

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 2025.

Inoltre, a nostro giudizio, la relazione sulla gestione è redatta in conformità alle norme di legge.

Con riferimento alla dichiarazione di cui all'art. 14, comma 2, lettera *e-ter*), 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, 3 aprile 2026

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 € 4.471.204 (€ 5.371.848 nel 2024) considerato l'impatto negativo di imposte per tassazione corrente e differita per € 1.993.492 (€ 2.154.721 nel 2024), nonché ammortamenti e svalutazioni per complessivi € 18.217.303 (€ 17.646.712 nel 2024) e comprensivo del ripristino di valore per € 1.193.631 (€ 1.698.748 nel 2024) della controllata Centro Cardiologico Monzino S.p.A.

Attività societaria

L'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (IEO) è un Comprehensive Cancer Center che persegue l'eccellenza nella prevenzione, diagnosi e cura dei tumori attraverso lo sviluppo della ricerca clinico-scientifica e l'innovazione organizzativa e gestionale.

In oltre trent'anni di attività, l'Istituto ha costantemente investito nell'innovazione, intercettando nuove scoperte, tendenze e tecnologie e contribuendo allo sviluppo delle cure del futuro.

Con l'obiettivo di elevare ulteriormente la qualità dei servizi offerti e rafforzare la multidisciplinarietà che caratterizza l'approccio clinico dell'Istituto, negli ultimi anni IEO ha avviato un importante processo di ampliamento e razionalizzazione degli spazi. La domanda di servizi sanitari è infatti in costante crescita, e i nuovi obiettivi terapeutici, insieme all'aumento dei pazienti e delle prestazioni erogate, richiedono strutture sempre più moderne, funzionali e tecnologicamente avanzate.

In questa prospettiva è stato sviluppato e completato il progetto di rinnovamento complessivo con la realizzazione di un nuovo edificio, denominato IEO3, nel quale sono stati predisposti un nuovo complesso operatorio (in sostituzione del precedente blocco di IEO1), una nuova farmacia ospedaliera e diversi locali tecnici. Tutte le nuove strutture sono dotate di tecnologie all'avanguardia, pensate per sostenere

l'attività medico-chirurgica oncologica dei prossimi decenni, oltre all'umanizzazione dei percorsi. Inoltre, quattro delle nuove sale operatorie sono dedicate all'attività chirurgica robotica, offrendo anche interventi con robot *single port*, aventi un solo punto di entrata nel paziente. Questo permette una sempre minore invasività sul paziente, con ormai diffuso utilizzo in varie specialità chirurgiche dell'Istituto nel 2025 ed una maggior efficienza operativa.

Il nuovo complesso sostituisce e integra il blocco operatorio preesistente, aggiungendo tre nuove sale e spazi di supporto ulteriori alle nove sale di IEO1. Considerando anche le cinque sale operatorie già presenti in IEO2, con l'entrata in funzione di IEO3, a gennaio 2026, l'Istituto dispone complessivamente di 17 sale operatorie. Dopo il trasferimento del blocco operatorio, gli spazi di IEO1 saranno riadattati per nuovi utilizzi di area clinica.

Con il robot ION (broncoscopio robotico) si è sviluppata l'attività di pneumologia interventistica, permettendo di individuare lesioni polmonari di minime dimensioni anticipatamente rispetto al passato e, a breve, di rimuoverle con la stessa attrezzatura in chirurgia mininvasiva, fornendo quindi un rilevante supporto alla prevenzione e alla riduzione della degenza del paziente.

Nell'ottica di garantire una presa in carico completa del paziente oncologico, è stato inoltre attivato l'ambulatorio di osteoncologia, dedicato alla gestione delle patologie secondarie dell'apparato scheletrico derivanti da malattie oncologiche (metastasi) o dai trattamenti antineoplastici (ormonoterapia e chemioterapia).

Nell'ambito del piano di miglioramento dei trasporti verso le strutture di pubblica utilità, l'Azienda Trasporti Milanese (ATM) ha deciso di prolungare il percorso dei mezzi pubblici ferrotranviari per giungere fino all'Istituto, agevolando gli spostamenti di pazienti e lavoratori. Una parte del terreno, di proprietà dell'Istituto ed utilizzato come parcheggio, è stata espropriata ed una parte occupata temporaneamente, a fronte di un indennizzo pagato all'Istituto, dalla Società del Comune di Milano delegata ai lavori. Tali attività sono tuttora in corso e si prevede che proseguano fino al 2027.

Nel corso dell'esercizio l'attività clinica si è confermata sui livelli dell'esercizio precedente per il SSN mentre ha visto una crescita rilevante sui ricavi clinici solventi (+ 9,8% rispetto all'esercizio precedente). Per il sesto anno consecutivo, l'Istituto Europeo di Oncologia è il primo ospedale italiano fra le eccellenze mondiali in oncologia, come determinato dalla classifica "World's Best Specialized Hospitals 2026", in terza posizione in Europa e in undicesima posizione nel *ranking* mondiale dei migliori ospedali per l'area oncologica. Si tratta di un significativo e ormai consolidato riconoscimento internazionale per il quale merita un ringraziamento anche tutto il personale, che dedica il suo impegno e la sua professionalità alla Ricerca e all'attività Clinica a favore dei pazienti. L'iniziativa di Newsweek nasce dall'esigenza di

aiutare a orientare correttamente la popolazione in una sanità globale, con l'obiettivo di indicare quali ospedali offrono il più alto standard di cura a livello internazionale.

Con riferimento ai progetti della struttura, il Progetto Protoni prosegue nel suo sviluppo sia come numero di pazienti trattati sia come complessità con risultati clinici importanti grazie a questa tecnologia di punta, in linea con quanto pianificato. La prevista curva di apprendimento ha permesso di ridurre ulteriormente i tempi di trattamento dei pazienti in questi dodici mesi con significativi risultati economico/finanziari, che continueranno a crescere anche nel prossimo anno.

Il rafforzamento della leadership tecnologica per attrezzature ed impianti resta, insieme alla formazione continua di tutto il personale, un elemento chiave dello sviluppo dell'attività dell'Istituto per fornire le migliori e più aggiornate terapie ai pazienti della Regione, del Paese ed esteri.

I Trials Clinici per la sperimentazione di nuovi farmaci oncologici proseguono nella crescita in volume e valore come previsto, con vantaggi per i pazienti che possono avere a disposizione le terapie più innovative come ulteriore risorsa rispetto alle attuali terapie. Accordi quadro sono in discussione fra l'Istituto e grandi aziende farmaceutiche mondiali per una partnership sempre più strutturata in questo campo fondamentale per dare sempre maggiori possibilità di cura ai pazienti e per lo sviluppo scientifico e clinico oltre che sostenere finanziariamente l'attività di ricerca. La collaborazione di tutta l'Area Clinica e di Ricerca ha reso possibile un altro significativo avanzamento nella gestione complessiva di questo processo e quindi nei risultati. L'Istituto pone la più grande attenzione ed il massimo rispetto sia ai principi etici di cura e tutela del paziente sia alla riservatezza dei dati.

Proseguono gli investimenti per l'aggiornamento continuo della infrastruttura informatica a supporto della gestione di una massa di dati clinici e di Ricerca sempre più ampia e di complessa strutturazione. A questo obiettivo concorre il progresso della Clinical Data Platform - un "health Data Lake" centralizzato - che, tramite algoritmi di Intelligenza Artificiale, gestisce i dati in modo articolato ed unitario, permettendo di elaborare le migliori terapie personalizzate per i pazienti e temperando la tutela dei diritti di questi con le esigenze del progresso scientifico. È stato sviluppato e messo a disposizione dei medici IEO MATCH, un software per individuare con efficienza, in base a tutti dati clinici disponibili, pazienti con determinate caratteristiche ed arruolabili, ai quali proporre di aderire a protocolli di ricerca per nuove soluzioni cliniche alla loro patologia.

Anche nel 2025 è stato rilevante l'impegno progettuale, tecnico ed economico di rafforzamento del monitoraggio IT e di contrasto alla pirateria informatica dal punto di vista infrastrutturale e di formazione degli utenti, con l'obiettivo di tutelare in modo sempre più efficace l'attività dell'Istituto e la privacy dei pazienti. L'investimento sia finanziario e tecnologico sia di tempo, tramite formazione per i dipendenti,

prosegue anche nel senso di strutturare l'approccio dell'Istituto e dei dipendenti all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, per poterne cogliere le potenzialità pur con la necessaria disciplina.

Prosegue lo sviluppo della piattaforma Value-Based Medicine, basata sulla Clinical Data Platform, nella base tecnica e nei volumi di dati gestiti con obiettivi predittivi degli esiti, in modo da monitorare e migliorare tutta l'esperienza clinica dei pazienti, compreso il recupero post ricovero, gli eventuali sviluppi della patologia e la qualità della vita del paziente in senso più ampio.

Nell'ambito del rafforzamento delle attività di check up, già in crescita e specializzato con focus sull'area oncologica, sono iniziati i lavori di allestimento degli spazi aumentati nella sede ambulatoriale di IEO Centro, che proseguiranno nel prossimo anno.

È stato completato il significativo investimento di efficientamento energetico di *relamping*, introducendo su larga scala impianti d'illuminazione a bassissimo consumo energetico.

È consolidata l'esperienza del Bilancio di Sostenibilità, sviluppato da vari anni con revisione esterna, con l'intenzione non solo di comunicare le valutazioni di impatto sociale dell'attività svolta dall'Istituto ma anche di porsi degli obiettivi di rispetto dell'ambiente, di supporto allo sviluppo sociale e di trasparenza della "governance" della società, sempre in base ai valori etici e sociali che da sempre ne caratterizzano l'operatività. Alcuni progetti, come quello sulla mobilità dei dipendenti fra casa e Istituto e l'efficienza energetica, sono stati avviati con successo, portando il messaggio che l'Istituto sostiene questo approccio virtuoso anche sulle questioni ambientali.

L'esercizio registra un incremento dei ricavi per complessivi € 19,6 milioni, riferibile principalmente per € 9,4 milioni all'incremento dell'attività solvente (riferibile per € 5,9 milioni alle prestazioni per ricoveri e per € 3,5 milioni alle prestazioni ambulatoriali), per € 4,8 milioni a sopravvenienze attive, per € 2,7 milioni all'incremento dei ricavi per trials clinici, per € 2,6 milioni all'incremento dei contributi di ricerca, € 0,9 milioni all'incremento dell'attività SSN di cui € 2,8 milioni concernenti l'aumento 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), € 0,4 milioni relativo alle prestazioni ambulatoriali, mentre diminuiscono per € 2,3 milioni le prestazioni di ricovero, diminuiscono per € 3,5 milioni i contributi relativi a lasciti ed eredità.

L'incremento dei costi di produzione è stato complessivamente pari ad € 19,9 milioni.

Con riferimento ai dati relativi all'attività clinica 2025, i pazienti dimessi (ordinari e *day-hospital*) sono stati n. 18.571 (n. 18.259 nel 2024) per un totale di n. 45.510 giorni di degenza (n. 46.549 nel 2024).

L'attività chirurgica si è attestata a n. 15.035 interventi (n. 13.258 in anestesia generale e n. 1.777 in anestesia locale), con un incremento dello 0,6% rispetto al 2024 (n. 14.940 interventi).

L'attività robotica mini invasiva si è attestata a n. 1.846 procedure (n. 1.299 nel 2024), di cui n. 1.457 interventi di chirurgia robotica e n. 389 procedure di broncoscopia robotica. Si segnala altresì che gli interventi in regime di *Day-Surgery* e *One-Day* nel 2025 sono stati n. 7.069 – di cui n. 4.551 nello IEO Day Centre (n. 6.965 nel 2024 di cui n. 4.542 nello IEO Day Centre).

Nel corso dell'esercizio sono stati erogati n. 4.179 trattamenti di proton terapia (n. 2.953 nel 2024).

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) resi noti nel 2025 ma riferiti all'attività 2024, l'Istituto sulla maggioranza delle patologie è presente con elevati volumi di attività. Nello specifico è leader a livello nazionale come volumi per mammella; al secondo posto per: prostata, utero, ovaio; tra i primi cinque centri per polmone e cavo orale. In termini di qualità delle cure i dati comparativi presenti nel PNE e consistenti nel tasso di complicanze/mortalità, manifestano l'ottima qualità clinica dell'Istituto in tutte le patologie trattate e monitorate.

Nel quadro del miglioramento continuo della qualità, nel mese di giugno 2025 l'Istituto ha ricevuto la visita di mantenimento della certificazione ISO 9001:2015, volta alla valutazione dei principali processi di ricerca, diagnosi e cura. La visita ha confermato la competenza e l'impegno della Direzione e del personale nel mantenimento e nel miglioramento dei processi e del Sistema di Gestione per la Qualità.

Nel novembre 2025 il Programma di Senologia ha superato con esito positivo la visita di certificazione internazionale condotta dalla European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), confermando l'eccellenza della Breast Unit IEO. Sono trascorsi dieci anni dalla prima certificazione EUSOMA, un traguardo che continua a posizionare l'Istituto ai massimi livelli di qualità del settore.

Le diverse visite di certificazione e accreditamento hanno evidenziato, in generale, il forte impegno di IEO nei confronti della qualità e una diffusa adesione alla cultura della sicurezza da parte di tutto il personale.

Il miglioramento continuo è sostenuto anche da un programma annuale di internal audit, attivo dal 2002, che consente di monitorare i principali processi e valutare la conformità agli standard, alle procedure e agli obiettivi di qualità. Nel corso dell'esercizio sono stati condotti 23 audit, focalizzati sulla sicurezza del paziente, la gestione dei farmaci, la chirurgia sicura, la prevenzione e il controllo delle infezioni e il monitoraggio dei fornitori che più impattano sui processi.

Contesto di mercato

Il 2025 ha visto un aumento dell'attività clinica rispetto al 2024, pur con una riduzione rispetto all'esercizio precedente per i pazienti extraregionali in ricovero, mentre l'attività in Solvenza è incrementata del 10% rispetto al 2024 in ambito sia Ricoveri sia Ambulatoriale. L'erogazione di prestazioni ambulatoriali ai pazienti Regionali ha superato nuovamente il tetto Regionale di rimborsi anche grazie all'incremento significativo dei controlli/follow up per una patologia sempre più cronicizzante. L'Istituto, pur conscio che le prestazioni fuori tetto non vengono rimborsate anche per cifre molto rilevanti, ha sempre ritenuto che essere vicino ai pazienti oncologici in ogni caso sia parte della sua funzione sociale.

Quanto ai pazienti extraregionali, i ricavi relativi a quest'attività risentono, come negli ultimi anni, dei costi ormai stabilmente elevati per la mobilità infraregionale e di un trend di flessione che, pur in fase di consolidamento, l'Istituto sta contrastando con offerta di servizi sempre più attiva tramite telemedicina e diagnostica a distanza. Inoltre "Medici nella Tua Città" include un numero sempre rilevante di città italiane, con un incremento dei medici attivi nel programma. L'incremento dell'attività della terapia a Protoni sta aumentando l'attrattività dell'Istituto per pazienti anche a livello nazionale.

Un grande limite rispetto alla possibilità di poter adeguare l'offerta di prestazioni alla domanda crescente legata alla progressiva senescenza della popolazione ed all'aumento di cittadini affetti da patologie cronico degenerative, è rappresentato dal blocco dei budget delle strutture di diritto privato, attestato sui valori del 2011. La Regione Lombardia, tramite ATS Milano, ha posto anche nel 2025 a tutte le strutture accreditate alcuni obiettivi di riduzione delle liste d'attesa e di altre prestazioni cliniche, il tutto all'interno dei medesimi tetti di rimborso stabiliti molti anni fa. Questo ha provocato, per converso, una maggior penalizzazione degli Istituti con maggiore qualità e attrattività per i pazienti. L'Istituto continua a porre il massimo impegno per raggiungere gli obiettivi assegnati, rafforzando quanto più possibile l'attenzione ai pazienti lombardi, pur mantenendo l'eccellenza delle prestazioni fornite.

Pur con grande attenzione ai flussi finanziari, dimostrata dalla Posizione Finanziaria Netta positiva, sono stati attuati gli investimenti seguendo la crescita prevista nei piani ed il mantenimento di un livello tecnologico di assoluta eccellenza. La riduzione della liquidità disponibile, a seguito di tali investimenti, insieme al calo dei tassi d'interesse nel 2025 hanno diminuito i proventi degli investimenti finanziari dell'Istituto, concentrati su attività a basso rischio, facilmente liquidabili e a breve termine, in coerenza con il profilo degli Istituti.

La produzione scientifica è proseguita con livelli già altissimi di Impact Factor, che lo pongono fra i primi Istituti oncologici italiani, con l'effetto anche di incrementare i contributi incassati per la Ricerca Corrente rispetto all'anno precedente. L'incremento dei progetti finanziati tramite PNRR/PNC ha

anch'esso avuto un effetto positivo sull'attività di Ricerca.

Il costo dell'energia e del gas sul mercato ha visto nel 2025 un lieve rialzo rispetto al 2024, soprattutto nel primo e nel quarto trimestre, per l'instabilità geopolitica ed il maggior costo derivante dall'aumentato utilizzo di LNG anche tramite l'attivazione anche del rigassificatore di Ravenna. Questo ha portato il PUN medio (dati GME-Gestore Mercato Elettrico) da una media di € 108 EUR/MWh nel 2024 a una media di 115 EUR/MWh nel 2025, ben superiori ai valori pre pandemia. Pertanto nel 2025 l'Istituto, grazie alla copertura a termine di parte dei consumi di energia, ha riportato una sostanziale stabilità del costo complessivo di energia e gas rispetto al 2024.

A fronte di questa temporanea stabilizzazione sul mercato energetico, i costi di produzione e logistica per i fornitori sono incrementati nei rinnovi dei contratti, con rilevanti incrementi richiesti ed infine contenuti al termine delle contrattazioni, nelle quali l'alta qualità ed affidabilità cercata dall'Istituto nei fornitori ne limita necessariamente il numero e la flessibilità sui prezzi.

Il trend di flusso di personale in uscita sia verso il settore pubblico, in particolare medici e infermieri, sia verso cooperative di infermieri e tecnici a causa della significativa richiesta di personale specializzato, che viene formato presso l'Istituto con grande attenzione e qualità, è proseguito nel 2025. Sono state attuate politiche di "retention", con effetti organizzativi ed anche economici ed è proseguito anche il flusso anche in entrata di medici, infermieri e tecnici, soprattutto con personale molto qualificato, con esperienza e con grandi prospettive, con l'obiettivo di poter disporre di uno staff clinico e di Ricerca in linea con le previsioni e con le necessità operative. Questo permette di guardare con fiducia all'ulteriore incremento nella qualità delle prestazioni fornite e del loro volume, considerato anche il maggior numero di sale operatorie in IEO3.

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 *standard* di assistenza al paziente previsti dalla normativa statale e regionale vigente; dall'altro lato, a garantire l'erogazione delle prestazioni con i livelli qualitativi previsti. Oltre a questo, l'eccellenza dell'Istituto è innanzitutto l'eccellenza di medici, infermieri, tecnici e ricercatori e pertanto la qualità del personale Clinico e di Ricerca è imprescindibile per poter fornire sempre un altissimo livello di servizio al paziente, autentico obiettivo dell'attività dell'Istituto.

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 maggio 2025 l'Istituto ha sottoscritto il contratto integrativo con la ATS (in base a quanto previsto dalla D.G.R. n. XII/4342 del 12/05/2025, richiamata la D.G.R. n. XII/4264 del 30/04/2025) nel quale è stato assegnato all'Istituto Europeo di Oncologia un budget per l'anno 2025 pari ad € 53.962.535 per le attività di ricovero (€ 21.410.629 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia), di cui € 1.498.744 legati al raggiungimento di obiettivi specifici per migliorare l'offerta di ricovero e cura, un budget pari ad € 37.776.772 per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale (€ 18.467.999 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia), di cui € 2.771.558 legati al raggiungimento di obiettivi specifici per l'attività specialistica ambulatoriale, con l'aggiunta di risorse extrabudget vincolate non storicizzabili pari ad € 431.700 per prestazioni di ricovero regionali ed € 1.004.138 per prestazioni ambulatoriali regionali. Il budget per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale Protonterapia è pari ad € 1.200.000. I rimborsi sono assoggettati a regressioni tariffarie crescenti a valere fino a quota 106%, oltre tale limite non viene garantita la remunerazione delle prestazioni. Nel mese di dicembre 2025, inoltre, l'Istituto ha firmato una rimodulazione contrattuale con la ATS (in ottemperanza alla D.G.R. n. XII/4342 del 12/05/2025), nella quale sono state rimodulate per € 976.557 le quote economiche del tetto previsto per le prestazioni di attività di ricovero per i cittadini fuori regione verso il tetto previsto per i cittadini lombardi portando lo stesso ad € 22.387.186. Inoltre, si è provveduto ad incrementare di € 2.687.880 il tetto di struttura per le attività di ricovero alta complessità erogate a favore di pazienti fuori regione.

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 € 324,3 milioni, con un incremento pari ad € 19,6 milioni (6,4%) rispetto al 2024.

Il fatturato della produzione clinica si è attestato ad € 270,3 milioni (€ 257,1 milioni nel 2024), al netto di € 4,5 milioni (€ 4,1 milioni nel 2024) relativi a prestazioni per ricoveri ed ambulatoriali extra plafond non riconosciuti. Le sopravvenienze attive gestionali, in incremento rispetto allo scorso esercizio per € 4,8 milioni sono costituite da maggiori riconoscimenti di Regione Lombardia a valere sullo scorso

esercizio per funzioni ospedaliere € 0,4 milioni, da minori debiti verso il personale per € 1,5 milioni, da minori debiti verso fornitori (€ 0,4 milioni), da note credito su costi degli esercizi precedenti (€ 0,2 milioni), da maggiori ricavi derivanti da esercizi precedenti (€ 0,4 milioni), dal rilascio del fondo rischi assicurativi (€ 0,7 milioni).

L'Istituto ha stabilito di destinare, per l'esercizio 2025, il contributo 5 per mille (a valere sui fondi destinati alla "Ricerca Sanitaria") a progetti relativi all'innovazione clinica (per € 5,6 milioni), e a progetti di ricerca (nuovi bersagli molecolari per € 2,6 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 2025 la facoltà di destinare in base alla scelta del contribuente una quota pari al 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche.

L'aumento dei costi, rispetto allo scorso esercizio, pari complessivamente al 6,7% è dovuto principalmente all'incremento dei consumi per 7,0 milioni, al costo del personale per € 6,9 milioni al costo per servizi per 2,9 milioni, agli oneri diversi di gestione per 2,3 milioni e degli ammortamenti per € 1,3 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 € 1,2 milioni.

Le imposte di periodo sono negative per € 2,0 milioni e considerano gli effetti di imposte anticipate nette per € 0,3 milioni.

Gli investimenti sono stati pari ad € 34,9 milioni (di cui € 2,7 milioni a valere sulla ricerca).

La posizione finanziaria netta dell'Istituto è positiva e pari ad € 6,5 milioni (€ 21,2 milioni al 31 dicembre 2024) e considera per € 35,9 milioni il debito verso la controllata Centro Cardiologico Monzino derivante dalle operazioni di *cash pooling* con la stessa (€ 40,8 milioni al 31 dicembre 2024) e titoli di stato a breve termine per € 32,2 milioni (€ 50,0 milioni al 31 dicembre 2024).

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	2025 €/000	% ricavi totali	2024 €/000	% ricavi totali	Δ €/000	Δ % sul 2024
Ricavi clinici	270.321	83,4	257.063	84,4	13.258	5,2
Contributi di ricerca	29.713	9,2	27.084	8,9	2.629	9,7
Altri ricavi	24.286	7,5	20.529	6,7	3.757	18,3
Totale ricavi	324.320	100	304.676	100	19.644	6,4
Materiali	88.279	27,2	81.238	26,7	7.041	8,7
Prestazioni di servizi e oneri di gestione	83.896	25,9	79.905	26,2	3.991	5,0
Iva indetraibile	16.646	5,1	15.930	5,2	716	4,5
Costo del lavoro	113.398	35,0	106.468	34,9	6.930	6,5
MOL (EBITDA)	22.101	6,8	21.135	6,9	966	4,6
Ammortamenti	16.883	5,2	15.614	5,1	1.269	8,1
Risultato operativo (EBIT)	5.218	1,6	5.521	1,8	(303)	(5,5)
Proventi (oneri) finanziari netti	52	-	306	0,1	(254)	(83,0)
Ripristino valore della controllata	1.194	0,4	1.699	0,6	(505)	(29,7)
Risultato ante imposte	6.464	2,0	7.526	2,5	(1.062)	(14,1)
Imposte	(1.993)	(0,6)	(2.154)	(0,7)	161	(7,5)
Risultato d'esercizio	4.471	1,4	5.372	1,8	(901)	(16,8)

Stato Patrimoniale	2025	%	2024	%	Δ	Δ % sul 2024
Immobilizzazioni tecniche nette	145.882	99,2	130.644	102,2	15.238	11,7
Immobilizzazioni Immateriali	7.930	5,4	6.929	5,4	1.001	14,4
Immobilizzazioni finanziarie	63.697	43,3	62.496	48,9	1.201	1,9
Immobilizzazioni nette	217.509	147,9	200.069	156,4	17.440	8,7
Magazzino	13.376	9,1	12.687	9,9	689	5,4
Crediti commerciali netti	57.359	39,0	53.070	41,5	4.289	8,1
Altre attività correnti	11.751	8,0	13.299	10,4	(1.548)	(11,6)
Debiti commerciali	(69.978)	(47,6)	(71.929)	(56,2)	1.951	(2,7)
Altre passività correnti	(78.509)	(53,4)	(74.635)	(58,4)	(3.874)	5,2
Capitale circolante netto	(66.001)	(44,9)	(67.508)	(52,8)	1.507	(2,2)
Fondo T.F.R.	(4.444)	(3,0)	(4.675)	(3,7)	231	(4,9)
Capitale Investito Netto	147.064	100,0	127.886	100,0	19.178	15,0
Capitale sociale	80.579	54,8	80.579	63,0	-	-
Riserve	68.555	46,6	63.183	49,4	5.372	8,5
Risultato d'esercizio	4.471	3,0	5.372	4,2	(901)	(16,8)
Patrimonio netto	153.605	104,4	149.134	116,6	4.471	3,0
Titoli	(32.243)	(21,9)	(50.028)	(39,1)	17.785	(35,6)
Finanziamento intragruppo - <i>cashpooling</i>	35.933	24,4	40.754	31,9	(4.821)	(11,8)
(Disponibilità)	(10.231)	(7,0)	(11.974)	(9,4)	1.743	(14,6)
Debiti/(Disponibilità) finanziarie nette	(6.541)	(4,4)	(21.248)	(16,6)	14.707	(69,2)

Prospetto Fonti Impieghi	2025	2024
Debiti/(disponibilità) finanziarie iniziali	(21.248)	(25.516)
Margine operativo lordo	22.101	21.135
Investimenti netti	(33.122)	(20.966)
Variazione capitale circolante netto	(1.507)	(2.071)
Variazione netta TFR	(231)	(513)
Flusso di cassa operativo	(12.759)	(2.415)
Proventi/(Oneri) finanziari netti	52	306
Sottoscrizioni	(7)	(5)
Imposte	(1.993)	(2.154)
Flusso di cassa netto	(14.707)	(4.268)
Debiti/(disponibilità) finanziarie finali	(6.541)	(21.248)

INDICI ECONOMICI		2025	2024
	RISULTATO NETTO D'ESERCIZIO	4.471	5.372
ROE	CAPITALE NETTO MEDIO D'ESERCIZIO	151.370	146.448
		3,0%	3,7%
	REDDITO OPERATIVO (EBIT)	5.218	5.521
ROI	CAPITALE NETTO INVESTITO MEDIO DELL'ESERCIZIO	73.532	63.943
		7,1%	8,6%
	REDDITO OPERATIVO (EBIT)	5.218	5.521
ROS	RICAVI DI VENDITA	324.320	304.676
		1,6%	1,8%

INDICI STRUTTURA		2025	2024
INDICE DI STRUTTURA SECCO	PATRIMONIO NETTO	153.605	149.134
	CAPITALE FISSO	217.509	200.069
		70,6	74,5
QUOZIENTE DI DISPONIBILITA'	CAPITALE CIRCOLANTE	89.027	100.304
	PASSIVO CORRENTE	148.487	146.564
		60,0	68,4
QUOZIENTE DI TESORERIA	LIQUIDITA' IMMEDIATE+DIFFERITE	75.651	87.617
	PASSIVO CORRENTE	148.487	146.564
		50,9	59,8
ROTAZIONE DI MAGAZZINO	GIACENZA MEDIA DI MAGAZZINO	13.032	11.179
	CONSUMI	88.279	81.238
	GIORNI	54	50
ROTAZIONE DEI CREDITI	GIACENZA MEDIA DEI CREDITI	55.215	52.395
	RICAVI DI VENDITE	270.321	257.063
	GIORNI	75	74

Si forniscono di seguito alcuni dati di attività gestionali dell'anno 2025:

	2025	2024	Variaz. %
Giornate di degenza(*)	45.510	46.549	-2,23
Ricoveri (dimessi)	18.571	18.259	1,71
n. interventi	15.035	14.940	0,64
n. visite	217.244	212.191	2,38
n. esami TC	24.768	23.668	4,65
n. esami MRI	17.753	15.854	11,98
n. esami PET	6.688	6.788	-1,47
n. esami mammografici(*)	27.521	27.119	1,48
Radioterapie (**)	27.099	30.240	-10,39
Trattamenti protonterapia	4.179	2.953	41,52

(*) 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
	2025	2024	2025	2025	2025	2025
Contratti a tempo indeterminato						
Personale medico						
Donne	156	145	10,40	46,20	2,52	16,09
Uomini	123	112	12,96	49,17	-	18,65
Personale non medico						
Donne	484	488	11,94	40,05	3,74	65,01
Uomini	182	184	13,24	42,73	2,00	43,49
Personale non medico (Quadri e Dirigenti)						
Donne	63	62	15,56	51,30	-	32,28
Uomini	24	23	8,92	46,70	-	9,8
Amministrativi						
Donne	281	277	15,94	46,74	0,52	59,52
Uomini	64	62	12,97	45,92	-	63,05
Personale Amministrativo (Quadri e Dirigenti)						
Donne	16	17	17,13	51,63	-	11,97
Uomini	16	17	16,25	55,19	-	34,56
Totale personale a tempo indeterminato	1.412	1.387				
Contratti a tempo determinato						
Personale non medico						
Donne	9	6	0,71	29,78	-	31,94
Uomini	0	0		-	-	-
Personale non medico (Quadri e Dirigenti)						
Donne	13	8	0,99	32,23	-	49,73
Uomini	5	3	0,87	35,60	-	34,90
Amministrativi						
Donne	12	6	0,50	31,17	-	24,40
Uomini	1	4	0,33	24,00	-	-
Personale Amministrativo (Quadri e Dirigenti)						
Donne	-	-	-	-	-	-
Uomini	-	-	-	-	-	-
Personale medico						
Donne	18	10	0,86	32,61	-	4,67
Uomini	5	6	0,84	34,00	-	9,15
Totale personale a tempo determinato	63	43				
TOTALE DIPENDENTI	1.475	1.430				

(*) Non è considerato il personale interinale.

Si segnala che il 96,0% del personale (97,0% nel 2024) risulta impiegato con contratto a tempo indeterminato.

Attività di ricerca e sviluppo

La ricerca all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) integra ricerca meccanicistica, traslazionale e clinica, in accordo con il principio fondante dell'istituto, ovvero quello di ottenere una più rapida applicazione in ambito clinico dei risultati della ricerca, a beneficio dei pazienti.

Nel corso del 2025, in linea con la strategia istituzionale, focalizzata sulla medicina di precisione, e nel contesto di collaborazioni nazionali ed internazionali, i ricercatori del dipartimento di oncologia sperimentale e i clinici IEO hanno approfondito, attraverso lo studio della biologia dei tumori, le conoscenze finalizzate alla definizione di strumenti diagnostici e prognostici basati sull'identificazione di biomarcatori di malattia e firme molecolari; alla definizione dei meccanismi intrinseci e microambientali di tumorigenesi, per l'identificazione di nuovi target terapeutici, attraverso lo studio della (epi)genomica dei tumori e dei meccanismi cellulari di tumorigenesi, del ruolo del sistema immunitario e del microbioma intestinale nello sviluppo, la progressione del tumore e la risposta alla terapia; hanno effettuato una valutazione preclinica di nuovi potenziali regimi terapeutici - anche attraverso il riposizionamento di farmaci -, senza tralasciare lo sviluppo di strumenti clinici, sperimentali e computazionali avanzati di supporto alla ricerca.

In ambito clinico, hanno valutato nuove combinazioni terapeutiche, nei tumori solidi e in quelli ematologici, considerando anche strategie innovative come la somministrazione di terapie molecolari in maniera agnostica al tumore. Hanno condotto studi clinici volti a determinare l'efficacia di approcci immunoterapici (anche in combinazione con altri farmaci) in specifiche sottopopolazioni di pazienti, e valutato regimi radioterapici che rispettassero la qualità di vita del paziente senza rinunciare all'efficacia. Hanno valutato efficacia di approcci chirurgici all'avanguardia nel trattamento dei tumori e condotto studi di psico-oncologia volti ad una maggiore conoscenza dei fattori psicologici associati al trattamento e dei bisogni dei pazienti, così da definire l'approccio più adatto per il miglioramento della loro qualità di vita, in accordo con il principio paziente-centrico che da sempre caratterizza l'attività assistenziale in IEO. Infine, hanno condotto studi volti ad una maggiore conoscenza dell'influenza di sesso e genere nella ricerca e nella pratica clinica.

Le attività di ricerca sono dettagliate di seguito.

1. Strumenti diagnostici e prognostici - Biomarcatori e firme molecolari.
2. Definizione di meccanismi intrinseci di tumorigenesi per l'identificazione di nuovi target terapeutici.
 - 2a. Genomica
 - 2b. Epigenomica

- 2c. Meccanismi cellulari.
- 3. Fattori microambientali nel cancro: sistema immunitario e microbioma intestinale.
- 4. Nuovi approcci terapeutici – valutazione preclinica.
- 5. Strumenti computazionali, sperimentali e clinici.
- 6. Ricerca clinica.
 - 6a. Terapia sistemica – il tumore al seno.
 - 6b. Terapia sistemica – tumori ginecologici.
 - 6c. Terapia sistemica – tumore polmonare.
 - 6d. Terapia sistemica – altri tumori solidi.
 - 6e. Terapia sistemica – tumori ematologici.
 - 6f. Immunoterapia.
 - 6g. Radioterapia.
 - 6h. La chirurgia nel trattamento dei tumori.
- 7. La psico-oncologia per una maggiore attenzione ai bisogni del paziente.
- 8. Sesso e genere nella ricerca oncologica.
- 9. Altro

- 1. Strumenti diagnostici e prognostici - Biomarcatori e firme molecolari.

Nel contesto di una collaborazione con il Candiolo Cancer institute, i ricercatori IEO hanno scoperto che le proteine TBC1D -e in particolare TBC1D7- sono coinvolte nella profonda modificazione del metabolismo cellulare che correla con la prognosi delle pazienti con cancro al seno triplo-negativo (TNBC). Le cellule tumorali sono infatti dotate di una “plasticità metabolica”, ovvero la capacità di adattarsi alle elevate richieste energetiche che correlano con la tumorigenicità, riprogrammando il loro metabolismo. Le proteine TBC1D giocano un ruolo fondamentale nel regolare il passaggio di molecole attraverso la membrana cellulare e, attraverso questa regolazione, influiscono sullo stato metabolico della cellula. I ricercatori hanno scoperto che un elevato livello di espressione della proteina TBC1D7 nella cellula tumorale modifica il trasporto intracellulare della proteina GLUT1, alterando quindi la sua abbondanza a livello della membrana cellulare e sostenendo i cambiamenti del metabolismo della cellula tumorale (verso il pathway glicolitico) che caratterizzano una malattia aggressiva. Sebbene il TNBC sia nel complesso un tumore aggressivo, dal punto di vista clinico è piuttosto eterogeneo ed alcune pazienti hanno una prognosi migliore. In questo scenario, innanzi tutto, TBC1D7 rappresenta un candidato promettente per la gestione clinica delle pazienti, identificando le pazienti con una prognosi migliore che potrebbero evitare trattamenti inutilmente aggressivi. In secondo luogo, la correlazione tra TBC1D7

e il metabolismo cellulare rende questa proteina un interessante potenziale target farmacologico per interferire con le alterazioni del metabolismo cellulare che caratterizzano le cellule tumorali.

I ricercatori hanno valutato se la presenza del DNA di HPV nei fluidi corporei, come il sangue o i campioni orali, possa rappresentare un biomarcatore diagnostico non invasivo in grado di rilevare precocemente i tumori testa-collo (HNC) indotti da papillomavirus umano (HPV). L'incidenza globale dei HNC indotti da infezione da HPV è infatti in aumento e nell'80% circa delle diagnosi di tumore dell'orofaringe –un sottotipo di HNC– viene rilevata un'infezione da HPV. I HNC indotti da HPV hanno nel complesso una prognosi migliore, ma la diagnosi precoce è fondamentale ed è spesso resa difficile dall'assenza di protocolli di screening. Gli strumenti diagnostici basati sull'analisi dei fluidi corporei potrebbero rappresentare un'opzione valida, permettendo una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo attraverso un approccio non invasivo e quindi utilizzabile nel contesto di protocolli di screening. Confrontando la presenza del DNA di HPV di origine tumorale nei campioni tissutali dei pazienti (rilevato tramite metodiche standard) con i campioni di sangue e i campioni orali (raccolti tramite tamponi o risciacqui del cavo orale – “gargle”), i ricercatori hanno evidenziato l'elevata sensibilità e specificità dei gargle nel confermare l'infezione da HPV -causa del cancro- rispetto sia ai tamponi orali che ai campioni di sangue, suggerendo che i gargle potrebbero essere impiegati insieme ad altri saggi diagnostici attualmente in uso per confermare la diagnosi di HNC indotto da HPV. Inoltre, nonostante il numero limitato di casi di HNC HPV-positivi nella coorte analizzata, la procedura messa a punto, permettendo campionamento e analisi standardizzate, fornisce uno strumento non invasivo per rilevare l'infezione da HPV -nei gargle- che, se validato nel contesto di coorti di pazienti più ampie, potrebbe essere impiegato in un setting clinico-diagnostico.

Nell'ambito delle ricerche sul tumore della vescica, che sebbene nella maggioranza (75%) dei casi sia non invasivo ed abbia nel complesso una buona prognosi spesso evolve in una malattia invasiva con una cattiva prognosi, i ricercatori hanno evidenziato il ruolo della proteina NUMB come marcatore prognostico e predittivo di progressione nel tumore della vescica. Una delle difficoltà nel trattamento ottimale dei pazienti con tumore della vescica è infatti legata alla mancanza di biomarcatori, che impedisce di stimare il rischio che la malattia non invasiva diventi invasiva e quindi di distinguere i pazienti che potrebbero semplicemente sottoporsi a sorveglianza attiva da coloro che sono ad alto rischio e necessitano di un trattamento più aggressivo. Un altro aspetto critico è la scarsità di terapie mirate ed efficaci. I ricercatori IEO hanno scoperto che, nel tumore della vescica, l'assenza della proteina NUMB è associata con un elevato rischio di progressione della malattia da non invasiva ad invasiva. Inoltre, NUMB gioca un ruolo attivo nella tumorigenesi, dato che la sua assenza aumenta l'aggressività delle cellule tumorali già trasformate ed è sufficiente da sola ad indurre il tumore. Hanno definito i

meccanismi molecolari implicati e propongono NUMB –e il pathway associato RhoA-Rock-YAP– come nuovo target terapeutico per contrastare la progressione del tumore. Identificando NUMB come nuovo biomcatore di progressione/aggressività della malattia, questo studio contribuisce a migliorare l'attuale gestione clinica dei pazienti con tumore vescicale. La presenza/assenza di NUMB –così come la firma molecolare di 27 geni associata alla perdita di NUMB– potrebbe infatti essere sfruttata in un contesto clinico, insieme agli attuali parametri clinico-patologici disponibili, come marcatore per distinguere i pazienti ad alto rischio da quelli a basso rischio. Inoltre, per via del suo ruolo attivo nel processo di tumorigenesi, NUMB rappresenta non solo un biomcatore, ma anche un potenziale nuovo target farmacologico per arrestare la progressione del tumore vescicale. A questo riguardo, è interessante notare che diversi farmaci che interferiscono con i pathway associati alla perdita di NUMB sono già utilizzati in ambito clinico, come, ad esempio, Verteporfin (inibitore di YAP), impiegato nel trattamento di condizioni oftalmologiche, o fasudil (inibitore di ROCK), in sperimentazione clinica per malattie vascolari e neurodegenerative, indicando la possibilità di un rapido riposizionamento nel trattamento del tumore della vescica.

Sfruttando approcci di metagenomica per analizzare, con un'elevata risoluzione, le specie del microbioma coinvolte nel processo di trasformazione di una lesione benigna in un tumore maligno, i ricercatori hanno dimostrato che la presenza nell'intestino di specie tipiche del microbioma orale è associata con il CRC. Lo sviluppo di un tumore è infatti il risultato dell'interazione tra fattori cellulari intrinseci -come mutazioni geniche, alterazioni cromosomiche o di espressione genica- e fattori esterni alla cellula - ovvero fattori microambientali collegati all'attività del sistema immunitario. Studi recenti indicano che alcune specie del microbioma intestinale sono coinvolte nell'insorgenza e nello sviluppo del tumore del colon-retto (CRC) e la correlazione tra l'abbondanza di alcune specie microbiche intestinali e il CRC sono state sfruttate per definire delle "firme del microbioma" in grado di distinguere i pazienti con CRC dai controlli sani. I ricercatori IEO non solo hanno evidenziato come la presenza nell'intestino di specie tipiche del microbioma orale sia associata con il CRC, ma hanno anche mostrato che analizzando le specie microbiche intestinali è possibile distinguere non solo i pazienti dai soggetti sani in maniera abbastanza accurata, ma anche i diversi stadi del tumore; hanno infatti identificato, tramite analisi metagenomica di campioni fecali, delle specie/livelli di biomcatore nell'intestino dei pazienti e hanno dimostrato che strumenti di machine learning applicati a questi dati possono essere utilizzati per rilevare la malattia. Sebbene lo studio non fosse disegnato per stabilire delle associazioni causa-effetto, che potrebbero in futuro permettere nuovi approcci terapeutici, questi risultati evidenziano che il microbioma intestinale può essere sfruttato con fini predittivi, indicando che uno screening non invasivo basato

sull'analisi del microbioma intestinale potrebbe presto essere utilizzato in ambito clinico, per l'identificazione precoce dei pazienti con CRC.

Analizzando il profilo epi-proteomico di 200 campioni tissutali di pazienti con tumore al seno, i ricercatori hanno identificato delle caratteristiche epigenetiche specifiche che distinguono il sottotipo TNBC (triple-negative breast cancer) dagli altri e hanno mostrato che, tra queste, la metilazione della lisina 4 dell'istone 3 -H3K4me2- correla con la prognosi dei pazienti con tumori TNBC. Inoltre, tramite analisi multi-omiche (epigenomiche-trascrittomiche-proteomiche) e gene editing, hanno dimostrato che H3K4me2 regola l'espressione di geni associati con il sottotipo TNBC. Infine, hanno osservato che riducendo farmacologicamente i livelli di H3K4, sia in vitro che in vivo, era possibile contrastare la crescita del TNBC, suggerendo che questa modificazione epigenetica degli istoni potrebbe rappresentare anche un nuovo target terapeutico. Il tumore al seno triplo-negativo (TNBC) è un sottotipo di tumore al seno molto aggressivo e altamente eterogeneo. L'assenza di bersagli molecolari e le conoscenze limitate sugli specifici meccanismi di malattia rendono il trattamento molto difficile. Risultati precedenti di ricercatori IEO suggeriscono che le modificazioni post-traduzionali (PTM) degli istoni potrebbero rappresentare degli utili marcatori e, essendo reversibili, anche potenziali target terapeutici. I farmaci epigenetici, infatti, in grado di modificare il profilo delle PTM, sono ampiamente studiati come nuovi potenziali approcci terapeutici. La spettrometria di massa si è rivelata uno strumento estremamente potente per la caratterizzazione delle cellule tumorali e l'identificazione di biomarcatori tumorali, per la diagnosi e il monitoraggio della malattia, e potenziali target terapeutici, per interferire con il processo di tumorigenesi. Con questo lavoro, i ricercatori ne hanno sottolineato ancora una volta il potenziale, ulteriormente amplificato dalla combinazione dei dati proteomici ottenuti, riguardanti le modificazioni epigenetiche degli istoni, con altri dati omici. La caratterizzazione proteomica delle modificazioni epigenetiche degli istoni nei diversi sottotipi di tumore al seno, l'associazione con i dati clinici dei pazienti, lo studio meccanicistico e la definizione di un'associazione causale -grazie alle analisi degli effetti del gene editing- ed infine il trattamento farmacologico per interferire con i meccanismi definiti, sia in vitro che in vivo, ha permesso l'identificazione di biomarcatori prognostici e nuovi target terapeutici, evidenziando inoltre il potenziale dei farmaci epigenetici nella terapia antitumorale.

Studiando i meccanismi mitocondriali alla base della risposta delle cellule tumorali a sorafenib -l'inibitore multi-chinasico più comunemente utilizzato per il trattamento del tumore al fegato- e del manifestarsi della resistenza alla terapia, i ricercatori hanno identificato dei biomarcatori che permettono di monitorare la risposta delle cellule tumorali al trattamento con sorafenib, predicendo l'eventuale manifestarsi della resistenza alla terapia. Infatti, nonostante l'efficacia antitumorale di sorafenib nel trattamento del tumore al fegato, molto spesso le cellule tumorali sviluppano resistenza, con

conseguente progressione della malattia. Per questo è fondamentale predire l'efficacia di sorafenib e identificare precocemente l'eventuale emergere della resistenza, così da poter adattare e ottimizzare il trattamento, personalizzando le strategie terapeutiche. I loro studi hanno dimostrato che sorafenib svolge la sua azione antitumorale interferendo con la funzione mitocondriale (nello specifico, interferisce con la fosforilazione ossidativa, distruggendo l'assemblaggio della catena di trasporto degli elettroni). La perdita della funzionalità mitocondriale indotta dal trattamento con sorafenib spinge le cellule tumorali ad adattarsi, riprogrammando il loro metabolismo (verso la glicolisi). Questo, però, porta all'accumulo di sottoprodotti del metabolismo, molecole tossiche per la cellula, inducendo così la morte della cellula tumorale (per ferroptosi). Al contrario, le cellule resistenti a sorafenib sono in grado di tollerare l'accumulo di queste molecole tossiche (i sottoprodotti del metabolismo), riprogrammando il metabolismo in maniera diversa, gestendo in maniera efficiente lo stress ossidativo, modulando il metabolismo dei lipidi e permettendo di preservare l'integrità delle membrane cellulari ed evitare la morte cellulare. Tutte queste modifiche del metabolismo indotte dal trattamento con sorafenib determinano variazioni nei livelli di alcune molecole nel sangue, tra cui D-lattato e glicerolo. Queste molecole rappresentano rispettivamente dei biomarcatori di efficacia e resistenza delle cellule tumorali epatiche a sorafenib. In un'ottica di medicina di precisione, questi risultati forniscono delle conoscenze che, applicate in un contesto clinico, potrebbero permettere un approccio terapeutico personalizzato dei pazienti con tumore al fegato.

Attraverso il confronto tra la profilazione genomica del tessuto tumorale e quella del DNA tumorale circolante in 207 pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC), i ricercatori IEO hanno dimostrato la fattibilità della profilazione genomica basata su biopsia liquida, la concordanza con i risultati ottenuti dal tessuto tumorale, la maggiore capacità di ricapitolare l'eterogeneità tumorale e la possibilità di fornire informazioni clinicamente rilevanti, consentendo l'identificazione di ulteriori alterazioni genomiche "actionable" in circa la metà dei pazienti con mCRC RAS/BRAFV600E wild type. Confrontando i profili di metilazione del DNA non tumorale di campioni buccali, cervicali e di sangue di pazienti con carcinoma mammario e controlli sani, i ricercatori hanno inoltre riscontrato che, mentre nei campioni di sangue non emergono differenze statisticamente significative, i profili alterati nei campioni buccali e cervicali delle pazienti potrebbero essere sfruttati per distinguere le pazienti dai controlli, suggerendo, previa ulteriore validazione, un potenziale strumento di screening non invasivo. Nell'ambito dello studio CAPRI-2 GOIM –volto a valutare una terapia anti-EGFR guidata da biomarcatori nel carcinoma coloretale– i ricercatori hanno testato il valore predittivo della profilazione genomica integrata su tessuto (TBx) e biopsia liquida (LBx). I loro risultati hanno mostrato che, in presenza di

elevati livelli di ctDNA, la profilazione genomica completa mediante LBx predice i benefici della terapia anti-EGFR, mentre la TBx fornisce un valore informativo aggiuntivo in caso di bassi livelli di ctDNA.

Effettuando una caratterizzazione molecolare di linee cellulari gastroesofagee e xenotrapianti derivati da paziente, hanno identificato le proteine ligando di EGFR amphiregulina (AREG) ed epiregulina (EREG) come biomarcatori di sensibilità ai trattamenti anti-EGFR, risultando sovraesprese nei modelli sensibili alla terapia. Hanno inoltre osservato una correlazione tra i livelli di espressione di AREG/EREG e la sopravvivenza dei pazienti.

Mediante analisi integrata dei dati genomici di oltre 23.000 pazienti e 11 diversi tipi tumorali, hanno descritto frequenza, spettro e distribuzione delle mutazioni MMR nei tumori solidi, dimostrando un'elevata eterogeneità, differenti esiti clinici in relazione alle mutazioni e la necessità di approcci diagnostici più accurati e completi. La carenza del sistema MMR (che impedisce la corretta riparazione degli errori del DNA) è infatti frequente nel cancro e rappresenta un biomarcatore di malattia sfruttabile nella gestione clinica dei pazienti oncologici. Tuttavia, i test attuali per la rilevazione dell'MMR valutano solo i livelli di espressione delle proteine del sistema, senza considerare eventuali mutazioni.

Dato il crescente utilizzo dei test genomici in ambito clinico, per supportare le decisioni terapeutiche adiuvanti in relazione al profilo genomico del paziente, i ricercatori IEO hanno valutato il reale potere prognostico/predittivo di uno dei test più utilizzati nel carcinoma mammario – OncotypeDX – sottolineando che le evidenze cliniche a supporto della sua affidabilità in alcuni specifici sottogruppi di pazienti (sottorappresentati nei trial clinici) sono ad oggi limitate.

Focalizzandosi su tre specifici tipi di tumore, i ricercatori hanno analizzato l'interazione fra tre marcatori della disbiosi intestinale: espressione di MAdCAM1, abbondanza di Akkermansia muciniphila e punteggio TOPOSCORE, dimostrando il valore predittivo di questi fattori nei pazienti con tumore avanzato trattati con chemio-immunoterapia e il loro potenziale impiego per identificare responder e progettare interventi personalizzati sul microbiota. Inoltre, hanno profilato (prima, durante e dopo il trattamento) il microbioma orale e intestinale di pazienti con carcinoma mammario metastatico (HR+/HER2-) in trattamento con pembrolizumab ed eribulina, per valutare se i profili del microbioma possano essere utilizzati come biomarcatori predittivi di risposta. I loro risultati hanno mostrato che il trattamento combinato non induce tossicità a livello del microbiota orale e intestinale. Inoltre, hanno osservato una correlazione tra benefici clinici indotti dalla terapia e abbondanza di Bacteroides fragilis nell'intestino e di Streptococcus nel cavo orale.

Nell'ambito dello studio SOLE, i ricercatori hanno valutato il ruolo prognostico dell'indice di massa corporea (BMI) in pazienti in post-menopausa sottoposte a terapia endocrina estesa, evidenziando un effetto del BMI sulla prognosi, in relazione al tipo di trattamento endocrino adiuvante somministrato.

Inoltre, hanno evidenziato che l'indice prognostico nutrizionale (PNI), marcatore validato dello stato nutrizionale e infiammatorio calcolato sulla base di linfociti e albumina sierica, è associato all'esito clinico di pazienti europei con carcinoma gastrico. I loro risultati hanno evidenziato che un basso PNI correla con maggiore mortalità e peggior prognosi, sottolineando l'importanza di ulteriori studi volti a chiarire se il PNI possa essere utilizzato per identificare pazienti candidabili a interventi nutrizionali mirati prima della chirurgia.

Nel contesto di uno studio retrospettivo multicentrico, attraverso l'analisi di campioni metastatici e primitivi di pazienti con carcinoma mammario trattati con pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia a base di taxani, i ricercatori hanno osservato una correlazione tra il livello di TIL (tumor-infiltrating lymphocytes) e la sopravvivenza, evidenziando come i livelli elevati di TIL siano associati ad una maggiore sopravvivenza (progression-free survival e overall survival) e suggerendo il potenziale utilizzo del numero totale di TIL come biomcatore prognostico. Inoltre, esaminando il ruolo della via JNK nel carcinoma mammario triplo negativo infiammatorio (TNBC), hanno osservato che livelli elevati di JNK fosforilata (pJNK) erano associati a un microambiente tumorale più immunosoppressivo, in particolare in tumori con maggiore presenza di cellule T regolatorie (Treg) e con peggiore sopravvivenza libera da malattia (DFS). Tuttavia, nei tumori con elevato pJNK si osservava un miglioramento della DFS in risposta a trattamento con ciclofosfamide e metotrexato, suggerendo pJNK come potenziale biomcatore predittivo in ambito immunoterapico. Hanno inoltre dimostrato che elevati livelli pre-trattamento di IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) rappresentano un fattore prognostico di efficacia del tamoxifen a basse dosi (babytam) nella prevenzione della recidiva del carcinoma mammario, configurandosi come marcatore utile per la stratificazione dei pazienti.

Grazie ad una meta-analisi, i ricercatori hanno valutato i fattori che influenzano l'affidabilità di modelli basati su dati radiomici estratti da immagini MRI nella previsione della risposta alla terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario, sottolineando l'importanza di protocolli standardizzati per aumentarne la robustezza e sfruttare appieno il potenziale della radiomica.

Nel contesto di uno studio retrospettivo, hanno valutato l'impatto dell'infezione da HPV sulla prognosi di pazienti ultra-settantenni sottoposti a chirurgia, sottolineando come, anche in questa sottopopolazione, i tumori HPV-positivi mantengano una prognosi favorevole.

Analizzando una coorte di 281 pazienti, hanno dimostrato che la presenza di margini displastici dopo resezione chirurgica radicale di tumori infiltranti della laringe non influisce sulla sopravvivenza dei pazienti, suggerendo che questi pazienti potrebbero non necessitare di trattamenti post-operatori aggressivi (associati a una peggiore qualità di vita).

Analizzando retrospettivamente i dati clinici, di laboratorio e istologici di 69 pazienti con tumori neuroendocrini gastrici trattati endoscopicamente, chirurgicamente, o non trattati, in IEO in un periodo di 20 anni, hanno mostrato l'assenza di decessi correlati al tumore e una prognosi complessivamente eccellente della malattia (in particolare per i tumori di Tipo 1).

Analizzando i predittori di recidiva in pazienti con carcinoma cervicale in stadio iniziale che non avevano ricevuto terapia adiuvante dopo chirurgia radicale, hanno inoltre mostrato che la dimensione tumorale (≥ 2 cm) e il grado (3) sono fattori di rischio significativi per la recidiva, sebbene il tasso globale di recidiva nei pazienti privi di caratteristiche ad alto rischio fosse basso.

Attraverso un'analisi retrospettiva, i ricercatori hanno identificato, nei carcinoidi polmonari -ovvero tumori neuroendocrini rari con prognosi variabile- lo stadio tumorale e l'indice mitotico come predittori significativi di sopravvivenza nei casi resecati, laddove la tecnica chirurgica impiegata, l'età e il sesso non mostravano un impatto significativo.

Infine, la valutazione del rischio di eventi avversi ematologici (HAEs) in pazienti con carcinoma ovarico portatrici di mutazioni germinali patogenetiche di BRCA (gBRCA-PV) in trattamento con inibitori di PARP (PARPi) non ha evidenziato differenze significative nell'incidenza di HAEs di grado ≥ 2 tra portatrici e non portatrici, suggerendo che, diversamente dalle terapie a base di platino, lo stato gBRCA-PV non influisca sul rischio di tossicità ematologica correlata ai PARPi.

2. Definizione di meccanismi intrinseci di tumorigenesi per l'identificazione di nuovi target terapeutici.

2a. Genomica. I ricercatori IEO hanno scoperto che le mutazioni indotte da alterazioni del gene APOBEC3 promuovono la resistenza alla terapia del tumore al seno, inducendo instabilità genomica e mutazioni in specifici geni collegati alla resistenza. La terapia endocrina e la terapia molecolare (e.g. inibitori di CDK4/6, di HER2, di PI3K) sono comunemente impiegati per il trattamento del tumore al seno. La presenza di mutazioni, ad esempio nei geni NF1 o HER2, può però rendere il tumore resistente al trattamento. È quindi necessaria una comprensione approfondita dei meccanismi biomolecolari di resistenza per poter mettere a punto delle strategie terapeutiche nuove ed efficaci contro i tumori resistenti. I loro risultati mostrano APOBEC3 frequentemente mutato già nel tumore primario dei pazienti che successivamente manifestano resistenza, e una serie di altre mutazioni nei tumori metastatici (resistenti). Una volta confermato il ruolo attivo di APOBEC3 nell'indurre la resistenza alla terapia e svelato il meccanismo molecolare coinvolto, hanno valutato la possibilità di sfruttare queste conoscenze per sconfiggere la resistenza alla terapia delle cellule tumorali. Considerando che tra le alterazioni geniche indotte da APOBEC3 ci sono le mutazioni nel gene PI3K e un generale aumento del numero di mutazioni della cellula (il cosiddetto tumor mutational burden, TMB, che solitamente rende i tumori

sensibili ad immunoterapia) hanno valutato l'effetto dell'immunoterapia anti-PD1 tra i pazienti con tumore al seno e APOBEC3 mutato, confermando l'efficacia di questo trattamento nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Questi risultati quindi, da un lato, propongono APOBEC3A come un possibile biomarcatore precoce per identificare, tramite l'analisi del tumore primario, i pazienti con elevata probabilità di sviluppare resistenza alla terapia endocrina e molecolare; dall'altro, suggeriscono che APOBEC3 potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico contro la resistenza alla terapia, sottolineando ancora una volta l'importanza della caratterizzazione molecolare del tumore per poter fornire ai pazienti il trattamento più adeguato.

In collaborazione con l'università di Tel Aviv, i ricercatori hanno effettuato una caratterizzazione genomica, trascrittomico e proteomica delle cellule aneuploidi, rivelando che le cellule aneuploidi –sia non trasformate che maligne– hanno evoluto specifici meccanismi per gestire lo stress associato con l'aneuploidia. Un numero alterato di cromosomi –aneuploidia– è infatti una caratteristica comune nelle cellule tumorali, induce instabilità genomica, danno al DNA e stress cellulare. Per poter sopravvivere e proliferare, le cellule aneuploidi devono trovare il modo di gestire queste anomalie. Comprendere a livello molecolare i meccanismi attraverso cui le cellule gestiscono lo stress associato all'aneuploidia potrebbe rivelare dei punti deboli delle cellule aneuploidi tumorali potenzialmente sfruttabili a scopo terapeutico per eliminare in maniera selettiva le cellule tumorali aneuploidi. I ricercatori hanno dimostrato che, da un lato, le cellule aneuploidi attivano meccanismi per degradare l'eccesso di RNA e proteine sintetizzati, che includono l'attivazione del proteasoma; dall'altro, aumentando l'attività del pathway RAF/MEK/ERK, le cellule aneuploidi riescono ad ovviare all'elevato danno al DNA che caratterizza la condizione aneuploide, o che si verifica ad esempio durante il trattamento chemioterapico, causando chemioresistenza. L'identificazione di questi meccanismi di sopravvivenza delle cellule aneuploidi ha implicazioni terapeutiche rilevanti. Infatti, da un lato, l'aneuploidia rende queste cellule sensibili agli inibitori del pathway RAF/MEK/ERK e l'inibizione farmacologica di RAF/MEK/ERK rende a sua volta le cellule aneuploidi sensibili a farmaci che inducono danno al DNA –come i chemioterapici– suggerendo la possibilità di nuove possibili combinazioni terapeutiche. Dall'altro, la necessità di attivare i meccanismi identificati per compensare l'eccesso di RNA e proteine associato con un cromosoma di troppo e poter sopravvivere rende le cellule aneuploidi vulnerabili e l'inibizione farmacologica dei meccanismi di degradazione di RNA e proteine in eccesso uccide le cellule aneuploidi. Questi punti deboli delle cellule aneuploidi possono essere sfruttati in un contesto clinico; ad esempio, alcuni inibitori del proteasoma – come bortezomib– sono clinicamente approvati ed utilizzati per il trattamento dei pazienti. Inoltre, i risultati indicano che l'aneuploidia (in particolare, il grado di aneuploidia) potrebbe rappresentare un marcatore per identificare i pazienti che risponderanno a terapie con inibitori del proteasoma.

Nel contesto di una collaborazione con i gruppi di ricerca Ben-David e Foijer, i ricercatori IEO hanno studiato i meccanismi alla base della risposta cellulare all'inibizione del SAC (spindle assembly checkpoint), rivelando il ruolo chiave della proteina CDC20 nella sensibilità, nelle cellule normali, ma soprattutto nelle cellule aneuploidi, a questi farmaci. Assicurando la corretta segregazione dei cromosomi al momento della divisione cellulare, il checkpoint mitotico (noto appunto anche come checkpoint di assemblaggio del fuso, spindle assembly checkpoint, SAC) controlla la divisione cellulare. I farmaci che inibiscono il SAC causano quindi errori nella segregazione dei cromosomi, instabilità cromosomica, ed infine la morte cellulare. Per questo, inibitori del SAC -come ad esempio gli inibitori di MPS1- sono attualmente oggetto di studi clinici (di fase I e II) per il trattamento dei tumori solidi, da soli o in combinazione con altri farmaci. Rivelando meccanismi fondamentali di sensibilità/resistenza ad inibitori attualmente in sperimentazione clinica per il trattamento dei tumori solidi e identificando il ruolo cruciale della proteina CDC20, nelle cellule normali e in quelle aneuploidi, innanzi tutto, i ricercatori hanno esteso l'attuale conoscenza riguardo all'importanza dei checkpoint mitotici; conoscenze che potrebbero essere sfruttate per lo sviluppo di nuove terapie. L'aumento dell'espressione della proteina cdc20 potrebbe rappresentare un meccanismo di adattamento delle cellule ad una condizione di stress; un modo per sopravvivere nonostante le anomalie a livello del fuso mitotico. Eppure, pur conferendo a queste cellule un vantaggio in termini di sopravvivenza, questo meccanismo di adattamento (attraverso l'aumento dell'espressione di cdc20) rende le cellule sensibili ai farmaci che inibiscono il SAC: se le cellule riescono a sopravvivere nonostante le anomalie aumentando l'espressione di cdc20, la contemporanea inibizione del SAC determina uno stress eccessivo, che porta alla morte delle cellule. Le cellule con livelli elevati di cdc20 sono infatti sensibili al trattamento con inibitori del SAC. In assenza di cdc20, il livello di stress indotto dal trattamento è tollerabile da parte della cellula (grazie al prolungamento della mitosi) e le cellule sopravvivono al trattamento; sono cioè resistenti. Tutto ciò suggerisce che modulare l'espressione di CDC20 possa rappresentare non solo una potenziale nuova strategia terapeutica, in combinazione con inibitori del SAC, ma anche un marcatore per distinguere i pazienti sensibili al trattamento con questi inibitori, in generale e in maniera ancora più marcata nei tumori caratterizzati da un elevato livello di aneuploidia.

I ricercatori hanno anche rivelato i meccanismi alla base della tumorigenesi indotta dalla contemporanea presenza delle mutazioni di NPM1 e FLT3-ITD, che implicano uno specifico stato cellulare definito "quiescenza" –una sorta di letargo delle cellule leucemiche–, fondamentale per lo sviluppo e la progressione della leucemia. Le mutazioni del gene NPM1 sono le più frequenti nella leucemia e spesso si manifestano insieme a mutazioni nel gene FLT3. I pazienti in cui la leucemia presenta alterazioni sia a livello del gene NPM1 che FLT3 hanno una scarsa prognosi. I ricercatori hanno mostrato che l'inibizione

farmacologica dei processi cellulari coinvolti nella quiescenza (in particolare, il pathway TGFbeta) riduce la progressione della leucemia e, in vivo, aumenta la sopravvivenza dei modelli preclinici di malattia. In prospettiva clinica, questo lavoro da un lato propone il pathway TGFbeta come un possibile nuovo target farmacologico per il trattamento della leucemia indotta da mutazioni nei geni NPM1 e FLT3; dall'altro, identifica i livelli di TGFbeta come un possibile nuovo marcatore in grado di identificare i pazienti con una prognosi peggiore (ovvero i pazienti in cui, per via della presenza di entrambe le mutazioni, le cellule leucemiche acquisiscono la capacità di proliferare all'infinito). Le analisi preliminari sui dati dei pazienti suggeriscono inoltre che i livelli alterati di TGFbeta e lo stato di quiescenza delle cellule leucemiche siano una caratteristica di tutti i tipi di leucemia con cattiva prognosi, non solo quelle indotte da mutazioni NPM1 e FLT3-ITD.

2b. Epigenomica. I ricercatori IEO hanno studiato la "soglia" di vulnerabilità, ovvero "il numero e il tipo di mutazioni" che se accumulate diventano deleterie portando al collasso del network regolatorio epigenetico, ovvero l'insieme dei fattori coinvolti nella modificazione epigenetica -come la metilazione- del DNA e delle proteine associate al DNA -gli istoni-, che giocano un ruolo chiave nel regolare l'espressione genica e la cui attività coordinata fa sì che geni specifici siano espressi in un dato momento, assicurando così il funzionamento della cellula. Questa "soglia" è diversa da cellula a cellula, dipende da vari fattori e rende alcune terapie epigenetiche efficaci in alcuni contesti e non in altri. I ricercatori hanno identificato alcune mutazioni a livello del network che, portando al collasso del network, rendono le cellule tumorali altamente vulnerabili e che potrebbero quindi essere sfruttate in chiave terapeutica. Infatti, per garantire che, anche nel caso in cui l'integrità di questo network sia minacciata, la cellula sia comunque in grado di portare a termine con successo dei processi critici, differenti componenti spesso funzionano in parallelo per modulare lo stesso processo cellulare, esistono cioè diversi meccanismi di compensazione pronti a "svolgere il lavoro" nel caso in cui uno di essi smetta di funzionare. La presenza di meccanismi di compensazione rende il network resiliente, ovvero fornisce una "rete di sicurezza" per consentire alla cellula di resistere agli attacchi. Nel cancro, le mutazioni delle componenti del network epigenetico sono frequenti e l'accumulo di mutazioni può finire per compromettere anche l'integrità di un network "solido" (in cui cioè sono presenti diversi meccanismi di compensazione), generando delle vulnerabilità cellulari, ovvero esponendo dei punti deboli della cellula tumorale che potrebbero essere colpiti in chiave terapeutica. In particolare, i ricercatori hanno osservato che in presenza di alterazioni oncogeniche, come mutazioni nel gene p53 o KRAS, la cellula tumorale riesce a gestire anche la perdita di diverse componenti del network finché la proteina ARID1A è presente e funzionante, ma quando delle mutazioni rendono ARID1A inattivo, si perde l'integrità del network, la cellula tumorale non riesce più a tollerare l'anomalia in altri fattori epigenetici del network e il funzionamento e la sopravvivenza stessa

della cellula vengono gravemente compromesse. Alcuni meccanismi di compensazione sono alterati nei tumori e questo indebolisce l'integrità del network, rendendo le cellule tumorali meno resilienti. Meno in grado di compensare la perdita di funzione di alcuni geni, e quindi incapaci di portare a termine dei processi fondamentali per la sopravvivenza, le cellule tumorali diventano quindi più vulnerabili e queste debolezze possono essere sfruttate con terapie mirate. Molti regolatori epigenetici possono infatti essere inibiti con la terapia molecolare. In particolare, il gene ARID1A è frequentemente mutato nei tumori, offrendo un'opportunità di colpire in maniera specifica le cellule tumorali, risparmiando le cellule normali, non mutate, sottolineando ulteriormente la rilevanza clinica di questi risultati. Studi precedenti, che hanno coinvolto ricercatori IEO, hanno ad esempio rivelato il ruolo di ARID1A nella tumorigenesi epatica, associato al danno al DNA e all'infiammazione cronica, e la sensibilità delle cellule prive di ARID1A al trattamento con inibitori di ATR, attualmente in sviluppo clinico.

I ricercatori hanno descritto il ruolo di una specifica modificazione epigenetica -l'acetilazione della lisina 16 dell'istone 4, H4K16ac- nelle cellule umane, dimostrando che, diversamente da altre acetilazioni, non è associata al controllo dell'espressione genica, ma è piuttosto collegata alla regolazione della replicazione del DNA. Le modificazioni epigenetiche del DNA e delle proteine istoniche associate al DNA sono infatti regolate in maniera dinamica da enzimi che, attraverso l'aggiunta e la rimozione di queste modificazioni chimiche, modulano l'espressione genica e il comportamento della cellula. Dal punto di vista del meccanismo, i loro dati descrivono un modello in cui, in condizioni normali, quando H4K16ac è distribuita in maniera diffusa nel genoma, il DNA replica quando deve, seguendo un preciso programma temporale. In assenza di H4K16ac, invece, alcune regioni del DNA che normalmente sono represses da H4K16ac (ovvero un sottotipo di elementi trasponibili) si attivano in maniera anomala, e il programma di replicazione del DNA, precisamente coordinato, si perde, alterando il ciclo cellulare. E' importante sottolineare che mentre le cellule normali sono in grado di gestire i difetti indotti dalla perdita di H4K16ac, le cellule tumorali, ulteriormente stressate dall'attivazione degli oncogeni, soffrono una estrema instabilità genomica e muoiono. I farmaci epigenetici sono stati studiati in maniera approfondita come farmaci antitumorali, ed alcuni di essi hanno raggiunto la clinica. Interferendo con la modulazione dell'espressione genica, questi composti hanno mostrato efficacia antitumorale, da soli o in combinazione con altri farmaci, e si sono dimostrati nel complesso ben tollerati. Definendo il ruolo della modificazione epigenetica H4K16ac nel regolare la replicazione del DNA —che influenza a sua volta la vitalità di cellule che, per via dell'attivazione degli oncogeni, soccombono ad uno stress divenuto insopportabile— queste scoperte suggeriscono un modo di colpire in maniera specifica le cellule tumorali: bloccare l'enzima che deposita H4K16ac non influenzerebbe le cellule normali, ma amplificherebbe lo stress genomico nelle cellule tumorali, arrestando la crescita del tumore. Questa strategia potrebbe aprire la strada ad una

potenziale nuova “terapia epigenetica”, utile in diversi tipi di tumore, da poter forse utilizzare in futuro in chiave terapeutica, per esacerbare lo stress replicativo nelle cellule tumorali ed eliminare il tumore con effetti avversi minimi nei tessuti normali.

Nel contesto di una collaborazione con la Northwestern University (Chicago); i ricercatori hanno dimostrato il ruolo chiave delle proteine del complesso Polycomb –proteine fondamentali nella fisiologia cellulare, che agiscono reprimendo l'espressione di specifici geni quando necessario– nella self-renewal delle cellule staminali ematopoietiche (HSC). Tutte le cellule del sangue derivano da una sottopopolazione di cellule chiamate HSC. Queste cellule assicurano l'omeostasi del sangue (ovvero il corretto equilibrio, in ogni momento, tra le diverse componenti cellulari del sangue) nel corso della vita e giocano un ruolo fondamentale durante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Queste cellule sono infatti dotate della cosiddetta capacità di self-renewal, ovvero la capacità, una volta trapiantate in un paziente, di proliferare e differenziarsi praticamente in tutti i tipi cellulari del sangue. I meccanismi alla base della self-renewal delle HSC non sono però completamente chiari e una comprensione approfondita potrebbe permettere di interferire in maniera precisa con questi meccanismi e migliorare l'efficacia del trapianto. I ricercatori hanno dimostrato che la subunità Mel18 del complesso Polycomb inibisce la capacità di self-renewal delle HSC, mentre la sua assenza determina un aumento della self-renewal delle HSC, promuovendone la proliferazione, sia in saggi in vitro che in modelli preclinici in vivo. Le loro scoperte appaiono clinicamente rilevanti nel contesto del HSCT. Infatti, sebbene questo approccio sia ampiamente utilizzato clinicamente per il trattamento dei pazienti con leucemia, la capacità limitata, con i metodi attualmente disponibili, di espandere le HSC isolate da un donatore prima del trapianto in un ricevente costituisce una notevole difficoltà. Questo lavoro propone di approfondire la possibilità di utilizzare un approccio che sfrutta l'attività repressiva del complesso Polycomb, e in particolare della subunità Mel18, per migliorare l'espansione ex vivo delle HSC raccolte da un donatore: la rimozione –o inibizione– strettamente controllata, di Mel18 potrebbe infatti permettere di aumentare l'espansione delle HSC prima di un trapianto, facilitando così l'intero processo di manifattura collegato al HSCT e riducendo i costi associati.

Infine, I ricercatori hanno dimostrato che la proteina L1TD1 derivata da LINE1 – i cui livelli di espressione sono stati precedentemente correlati alla progressione tumorale e considerati un fattore prognostico – è indotta dall'ipometilazione del DNA; la sua ridotta espressione, attraverso la modulazione dell'espressione genica, diminuisce la vitalità cellulare, suggerendo un possibile ruolo sia nell'iniziazione sia nella progressione del cancro.

2c. Meccanismi cellulari. Al fine di identificare delle proteine marcatori/target delle cellule staminali tumorali (CSC) ovariche, utilizzando delle colture 3D di tumore ovarico, ricche di CSC, i ricercatori IEO hanno effettuato una caratterizzazione proteomica e fosfoproteomica delle CSC ovariche, identificando dei biomarcatori e dei potenziali nuovi target terapeutici che potrebbero in futuro essere impiegati nel trattamento del tumore ovarico. Una terapia efficace richiede infatti una comprensione dettagliata dei meccanismi molecolari associati con l'insorgenza e la progressione del tumore. Le CSC, la rara sottopopolazione di cellule all'interno della massa tumorale responsabile della progressione del tumore e della resistenza alla terapia, rappresentano il target ideale per eradicare completamente la malattia. Per poter essere studiate, le CSC sono generalmente isolate tramite saggi funzionali, ovvero sfruttando la loro capacità di alimentare la crescita del tumore. Eppure, avere dei biomarcatori affidabili, ovvero delle proteine che permettano di identificare queste cellule in maniera precisa tra tutte le altre cellule all'interno della massa tumorale, da un lato, fornirebbe degli strumenti utili nella ricerca oncologica, permettendone l'isolamento e l'ulteriore caratterizzazione, e, dall'altro, offrirebbe nuovi potenziali target da poter sfruttare a scopo terapeutico. Dimostrando come le CSC ovariche abbiano delle caratteristiche tipiche e uniche, che le distinguono rispetto alle altre cellule tumorali, "riassunte" in due firme molecolari di staminalità, gli autori forniscono una maggiore conoscenza della biologia delle CSC ovariche e offrono degli utili strumenti nell'ambito della ricerca, potenzialmente utilizzabili in futuro a fini terapeutici. In particolare, questo lavoro ha evidenziato come la presenza e l'attività di una specifica proteina –PDGFR– sia fondamentale per la sopravvivenza delle CSC ovariche e come, in vitro, sia possibile inibirla farmacologicamente con due farmaci ampiamente utilizzati in ambito clinico –Axitinib e Imatinib– riuscendo a bloccare la proliferazione delle CSC, proponendo un potenziale riposizionamento di questi farmaci per il trattamento del tumore ovarico.

Nel contesto di una collaborazione con l'istituto San Raffaele di Milano, i ricercatori IEO hanno dimostrato l'esistenza di tre stati (fenotipicamente) diversi delle cellule tumorali che sopravvivono alla terapia -la tolleranza, la persistenza ed infine la resistenza- e hanno mostrato che le cellule tumorali trattate con chemioterapia diventano prima tolleranti al trattamento, ovvero capaci di sopportare e sopravvivere anche a concentrazioni elevate di farmaco, e successivamente, in seguito ad un trattamento prolungato, si adattano ulteriormente, diventando persistenti. Le cellule tumorali persistenti non solo sopravvivono al trattamento, ma ad un certo punto ricominciano anche a proliferare, sebbene lentamente. Le cellule persistenti sono ancora diverse dalle cellule resistenti, perché, diversamente dalle cellule resistenti, quando si interrompe il trattamento, riacquisiscono la sensibilità alla terapia. Per quanto riguarda il meccanismo, hanno scoperto che la risposta di tolleranza farmaco-indotta coinvolge l'autofagia e l'attivazione della risposta di riparo del danno al DNA indotto dalla chemioterapia e può essere modulata

farmacologicamente, utilizzando inibitori dell'autofagia, e contribuendo in questo modo ad aumentare l'efficacia del trattamento. Lo stato di persistenza è invece caratterizzato dall'attivazione della mitofagia (meccanismo attraverso cui le cellule eliminano i mitocondri danneggiati e conservano quelli sani) e della proteina PINK1. Infatti, in pazienti con tumore del colon-retto, la firma molecolare di mitofagia, che comprende PINK1, correla con una peggiore sopravvivenza in assenza di malattia e identifica pazienti ad alto rischio di recidiva. La terapia standard per il trattamento dei tumori prevede l'utilizzo di agenti che inducono danno al DNA, come la chemioterapia. Diventando tolleranti, le cellule tumorali acquisiscono una maggiore abilità di riparare questo danno indotto dalla terapia e quindi di sopravvivere. Prevenire la manifestazione della tolleranza, attraverso terapie combinate che interferiscono con i meccanismi descritti in questo studio, utilizzando farmaci anti-autofagia, potrebbe quindi aumentare l'efficacia del trattamento chemioterapico.

I ricercatori hanno sfruttato modelli preclinici di tumore testa-COLLO (HNC), positivo (HPV+) e negativo (HPV-) all'infezione da papilloma virus umano per valutare l'efficacia dell'inibitore di PARP (PARPi) olaparib in combinazione con la chemioterapia -esacerbando lo stress associato al danno al DNA indotto da chemioterapia e non riparato- e per definire il meccanismo molecolare coinvolto. L'approccio standard per il trattamento del tumore testa-collo (HNC), indotto (HPV+) oppure no (HPV-) dall'infezione da parte del papillomavirus umano (HPV), include radioterapia, chemioterapia a base di platino e chirurgia. Questa terapia combinata può però provocare effetti collaterali anche gravi, sia acuti che cronici, sottolineando la necessità di valutare delle opzioni terapeutiche alternative. Ridurre il dosaggio della chemioterapia potrebbe essere un'opzione valida. Su questa linea, studi clinici precedenti, come lo studio di fase II OPHELIA, hanno dimostrato la sicurezza della somministrazione combinata di chemioterapia a base di platino (cisplatino) insieme all'inibitore di PARP olaparib prima della chirurgia. Gli inibitori di PARP sono dei promettenti farmaci di nuova generazione; agendo attraverso l'inibizione del sistema di riparo del DNA, che risulta nell'accumulo di DNA non riparato, rendono le cellule più sensibili ai farmaci che danneggiano il DNA, aumentando quindi l'efficacia di chemio- e radio- terapia. Gli inibitori di PARP sono infatti ampiamente utilizzati, con successo, nel trattamento del tumore ovarico caratterizzato da difetti nei sistemi di riparo del DNA. Il loro lavoro suggerisce che i due farmaci possono essere somministrati contemporaneamente in maniera sicura e raggiungendo un'efficacia paragonabile al chemioterapico somministrato da solo, ad alte dosi, con minori effetti collaterali -confermando i risultati di precedenti studi clinici che indicano la sicurezza della somministrazione combinata di olaparib e chemioterapia- e rivelano i meccanismi molecolari alla base. Pur avendo osservato una maggiore efficacia nelle cellule HPV+, la terapia di combinazione è risultata efficace anche nelle cellule HPV-, proponendo l'inclusione

degli inibitori di PARP nella chemioterapia a base di platino per un trattamento dei pazienti con HNC più efficace e più sicuro.

I ricercatori hanno rivelato una nuova vulnerabilità delle cellule del tumore al seno, dimostrando che il complesso proteico CRL7FBXW8 controlla la proliferazione delle cellule staminali tumorali attraverso la regolazione di NUMB: nello specifico, CRL7FBXW8 è coinvolto nella degradazione anomala di NUMB nel tumore al seno. La proteina NUMB è un oncosoppressore e la sua perdita di funzione è coinvolta nella trasformazione maligna in diversi tipi di tumore. Il suo ruolo è stato analizzato in dettaglio nella mammella, dove è coinvolta nella fisiologia delle cellule staminali. La perdita di NUMB –che può avvenire attraverso meccanismi differenti–, alterando la divisione delle cellule staminali (da asimmetrica a simmetrica), induce un'alterazione della proliferazione, un aspetto tipico delle cellule staminali tumorali, contribuendo quindi allo sviluppo del tumore al seno. L'inibizione dell'attività di CRL7FBXW8 è sufficiente a ripristinare i livelli normali di NUMB e quindi contrastare la crescita del tumore, proponendo CRL7FBXW8 come un potenziale nuovo target terapeutico nel tumore al seno. Lo stesso gruppo di ricerca ha precedentemente dimostrato, in studi preclinici, che interferire con i livelli di NUMB permette di bloccare la crescita del tumore. Quando però questi approcci sono stati valutati nell'ambito di studi clinici, i ricercatori si sono scontrati con un'efficacia limitata a fronte di un'elevata tossicità. I risultati di questo studio propongono una strategia diversa per interferire con l'attività di NUMB, possibilmente più precisa, che agendo su un fattore a monte, che regola i livelli di NUMB –il complesso proteico CRL7FBXW8–, potrebbe permettere di ottenere una maggiore efficacia e una minore tossicità. Una possibilità di interferire con l'attività di CRL7FBXW8 è rappresentata dal farmaco Pevonedistat, attualmente in clinical trial per il trattamento di tumori ematologici e tumori solidi. La possibilità di trattare con Pevonedistat alcuni sottotipi di tumore al seno, selezionati sulla base della presenza/assenza di NUMB come biomcatore, è un approccio che merita sicuramente studi ulteriori.

I ricercatori hanno caratterizzato le cellule quiescenti del melanoma, mostrando che la quiescenza è una caratteristica fondamentale delle cellule che sopravvivono alla terapia e metastatizzano, ma non è necessaria alla crescita del tumore. Hanno inoltre identificato una vulnerabilità delle cellule quiescenti: la proteina GNPMB, sovraespressa nelle cellule quiescenti, quando viene bloccata con anticorpi specifici, induce la morte delle cellule tumorali quiescenti, riducendo la disseminazione metastatica. Il melanoma è infatti un tumore caratterizzato da un'elevata eterogeneità intratumorale, dovuta sia ad una diversità di tipo genetico –ovvero l'esistenza di differenti sottopopolazioni di cellule tumorali con diverse mutazioni geniche– sia ad una eterogeneità trascrizionale/epigenetica –ovvero associata alla variabilità e alla dinamicità dell'espressione genica, che permette alle cellule tumorali di adattarsi a condizioni variabili nel microambiente tumorale e sostenere la progressione del tumore. Tra le varie

sottopopolazioni di cellule del melanoma, le cellule tumorali quiescenti giocano un ruolo chiave nella recidiva e nella resistenza alla terapia. Le cellule quiescenti sono cellule che proliferano lentamente, hanno una maggiore capacità di invadere i tessuti circostanti, sono in grado di resistere alla terapia, possono rimanere dormienti per lunghi periodi e “risvegliarsi” in risposta a determinati stimoli, alimentando la recidiva. Una terapia efficace deve quindi colpire sia la sottopopolazione quiescente che quella non quiescente. La proteina GNPMB non solo rappresenta un biomarcatore in grado di identificare le cellule quiescenti di melanoma, utilizzabile quindi a scopi di ricerca, per poter isolare, per studi successivi, la sottopopolazione di cellule quiescenti nel melanoma, ma può essere anche sfruttata in chiave terapeutica. Questi dati suggeriscono infatti che un approccio terapeutico che combina terapia molecolare o immunoterapia con farmaci che colpiscono la proteina GNPMB –e quindi la sottopopolazione cellulare quiescente– potrebbe eradicare completamente la malattia.

Infine, i ricercatori hanno dimostrato che l'espressione della proteina FCRL3 limita l'attivazione delle cellule T e promuove un fenotipo citotossico e, in seguito a stimolazioni ripetute del TCR, attenua i segnali di attivazione, configurandosi come un recettore immunoregolatore chiave nella modulazione delle risposte delle cellule T della memoria umana.

3. Fattori microambientali nel cancro: sistema immunitario e microbioma intestinale.

Al fine di comprendere i meccanismi attraverso cui il microbiota intestinale modula la risposta alla terapia, i ricercatori IEO hanno caratterizzato il microbioma intestinale dei pazienti con melanoma prima dell'inizio del trattamento e durante la terapia con anti-PD1 e hanno analizzato i corrispondenti campioni di sangue –per descrivere gli effetti a livello sistemico–, mostrando che un microbiota intestinale che rimane “stabile” –in termini di composizione– nel tempo durante la terapia correla con la risposta alla terapia. Infatti, sebbene la terapia con inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) abbia migliorato in maniera significativa la cura dei pazienti con melanoma, molti di loro non rispondono al trattamento. Studi precedenti hanno mostrato una diversa composizione del microbiota intestinale dei pazienti precedentemente trattati che hanno risposto al trattamento (responder) rispetto ai pazienti che non hanno risposto alla terapia (non-responder) e un ruolo modulatore del microbiota intestinale, che è stato mostrato aumentare l'efficacia della terapia in pazienti che hanno ricevuto trapianto di microbiota fecale (FMT) da responder o donatori sani, in alcuni casi determinando un effetto della terapia anche in pazienti refrattari. Inoltre, i ricercatori hanno identificato dei geni microbici –stabilmente presenti, dall'inizio fino all'uscita dei pazienti dallo studio– dotati di uno straordinario potere prognostico che, per via della loro presenza nei pazienti già prima della terapia, consentivano di distinguere i pazienti

che mostravano una risposta completa alla terapia (responder completi, CR) da coloro che non mostravano una risposta completa (non-complete responder, nonCR), in questo studio e in altre coorti di pazienti. Infine, gli autori hanno dimostrato sperimentalmente che alcuni peptidi batterici derivanti da questi geni microbici sono estremamente simili ad alcune proteine tumorali e possono essere utilizzati per potenziare la risposta ad immunoterapia. Questo lavoro, quindi, da un lato dimostra l'importanza di un'analisi longitudinale del microbioma intestinale, che infatti ha permesso di identificare delle specie del microbiota intestinale associate con la risposta alla terapia, laddove la sola analisi prima della terapia non ha fornito la solidità necessaria ai dati. Inoltre, l'analisi contemporanea di microbioma e campioni di sangue ha permesso di correlare microbioma, effetti sistemici a livello del sistema immunitario e risposta alla terapia. Dall'altro, questo studio ha identificato dei fattori (peptidi) del microbioma in grado di potenziare la risposta alla terapia, approfondendo i dettagli meccanicistici del legame microbioma/sistema immunitario, alla base dell'interazione reciproca tra i due.

I ricercatori hanno descritto la variabilità del microbioma intestinale tra gli individui, attraverso l'analisi, per mezzo di approcci di metagenomica (dei dati derivanti da 94 studi, in 42 paesi e 6 continenti, includendo 24.829 individui dalla nascita fino a 107 anni di età) e hanno delineato, con un elevato grado di risoluzione, il modo in cui le caratteristiche genetiche e le filogenetiche del microbioma intestinale variano tra le diverse aree geografiche, in relazione alle caratteristiche specifiche dell'essere umano e alla variabilità ambientale. I progressi nell'ambito delle tecnologie di sequenziamento del DNA, nella metagenomica e nelle analisi computazionali hanno infatti contribuito in maniera significativa allo studio del microbioma intestinale, in relazione allo stato di salute e alla malattia, rivelando delle associazioni con fattori come l'età, lo stile di vita, la genetica e le caratteristiche specifiche di ogni individuo. Ad oggi non abbiamo però ancora un quadro completo, che consideri la variabilità genetica dei microrganismi appartenenti alla stessa specie, soprattutto per via della necessità di analisi a più elevata risoluzione, indispensabili per definire la genetica dei membri del microbioma intestinale a livello della singola variante, e l'enorme quantità di dati richiesta per gestire questa variabilità. I loro studi hanno rivelato associazioni tra il microbioma e diverse aree geografiche, fattori antropometrici -come l'età-, il metabolismo umano e malattie come il cancro del colon-retto, il melanoma e il tumore della prostata, mostrando che le varianti di molte specie del microbioma sono molto simili tra i diversi individui dello stesso continente, ma molto diverso tra i bambini e gli adulti; alcune varianti specifiche erano inoltre più abbondanti negli individui molto anziani ed alcune erano associate con il metabolismo. Infine, hanno osservato una specifica associazione tra alcuni sottotipi genetici del microbioma intestinale e il tumore del colon-retto, indipendentemente dall'area geografica, e la prevalenza nell'intestino degli stessi sottotipi del microbioma, geneticamente simili, in due tumori differenti come il melanoma e il tumore

prostatico. Attraverso questo studio, i ricercatori hanno fornito per la prima volta un quadro, a livello globale, della variabilità genetica all'interno delle diverse specie del microbioma intestinale in relazione a fattori specifici. Studi futuri, approfondendo le correlazioni emerse da quest'analisi, potrebbero fornire gli strumenti per modulare consapevolmente il microbioma verso un profilo "sano".

4. Nuovi approcci terapeutici – valutazione preclinica.

Utilizzando i dati clinici raccolti nel contesto dello studio clinico MetBreCS -in cui i ricercatori hanno effettuato un'analisi trascrizionale dei tessuti mammari di donne (pre- e post- menopausa) sopravvissute al tumore al seno, a cui è stata somministrata metformina, i ricercatori IEO, hanno valutato se la metformina riduceva la proliferazione cellulare nel tessuto mammario sano nelle pazienti sovrappeso. Le donne sovrappeso e con diabete di tipo 2 che sopravvivono al tumore al seno sono infatti ad elevato rischio di recidiva. L'insulina, i livelli di estrogeni e l'infiammazione sono stati associati alla crescita del tumore. La correlazione tra l'insulina e la crescita del tumore ha portato ad ipotizzare che interferire con la signaling dell'insulina, utilizzando la metformina (un comune farmaco antidiabetico), potrebbe ostacolare la progressione del tumore. Nelle pazienti sovrappeso e con diabete di tipo 2 sono stati infatti osservati degli effetti antitumorali della metformina. Sulla base di questi dati, i ricercatori hanno valutato se la metformina possa essere efficace anche nel prevenire la recidiva del tumore al seno. Attraverso l'analisi del profilo di espressione genica delle pazienti prima e dopo un anno di somministrazione di metformina, e l'integrazione di questi dati con le informazioni riguardanti i livelli nel sangue di metaboliti ed ormoni steroidei, il loro obiettivo finale era l'identificazione dei pathway modulati dal trattamento con metformina. Con questo lavoro, hanno investigato, per la prima volta, attraverso l'analisi dell'espressione genica, la potenziale efficacia della metformina nel prevenire la recidiva del tumore al seno. I loro risultati suggeriscono che la metformina potrebbe influenzare i livelli di espressione di alcuni geni nel tessuto mammario che controllano la tumorigenesi, evitando così la recidiva, e modulare i livelli sistemici di alcuni metaboliti a loro volta coinvolti nella crescita tumorale.

I ricercatori hanno scoperto, in modelli preclinici di glioblastoma, una nuova via per eludere la resistenza ai farmaci delle cellule tumorali e rendere le cure più efficaci. Il glioblastoma è uno dei tumori più difficili da trattare, in parte perché contiene cellule immature responsabili dell'insorgenza e del mantenimento del tumore, altamente adattabili, le TIC, capaci di sfuggire alle terapie e provocare la ricrescita del tumore. Partendo dai risultati di una ricerca precedente, che hanno dimostrato che l'inibizione dell'enzima LSD1 (Lysine-specific demethylase 1A), tramite l'impiego del composto sperimentale DDP_38003 (LSDi1), può avere un impatto significativo sul trattamento del glioblastoma, colpendo proprio le TIC, i ricercatori IEO hanno dimostrato che non tutte le TIC di glioblastoma risultano sensibili

a LSDi: alcune riescono comunque ad adattarsi e sopravvivere. Analizzando le cause di questa immortalità, hanno osservato che le TIC che mostrano resistenza al trattamento attivano specifici processi metabolici che eludono l'azione di LSDi. Hanno quindi identificato i geni coinvolti in vie metaboliche fondamentali (come il metabolismo della glutammina, dei lipidi e la biosintesi dei nucleotidi), che potrebbero rappresentare bersagli terapeutici alternativi o complementari a LSDi. Alcuni di questi geni sono già oggetto di sperimentazioni cliniche. Questi risultati suggeriscono quindi che combinare LSDi con altri farmaci che agiscono sul metabolismo cellulare potrebbe rappresentare una strategia promettente per limitare la plasticità metabolica delle TIC e prevenire meccanismi di compensazione che permetterebbero di superare la resistenza alle terapie tradizionali. Se confermati da ulteriori studi sperimentali e clinici, questi approcci potrebbero significativamente ridurre la progressione del tumore, portando a nuovi trattamenti più mirati.

Nel contesto di una collaborazione con Italfarmaco, i ricercatori IEO, hanno mostrato, utilizzando modelli preclinici in vitro e in vivo, che ITF3756, un farmaco epigenetico che inibisce in maniera selettiva la proteina HDAC6, determina un aumento dei livelli della proteina CD40 -proteina che stimola l'attività del sistema immunitario- e riduce l'espressione di PDL1 -attraverso l'inibizione del pathway TNFalfa- nelle cellule immunitarie –i monociti-, promuovendone l'attività antitumorale ed aumentando di conseguenza l'attivazione dei linfociti T. In modelli preclinici in vivo di tumore del colon, il trattamento con questo inibitore riduce la crescita del tumore. Questo farmaco è attualmente in clinical trial per il trattamento di pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. Questi risultati propongono quindi l'inibitore di HDAC6 ITF come potenziale nuovo agente immunomodulatore, in grado di aumentare l'attività immunitaria antitumorale e quindi l'efficacia dell'immunoterapia anti-PD1, sottolineando ancora una volta il potenziale dei farmaci epigenetici nel contesto di terapie di combinazione, soprattutto somministrati insieme a farmaci immunoterapici.

Infine, modificando un noto inibitore specifico per FLT3 –attivo a concentrazione nanomolare e tossico in maniera selettiva per le cellule di leucemia mieloide acuta (AML) con mutazione di FLT3– i ricercatori hanno sintetizzato un nuovo potente inibitore attivo a concentrazione sub-nanomolare, in grado di arrestare la proliferazione cellulare in diverse linee cellulari di AML FLT3-mutanti, con un profilo di tossicità complessivamente più sicuro.

5. Strumenti computazionali, sperimentali e clinici.

Nell'ambito di una collaborazione internazionale, i ricercatori IEO hanno utilizzato un sistema di coltura tridimensionale comprendente cellule tumorali ovariche derivanti dalle pazienti e componenti del

microambiente tumorale come le cellule stromali e la matrice extracellulare, per effettuare lo screening di numerosi composti approvati da FDA. La prognosi delle pazienti con tumore ovarico è infatti strettamente legata alla presenza di metastasi, alla recidiva e alla chemioresistenza del tumore, che sono la conseguenza di specifici meccanismi intrinseci delle cellule tumorali e di fattori del microambiente tumorale. Il loro screening, e la successiva validazione in modelli preclinici in vivo, ha rivelato alcune specifiche combinazioni di farmaci -navitoclax e omipalisib; navitoclax e YM155; omipalisib e YM155- che, quando somministrate insieme a carboplatino, inibiscono la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule tumorali, così come l'adesione e la capacità di invadere i tessuti circostanti, e quindi di migrare e formare metastasi, senza alcuna tossicità sulle cellule stromali sane. Questo determina una riduzione delle metastasi e un aumento della sopravvivenza dei modelli in vivo. L'identificazione di sistemi modello adeguati che permettano di accelerare le attività sperimentali e ridurre al minimo l'utilizzo degli animali in laboratorio è un argomento molto discusso in ambito scientifico. Questo sistema in vitro include alcune componenti critiche del microambiente del tumore ovarico e potrebbe essere utilizzato in principio per lo screening di composti in diversi tipi di tumore, con costi contenuti. Utilizzando questo sistema, i ricercatori hanno identificato tre potenziali nuove combinazioni terapeutiche, sostenendo da un lato la solidità e l'affidabilità del sistema, dall'altro proponendo dei nuovi potenziali trattamenti per il tumore ovarico, in combinazione con carboplatino, in grado di eliminare sia la componente non staminale sia quella staminale, e quindi potenzialmente in grado di eradicare completamente la malattia, pur non risultando tossici per la componente sana del microambiente ed efficaci in vivo anche nel ridurre le metastasi. Sebbene siano necessari studi ulteriori prima di affermare l'effettivo impatto in ambito terapeutico di questo lavoro, i dati raccolti sono certamente promettenti.

I ricercatori hanno descritto lo sviluppo di un sistema microfluidico in vitro 3D che simula l'intestino umano: il gut-on-a-chip (letteralmente, intestino su chip). Combinando colture di cellule intestinali di origine umana, cellule dei vasi, un sistema in grado di simulare i movimenti peristaltici –fondamentali nello sviluppo e nell'omeostasi intestinale– e permettendo di esporre le cellule intestinali al microbioma e a farmaci, il sistema permette di studiare l'interazione microbioma-ospite che modula la risposta dei pazienti a inibitori dei checkpoint immunitari. Infatti, nonostante i notevoli benefici clinici dell'immunoterapia a base di inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), la risposta dei pazienti è piuttosto variabile, a causa di fattori intrinseci delle cellule tumorali e fattori microambientali, tra cui il microbioma intestinale. I modelli murini sono i sistemi preclinici in vivo più utilizzati per studiare questi meccanismi. Tuttavia, differenze fisiologiche, immunologiche, e a livello del microbioma rendono la traduzione delle scoperte e dei meccanismi dai modelli murini all'essere umano tutt'altro che immediata. Sfruttando questo sistema, i ricercatori hanno analizzato gli effetti del microbioma di pazienti con melanoma che

hanno risposto ad immunoterapia (responder) rispetto a coloro che non hanno risposto (non-responder) sulle cellule intestinali umane e i meccanismi coinvolti. Il gut-on-a-chip fornisce un sistema in vitro che permette di definire i meccanismi alla base dell'interazione microbioma-ospite, accelerare le attività sperimentali, ridurre il numero di animali utilizzati nella ricerca e ottenere risultati biologicamente rilevanti con l'uso di cellule e campioni di origine umana. Utilizzando questo sistema e campioni reali dei pazienti, i ricercatori hanno mostrato gli effetti del microbioma sulle cellule intestinali umane, ovvero i fattori dei responder e nei non-responder che modificano in maniera differente l'espressione genica a livello delle cellule intestinali, come la ridotta capacità nei non-responder di gestire lo stress cellulare, rinnovarsi e guarire, probabilmente responsabile di uno stato di infiammazione persistente. Consentendo analisi approfondite dell'interazione microbioma-ospite utilizzando i campioni dei pazienti, questo sistema può permettere di predire per ogni paziente la risposta delle cellule intestinali alla terapia e sviluppare così terapie più efficaci e sicure basate sulla modulazione del microbioma.

Nell'ambito di una collaborazione con la Scuola Normale Superiore di Pisa, i ricercatori IEO, sfruttando due database che raccolgono informazioni sulla sensibilità ai farmaci di cellule normali (PRISM) e tumorali (GDSC), hanno sviluppato uno strumento di machine learning -CellHit- in grado di predire la sensibilità ai farmaci sulla base del profilo di espressione genica (in bulk) delle cellule tumorali. Pur essendo sviluppato utilizzando i dati di linee cellulari, i ricercatori hanno sfruttato degli strumenti computazionali per poter applicare il loro modello e le informazioni ottenute ai campioni clinici, dimostrando l'efficacia di CellHit nell'estrapolare la sensibilità ai farmaci. La validazione sperimentale è risultata essere in linea con le predizioni di CellHit, confermando, in campioni clinici di glioblastoma e tumore pancreatico, la solidità del modello nel predire la risposta ai farmaci. Inoltre, l'utilizzo del modello in campioni clinici ha evidenziato la possibilità di un riposizionamento di farmaci approvati da FDA nel tumore pancreatico, tra i tumori più comuni, il più letale, per cui ad oggi non esistono farmaci efficaci. Questo studio dimostra quindi il potenziale di CellHit in ambito clinico, per predire la sensibilità di un paziente ai farmaci sulla base della somiglianza, in termini di profilo molecolare, dei suoi campioni tumorali.

I ricercatori hanno dimostrato matematicamente ed empiricamente che, per via dell'esistenza di bias, anche le reti di interazioni proteina-proteina, che non potrebbero essere descritte dalla Power Law (comunemente impiegata in alcuni strumenti computazionali), sembra che lo siano. Gli strumenti computazionali sono sempre più spesso utilizzati nella ricerca biomedica e, ad esempio, possono essere sfruttati per caratterizzare le interazioni proteina-proteina e predire il coinvolgimento di una data proteina in una malattia. Uno stato patologico può essere infatti dovuto ad alterazioni nei livelli di espressione o nella sequenza di una proteina, o ad interazioni anomale di una proteina con altre proteine.

Ad esempio, nella leucemia, le mutazioni nella proteina NPM1 inducono l'interazione anomala –assente in un contesto fisiologico– con la proteina ARF, che causa la delocalizzazione e la degradazione di NPM1, lasciando a sua volta la proteina MDM2 libera di indurre ubiquitinazione e degradazione di p53, prevenendo così la morte cellulare dipendente da p53 in risposta a segnali di stress e quindi la trasformazione maligna. Un lavoro precedente, che ha coinvolto i ricercatori IEO, ha riportato lo sviluppo di un'applicazione web –Robust-web– per identificare, all'interno di una rete di interazioni proteina-proteina, dei sottogruppi di interazioni tra proteine con specifiche caratteristiche, come ad esempio l'importanza in un dato stato patologico. Per descrivere la probabilità delle singole proteine di formare uno specifico numero di interazioni, i ricercatori generalmente utilizzano modelli matematici che si basano sulla Power Law; ovvero, una funzione matematica che descrive il grado di distribuzione della rete di proteine (in altre parole, la Power Law fitta il numero di interazioni che ogni proteina tende a formare. I ricercatori IEO hanno però mostrato che solo alcune (meno del 30%) delle reti di interazioni proteina-proteina potrebbero di fatto essere descritte dalla Power Law (cioè, solo in alcune reti di proteine la Power Law di fatto approssima in maniera accurata il grado di distribuzione). Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che le reti di interazioni proteina-proteina ottenute aggregando i dati derivanti da studi diversi sono profondamente influenzate dalle proteine più frequentemente studiate, introducendo un bias (di fatto, un errore), insieme all'elevata frequenza di errori associata con i metodi per rilevare l'interazione proteina-proteina. I ricercatori hanno dimostrato matematicamente ed empiricamente che, per via di questo bias, anche le reti che non potrebbero essere descritte dalla Power Law sembra che lo siano. Di conseguenza, le descrizioni delle reti di interazione tra proteine possono essere sbagliate: potrebbe sembrare che alcune proteine interagiscano con altre proteine quando invece non è così e, viceversa, alcune interazioni che in realtà si verificano all'interno della cellula potrebbero non essere rilevate. Dal punto di vista biologico, causando l'identificazione erranea di interazioni tra proteine, alcune proteine potrebbero risultare associate con una malattia quando invece non lo sono. Correggendo invece questo bias, le reti di proteine non possono essere più descritte dalla Power Law. Questi risultati suggeriscono cautela nell'interpretazione dei dati di interattomica. Infatti, il bias menzionato appare particolarmente rilevante nel contesto della ricerca sul cancro. L'interattoma si riferisce all'insieme delle interazioni proteina-proteina che avvengono all'interno di una cellula e rivelare queste interazioni è fondamentale per comprendere il comportamento di una cellula. Ogni proteina svolge la sua funzione non da sola all'interno di una cellula, ma come parte di una rete. L'identificazione di anomalie nelle interazioni tra proteine –cioè differenze rispetto allo stato fisiologico– può rivelare nuovi meccanismi di malattia con cui poter potenzialmente interferire farmacologicamente. Inoltre, queste scoperte indicano che il crescente utilizzo delle proprietà della Power Law per le reti biologiche potrebbe

non essere spiegato biologicamente, come è stato proposto precedentemente, dal “modello di duplicazione genica” (modello secondo cui la Power Law descrive la rete di interazioni proteina-proteina considerando che le proteine originate da una duplicazione genica potrebbero mantenere lo stesso set di interazioni con altre proteine, mentre le mutazioni potrebbero permettere nuove interazioni).

I ricercatori hanno inoltre sviluppato un algoritmo di deep learning in grado di predire lo stato mutazionale di p53 utilizzando sezioni di tessuto di carcinoma mammario colorate con ematossilina e eosina (H&E). Lo strumento ha mostrato maggiore precisione ed efficienza rispetto ai metodi attualmente disponibili, offrendo una nuova risorsa per l'oncologia di precisione e contribuendo a ridurre la variabilità intra- e inter-osservatore in ambito diagnostico. Ulteriori validazioni ne consentiranno l'integrazione nella pratica clinica.

Attraverso un'analisi in silico, i ricercatori sono riusciti a predire la proteina risultante dalla fusione striatina-ALK, proponendo un possibile meccanismo alla base della mancata risposta al lorlatinib nelle cellule portatrici di questa alterazione genica e della risposta di breve durata all'alectinib. Il carcinoma polmonare caratterizzato da fusione della proteina ALK può infatti essere trattato con inibitori mirati contro ALK, ma non è noto come il partner di fusione possa influenzare la risposta terapeutica. Il loro studio suggerisce che strumenti di intelligenza artificiale possano essere utilizzati per prevedere gli effetti delle fusioni geniche, specialmente quando coinvolgono partner rari.

Nel contesto di uno studio retrospettivo, i ricercatori hanno validato il modello ARRM (Annual Recurrence Risk Model), sviluppato dal consorzio Surveillance in Cervical Cancer, per predire il rischio annuale di recidiva nelle pazienti con carcinoma cervicale. I risultati, ottenuti su 411 pazienti, ne hanno confermato la validità nel definire sottogruppi con differenti tassi di sopravvivenza libera da malattia.

Hanno inoltre sviluppato un nuovo approccio di imaging -QUANDO- (QUAntitative ANalysis of DNA cOunterstains) per mappare i foci di danno al DNA nei nuclei di modelli in vitro di leucemia. Utilizzando QUANDO, hanno dimostrato che il danno al DNA indotto dall'attivazione di PML-RAR α si verifica in specifiche regioni genomiche (eucromatina), mentre quello indotto da altri agenti risulta più diffusamente distribuito (tra eucromatina ed eterocromatina).

Valutando la presenza di mutazioni di ESR1 –note per essere associate a resistenza alla terapia endocrina– in campioni paraffinati di carcinoma mammario metastatico mediante approcci di next-generation sequencing (NGS), hanno evidenziato il significato clinico di tali mutazioni e sottolineato il valore dell'analisi NGS su campioni paraffinati per identificare alterazioni geniche clinicamente rilevanti, da poter integrare con approcci alternativi come l'analisi del ctDNA.

Hanno ottimizzato le metodiche per il sequenziamento di RNA su aree tumorali ottenute tramite microdissezione laser (LMD-seq), definendo una procedura altamente sensibile nell'identificare popolazioni cellulari rare e geni a bassa espressione, consentendo la creazione di mappe dettagliate delle reti regolatorie nei diversi sottotipi di carcinoma pancreatico, per comprendere eterogeneità, meccanismi e regolatori tumorali.

Hanno sviluppato uno strumento computazionale -PoreMeth2- che integra la diversità epiallelica con le variazioni di frequenza di metilazione (ottenute tramite l'utilizzo di nanopore) per identificare le regioni diversamente metilate (nelle CpG). Applicato a dataset oncologici e gliali, PoreMeth2 migliora l'accuratezza nella mappatura delle alterazioni epigenomiche fortemente associate a cambiamenti trascrizionali.

Infine, hanno valutato l'efficacia della microchirurgia laser transorale (TOLMS) nel trattamento del carcinoma squamocellulare glottico in base alla regione anatomica coinvolta dal tumore, ottenendo una stratificazione più accurata dei pazienti.

6. Ricerca clinica.

6a. Terapia sistemica – il tumore al seno. Nell'ambito di una collaborazione internazionale, nel contesto dello studio clinico di fase III DESTINY-Breast06, i ricercatori hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (TDX), un anticorpo farmaco-coniugato diretto contro la proteina HER2, rispetto alla chemioterapia, in pazienti con uno specifico sottotipo di tumore al seno: positivo per il recettore degli ormoni, metastatico e con livelli molto bassi di proteina HER2. Il tumore al seno HER2 (human epidermal growth factor 2)-negativo –uno dei più comuni– è infatti piuttosto eterogeneo in termini di livelli di espressione di HER2 e, sulla base dell'espressione di HER2 (misurata tramite immunoistochimica e in situ hybridization), possono essere classificati in HER2-low e HER2-ultralow. L'attuale terapia standard per le pazienti con tumore al seno HER2-negativo metastatico prevede una terapia endocrina più inibitori di CDK4/6. Lo schema di trattamento previsto in caso di progressione della malattia non è però ben definito. I ricercatori hanno dimostrato che TDX induce dei benefici significativi sia in pazienti con tumore al seno HER2-low che in pazienti con tumore HER2-ultralow, con una sopravvivenza in assenza di malattia più lunga rispetto alle pazienti trattate con chemioterapia. TDX si è dimostrata più efficace indipendentemente dai livelli di espressione di HER2 (dato che era efficace in tutte le pazienti, sia che fossero HER2-low che HER2-ultralow, probabilmente per via della presenza di HER2 a livello della membrana cellulare, sebbene a livelli molto bassi), o un precedente trattamento con inibitori di CDK4/6, o lo specifico chemioterapico rispetto a cui è stato effettuato il confronto. Sulla base dei risultati del precedente studio clinico DESTINY-Breast04, TDX era stato già approvato per il

trattamento di pazienti con metastasi in cui la malattia era progredita nonostante la chemioterapia. Nel contesto di questo studio DESTINY-Breast06, gli autori hanno dimostrato l'efficacia di TDX anche in pazienti in stadi più precoci del percorso terapeutico, ovvero quelle pazienti che non hanno ancora ricevuto chemioterapia.

Dato che circa il 2-5% dei tumori al seno ha mutazioni nella sequenza del gene HER2, soprattutto negli stadi avanzati della malattia, nel contesto di un basket trial di fase II (SGNTUC-019, volto a valutare l'efficacia del farmaco contro HER2 tucatinib, in combinazione con trastuzumab, in tumori solidi in stadio avanzato), nell'ambito di una collaborazione internazionale, i ricercatori IEO hanno valutato sicurezza ed efficacia del trattamento combinato con Tucatinib (inibitore tirosin-chinasico molto selettivo per HER2) e trastuzumab, in pazienti con tumore al seno metastatico e mutazioni nel gene HER2. La sovraespressione della proteina HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), determinando l'iperattivazione dei processi cellulari a valle, induce infatti la proliferazione cellulare incontrollata, l'inibizione della morte cellulare e la formazione di metastasi, costituendo quindi un interessante target farmacologico e numerosi studi hanno mostrato l'efficacia clinica di farmaci che interferiscono con l'attività di HER2, nel tumore al seno, nel tumore gastrico e nel tumore del colon-retto. Sebbene siano nel complesso preliminari e necessitino quindi di dati ulteriori in coorti più ampie di pazienti o a follow-up più lunghi, i loro risultati propongono il trattamento combinato tucatinib-trastuzumab in pazienti con tumore al seno metastatico e mutazioni del gene HER2 in cui i cicli di terapia precedenti hanno fallito, offrendo così a queste pazienti un'ulteriore opzione terapeutica. Infatti, la combinazione di tucatinib e trastuzumab si è dimostrata efficace nel ridurre la dimensione del tumore e aumentare la sopravvivenza; due pazienti hanno persino mostrato una risposta completa, a sostegno dell'importanza di studi ulteriori. Infine, sebbene i risultati della ricerca volta ad identificare biomarcatori di risposta non abbiano permesso di trarre conclusioni definitive, hanno dimostrato la fattibilità del sequenziamento (tramite next-generation sequencing, NGS), sia su campioni di sangue che su sezioni di tessuto tumorale, per l'identificazione di mutazioni oncogeniche nel gene HER2, che potrebbero essere utili per distinguere le pazienti con buone probabilità di rispondere a questo tipo di trattamento.

Nel contesto di uno studio clinico di fase III, nell'ambito di una collaborazione internazionale, i ricercatori IEO hanno valutato sicurezza ed efficacia della somministrazione di immunoterapia (nivolumab) insieme alla chemioterapia (antracicline e taxani), nel setting neoadiuvante, per il trattamento delle pazienti ER+/HER2- negli stadi iniziali della malattia. Ad oggi l'approccio terapeutico standard per il trattamento delle pazienti con tumore al seno ER+/HER2-, negli stadi iniziali della malattia, prevede infatti la chemioterapia (in un contesto neoadiuvante o adiuvante) e una terapia endocrina prolungata, in alcuni casi in combinazione con la terapia molecolare. La risposta di queste pazienti al trattamento è però

molto variabile. Dato che con l'immunoterapia si sono ottenuti risultati notevoli nelle pazienti con tumore al seno triplo-negativo (TNBC) e alcune pazienti ER+/HER2- presentano –come nel TNBC– un'abbondanza di cellule immunitarie all'interno della massa tumorale, i ricercatori hanno ipotizzato che l'immunoterapia (nello specifico, nivolumab, farmaco contro la proteina PD1 espressa dalle cellule immunitarie, interferendo con il suo legame con la proteina PDL1 sulle cellule tumorali), promuovendo l'attività immunitaria antitumorale, potrebbe migliorare la risposta delle pazienti all'attuale terapia neoadiuvante standard. I loro risultati forniscono informazioni fondamentali per il trattamento di questo sottotipo di tumore al seno per il quale sono stati fatti numerosi tentativi –ad oggi con scarso successo– per poter migliorare la risposta alla terapia. L'aggiunta dell'immunoterapico nivolumab alla chemioterapia ha migliorato in maniera significativa la risposta delle pazienti. Gli effetti di questo trattamento combinato erano particolarmente evidenti nelle pazienti con tumori PDL1-positivi e in quelle con un numero più elevato di cellule immunitarie intratumorali; per queste pazienti, questo tipo di trattamento potrebbe rappresentare il nuovo approccio terapeutico standard. Sebbene i risultati non siano sufficienti a trarre delle conclusioni riguardo agli effetti sulla sopravvivenza, sulla base dei risultati di studi precedenti è altamente probabile che la maggiore risposta alla terapia correli con una maggiore sopravvivenza (event-free survival), incoraggiando fortemente studi ulteriori volti a verificare se la maggiore risposta alla terapia possa tradursi in una maggiore sopravvivenza in tutte le pazienti ER+/HER2- o solo nella popolazione PDL1-positiva.

Nell'ambito di uno studio clinico di fase III, i ricercatori hanno dimostrato che:

- i) imlunestrant (un degradatore del recettore degli estrogeni, la cui somministrazione determina un'inibizione prolungata dell'ER) in monoterapia aumenta la sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con carcinoma mammario ER-positivo, HER2-negativo e mutazione di ESR1;
- ii) la somministrazione di imlunestrant in aggiunta ad abemaciclib aumenta significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a imlunestrant da solo in pazienti con carcinoma mammario avanzato recidivante (dopo terapia con inibitori CDK4/6), indipendentemente dallo stato mutazionale di ESR1.

Nell'ambito dello studio di fase III TULIP, hanno mostrato che, nonostante la maggiore efficacia dell'anticorpo-farmaco coniugato trastuzumab duocarmazine (T-Duo), che riduce il rischio di progressione di malattia nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in stadio avanzato già trattate con terapia mirata o trastuzumab emtansine, la tollerabilità risulta compromessa da tossicità oculare, che ha portato frequentemente all'interruzione del trattamento.

Per individuare l'approccio terapeutico ottimale per le pazienti con carcinoma mammario HR+/ERBB2- trattate con terapia endocrina (ET) o chemioterapia, dopo progressione sotto ET e inibitori CDK4/6 (CDK4/6i), gli autori hanno valutato la sopravvivenza (in assenza di progressione di malattia e generale), mostrando che la chemioterapia, somministrata per via orale, può essere vantaggiosa in specifici sottogruppi di pazienti e che parametri quali la durata del trattamento con CDK4/6i e la presenza di metastasi viscerali possono guidare la scelta terapeutica.

Nel contesto di uno studio internazionale randomizzato di fase II, hanno valutato l'efficacia antitumorale di palbociclib in combinazione con terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant) in pazienti progredite dopo trattamento con palbociclib, mostrando che la combinazione non induce un miglioramento significativo della sopravvivenza in assenza di progressione della malattia rispetto alla sola terapia endocrina.

Nell'ambito di uno studio clinico real-world, hanno confrontato l'efficacia di denosumab (DMAB) rispetto all'acido zoledronico (ZA) in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- avanzato in trattamento con inibitori di CDK4/6 e terapia endocrina. In una coorte di 864 pazienti, ZA ha mostrato maggiore efficacia nella prevenzione delle metastasi ossee, senza differenze in termini di sopravvivenza.

Nell'ambito del trial prospettico DESTINY-Breast11, hanno dimostrato che trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in combinazione con paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (THP) migliora significativamente il tasso di risposta patologica completa (pCR) rispetto a doxorubicin + cyclophosphamide seguito da THP (ddAC-THP), con una minore incidenza di tossicità grave, supportandone l'adozione come regime neoadiuvante più efficace e sicuro nel trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo ad alto rischio.

Infine, attraverso una meta-analisi, i ricercatori hanno confrontato l'efficacia degli inibitori dell'aromatasi (AI) rispetto al tamoxifen (TAM) nel trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio precoce, evidenziando un'efficacia superiore degli AI in termini di sopravvivenza libera da malattia, più marcata nelle donne in pre-menopausa.

6b. Terapia sistemica – Tumori ginecologici. Nel contesto di uno studio randomizzato di fase III, i ricercatori hanno osservato che l'aggiunta di relacorilant a nab-paclitaxel migliora la sopravvivenza in assenza di progressione di malattia nelle pazienti con carcinoma ovarico platino-resistente, con dati preliminari che suggeriscono anche un aumento della sopravvivenza globale, proponendo questa combinazione come nuovo standard terapeutico.

Nell'ambito di uno studio di fase III, hanno dimostrato efficacia e sicurezza di avutometinib e defactinib nel carcinoma ovarico sieroso a basso grado, recidivante, supportandone l'adozione come nuovo standard terapeutico.

Nell'ambito di uno studio retrospettivo, i ricercatori hanno osservato che, a differenza dei trattamenti a base di platino o radioterapia, la somministrazione di inibitori di PARP come terapia di mantenimento non comporta un aumento di eventi avversi ematologici nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato portatrici di mutazione germinale patogenetica di BRCA rispetto alle non portatrici.

Nello studio clinico di fase III ENGOT-OV41/GEICO 6g-O/ANITA, hanno mostrato che la combinazione di atezolizumab con chemioterapia a base di platino, seguita da mantenimento con niraparib in pazienti con carcinoma ovarico in recidiva tardiva, non migliora significativamente né la sopravvivenza libera da progressione né il tasso di risposta obiettiva. Inoltre, i loro studi indicano che sebbene niraparib come terapia di mantenimento nel carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile non migliori significativamente la sopravvivenza globale rispetto al placebo, parametri quali intervallo libero da chemioterapia, tempo tra la prima e la seconda terapia, sopravvivenza in assenza di progressione della malattia e assenza di tossicità a lungo termine ne supportino l'utilità clinica.

Nell'ambito di uno studio di fase III, hanno riportato i risultati finali di sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma ovarico recidivante, platino-sensibile e mutazione BRCA, mostrando che la sopravvivenza globale risulta simile tra pazienti trattate con olaparib e quelle trattate con chemioterapia, sebbene olaparib aumentasse la sopravvivenza nelle pazienti già sottoposte a due linee precedenti di chemioterapia, con effetti invece negativi nelle pazienti che hanno ricevuto tre linee precedenti di trattamento. Nell'ambito dello studio ORZORA, i ricercatori hanno osservato che le pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile e mutazione somatica di BRCA1/2 possono beneficiare della terapia di mantenimento con olaparib. Nel contesto del trial clinico OPINION, hanno mostrato che l'uso di olaparib come terapia di mantenimento in pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile senza mutazione BRCA correla con una maggiore sopravvivenza globale nei tumori HRD-positivi, senza nuove tossicità. Nel contesto del trial clinico EPIK-O, i ricercatori hanno osservato che alpelisib + olaparib non migliora la sopravvivenza in assenza di progressione di malattia rispetto alla chemioterapia nel carcinoma ovarico sieroso ad alto grado platino-resistente, sottolineando che siano necessari ulteriori studi per identificare i potenziali responder.

Nell'ambito dello studio di fase III ARIEL4, hanno valutato sicurezza ed efficacia di rucaparib in pazienti con carcinoma ovarico mutato BRCA1/2 in cui la malattia è progredita durante il trattamento chemioterapico. Sebbene la sopravvivenza in assenza di progressione della malattia sia più lunga con rucaparib rispetto alla chemioterapia, la sopravvivenza globale risulta maggiore nel gruppo trattato con chemioterapia, evidenziando la necessità di definire meglio la sequenza e la scelta terapeutica ottimale (potenzialmente influenzati dalla sottopopolazione platino-resistente).

Nel contesto di uno studio retrospettivo monocentrico, hanno inoltre valutato l'efficacia della chemioterapia a base di platino in pazienti con carcinoma ovarico resistenti al platino e in cui la malattia è progredita durante il trattamento chemioterapico non a base di platino. I loro risultati suggeriscono efficacia di questa terapia in pazienti selezionate (47% di PFS a 6 mesi e 80% di controllo di malattia in una coorte di 30 pazienti).

Infine, in pazienti con carcinoma cervicale recidivante, i risultati finali del trial che ha valutato l'efficacia di cemiplimab rispetto alla chemioterapia hanno mostrato un aumento della sopravvivenza delle donne trattate con cemiplimab, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, supportandone l'utilizzo come trattamento di seconda linea e, attraverso l'analisi dei patient-reported outcomes, hanno dimostrato che il trattamento con pembrolizumab e chemioradioterapia nel carcinoma cervicale localmente avanzato ad alto rischio migliora la sopravvivenza in assenza di progressione della malattia senza compromettere la qualità di vita.

6c. Terapia sistemica – Tumore al polmone. Nel contesto del trial clinico di fase III MARIPOSA, i ricercatori IEO hanno mostrato che l'associazione amivantamab + lazertinib correla con una sopravvivenza globale a 3 anni superiore rispetto ai controlli, con una tossicità gestibile. In seguito a questi risultati, questa combinazione terapeutica è stata approvata da FDA ed EMA come trattamento di prima linea nel tumore al polmone (non-small cell lung cancer, NSCLC) EGFR-mutato.

Nell'ambito del trial clinico PERLA hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile della combinazione dostarlimab + chemioterapia rispetto a pembrolizumab + chemioterapia nel NSCLC non squamoso metastatico, confermandone l'efficacia a lungo termine.

Infine, nel contesto dello studio multicentrico, di fase III MAURIS, hanno confermato, in una coorte di pazienti simile ad una popolazione real-life, la terapia con atezolizumab + carboplatino-etoposide come trattamento efficace di prima linea per il tumore polmonare a piccole cellule (small cell lung cancer, SCLC) esteso. I risultati inoltre hanno evidenziato una correlazione tra gli eventi avversi immuno-correlati ed una minore mortalità.

6d. Terapia sistemica – altri tumori solidi. Nell'ambito di uno studio clinico prospettico di fase 1/2, i ricercatori hanno valutato sicurezza ed efficacia della somministrazione combinata dell'inibitore del pathway IDO1 (coinvolto nella tolleranza tumorale agli antigeni e quindi nell'evasione immunitaria) linrodostat mesilato insieme a nivolumab, con o senza ipilimumab, in tumori solidi ed ematologici. I loro risultati hanno dimostrato un profilo di tossicità gestibile della tripla combinazione e hanno evidenziato che i livelli della molecola immunosoppressiva chinurenina potrebbero essere utilizzati come biomarcatore dell'effettiva inibizione del pathway IDO1 da parte di linrodostat mesilato, mentre una bassa

espressione di triptofano 2,3-diossigenasi e un'elevata espressione genica di IFN- γ potrebbero rappresentare marcatori di risposta al trattamento.

Nell'ambito del trial clinico di fase 1b/2 Morpheus-Melanoma, i ricercatori hanno valutato sicurezza ed efficacia, in pazienti con melanoma in stadio avanzato, di un nuovo approccio terapeutico che consiste nella somministrazione neoadiuvante (prima della chirurgia) di anticorpi mono- e bispecifici (tobemstomig –anticorpo bi-specifico anti-PD1 e anti-LAG3–, tiragolumab –anticorpo mono-specifico anti-TIGIT–, atezolizumab –anticorpo mono-specifico anti-PDL1) da soli o in combinazione, rispetto ai pazienti di controllo, trattati con nivolumab e ipilimumab (anticorpi monospecifici anti-PD1). I loro risultati hanno evidenziato che, tra tutte le combinazioni terapeutiche valutate, Tobemstomig da solo, somministrato in un contesto neoadiuvante, induce i risultati migliori, combinando una buona efficacia con un buon profilo di tossicità.

Inoltre, analizzando 1.313 pazienti in diversi centri, hanno osservato che l'esito clinico dei pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo trattati con BCG (in ambito adiuvante) è negativamente influenzato dal fumo, suggerendo di considerare la storia tabagica nella scelta terapeutica e di offrire ai pazienti un counseling per sostenerli ed invitarli a smettere di fumare.

6e. Terapia sistemica – Tumori ematologici. I ricercatori IEO hanno valutato l'efficacia di rituximab come trattamento di prima linea in pazienti con linfoma follicolare (FL) e hanno analizzato in dettaglio i fattori del microambiente immunitario che influenzano l'efficacia del trattamento. Infatti, nonostante i miglioramenti in termini di sopravvivenza di questi pazienti, ottenuti grazie ai progressi in ambito medico, questa malattia rimane ancora cronica e incurabile. Sebbene studi clinici abbiano dimostrato sicurezza ed efficacia del trattamento di induzione con l'immunoterapico Rituximab –anticorpo anti-cd20– quando somministrato da solo, seguito da terapia di consolidamento, con una significativa percentuale di pazienti in cui, nel a lungo termine, si è osservato un buon controllo della malattia, l'efficacia di rituximab risulta maggiore se somministrato insieme a chemioterapia, con una sopravvivenza in assenza di progressione della malattia migliore rispetto al rituximab da solo. Nel contesto di uno studio retrospettivo, gli autori hanno identificato una firma genica immunitaria associata con la risposta a lungo termine del paziente a questo tipo di trattamento in assenza di chemioterapia. Inoltre, la firma genica identificata, aiutando a distinguere i pazienti che con buone probabilità di rispondere alla terapia (permettendo quindi di somministrarla solo a quei pazienti), potrebbe permettere di evitare l'elevata tossicità associata con il trattamento chemioterapico, senza il rischio di influenzare in maniera negativa la sopravvivenza del paziente. Quindi, nonostante il numero limitato di pazienti inclusi in quest'analisi, questo è il primo studio che identifica un biomcatore/firma genica in grado di

predire i benefici di un trattamento immunoterapico (rituximab somministrato da solo), privo di chemioterapia, in pazienti con FL.

Infine, nel contesto di uno studio retrospettivo multicentrico, hanno valutato efficacia e sicurezza della terapia a base di venetoclax in pazienti con leucemia linfatica cronica di età superiore agli 80 anni, mostrando un profilo comparabile a quello di pazienti più giovani, e hanno dimostrato che l'aggiunta di globulina antitimocitaria (ATG) alla ciclofosfamide, somministrata in seguito al trapianto aploidentico di cellule staminali ematopoietiche, riduce la graft-versus-host disease cronica, pur essendo associata a minore sopravvivenza globale e libera da recidiva, evidenziando un delicato bilancio rischio-beneficio.

6f. Immunoterapia. Nel contesto dello studio clinico internazionale di fase III AtTEnd i ricercatori IEO hanno mostrato efficacia e sicurezza della terapia combinata con immunoterapia anti-PDL1 (ovvero, l'inibitore del checkpoint immunitario atezolizumab) e chemioterapia (carboplatin/paclitaxel) per il trattamento del tumore endometriale avanzato/recidivo. Studi preclinici suggeriscono infatti che la somministrazione combinata di immunoterapia e chemioterapia potrebbe offrire un approccio sinergico nel trattamento del tumore dell'endometrio. Inoltre, studi clinici hanno mostrato l'efficacia del trattamento combinato con immunoterapia anti-PDL1 e chemioterapia nel tumore della cervice, nel tumore al seno triplo negativo e nel tumore polmonare. Tuttavia, ad oggi i dati disponibili riguardo alla potenziale efficacia di questa terapia combinata nel tumore dell'endometrio sono limitati e in questo tumore il trattamento standard di prima linea è rappresentato dalla chemioterapia (carboplatin–paclitaxel), con una sopravvivenza delle pazienti di circa tre mesi. E' interessante sottolineare che questa terapia di combinazione ha mostrato un'efficacia significativa nei pazienti con difetti nel sistema di riparo del DNA danneggiato (mismatch repair, MMR). Questo approccio terapeutico ha migliorato in maniera significativa progression-free survival e overall survival, proponendosi come nuovo standard di cura in questi pazienti.

Nel contesto di una collaborazione nazionale tra 40 diversi centri oncologici in Italia, il clinical trial multicentrico ROME ha valutato efficacia e sicurezza, rispetto alla terapia standard, di un approccio di terapia molecolare somministrato in maniera “agnostica al tumore”. Nella terapia agnostica al tumore i pazienti sono trattati con un dato farmaco sulla base della particolare mutazione che causa il tumore, indipendentemente dal tessuto di origine o la posizione nel corpo. Il primo esempio di farmaco approvato per uso agnostico è l'immunoterapico pembrolizumab (un anticorpo anti-PD1), approvato nel 2017 per il trattamento di tumori solidi caratterizzati da un alto numero di mutazioni (tumor mutational burden, TMB) o con grado elevato di instabilità dei microsatelliti (MSI-H). Da allora fino a giugno 2024, nove farmaci sono stati approvati per uso agnostico. I risultati di questo studio hanno mostrato, in pazienti con tumori solidi, metastatici, già precedentemente trattati con altri farmaci, la maggiore efficacia,

rispetto alla terapia standard, di un approccio terapeutico personalizzato agnostico al tumore, guidato dalla caratterizzazione genomica del tumore, e supportato dalla discussione multidisciplinare dei casi clinici all'interno dei Molecular Tumor Board (MTB). Alcuni pazienti trattati con terapia molecolare hanno ottenuto una risposta completa. Inoltre, sebbene la somministrazione dei trattamenti personalizzati nelle fasi iniziali della malattia potrebbe massimizzarne l'efficacia clinica, il trial ha mostrato dei benefici notevoli per i pazienti nonostante le criticità ancora esistenti, di tipo tecnico (come la caratterizzazione molecolare del tumore, a volte resa difficoltosa dalla qualità non sufficiente dei campioni biotici, o dallo scarso rilascio nel sangue di DNA tumorale circolante da parte delle cellule tumorali, o dai tempi necessari per la caratterizzazione genomica) e di tipo clinico (come l'eterogeneità della popolazione di pazienti reclutata, i rigidi criteri di inclusione –soprattutto per i tumori più comuni, per cui potrebbero essere disponibili delle altre opzioni terapeutiche efficaci–, o l'effettiva disponibilità di farmaci specifici per la determinata mutazione identificata). I risultati hanno anche sottolineato il contributo chiave dei MTB che, permettendo la discussione dei casi clinici, garantiscono la scelta della strategia terapeutica più adatta –soprattutto nei casi in cui sono presenti più mutazioni e quindi più opzioni terapeutiche– a seconda delle caratteristiche molecolari uniche del paziente e della sua storia clinica, insieme ad una gestione personalizzata dell'eventuale tossicità, tenendo in considerazione le evidenze scientifiche disponibili riguardo ad efficacia e sicurezza del trattamento.

Nell'ambito di uno studio di fase II, hanno mostrato che la co-somministrazione del vaccino HPV peltopimut-S con cemiplimab in pazienti con carcinoma cervicale HPV-positivo in cui la malattia è progredita dopo chemioterapia non ha mostrato benefici aggiuntivi, suggerendo tuttavia la possibilità di una maggiore efficacia nelle pazienti con elevata espressione di PD-L1.

Tramite una meta-analisi, hanno dimostrato che la resezione chirurgica dopo chemio-immunoterapia neoadiuvante nel tumore al polmone (non-small cell lung cancer, NSCLC) in stadio avanzato è fattibile e sicura, associata ad una risposta patologica favorevole e compatibile con approcci mini-invasivi, sebbene siano necessari dati a lungo termine su disease-free survival e overall survival.

6g. Radioterapia. Nel contesto dello studio clinico randomizzato di fase II RADIOSA, i ricercatori IEO hanno valutato l'efficacia della somministrazione sistemica della terapia basata su deprivazione degli androgeni (ADT) per un breve periodo (6 mesi) in combinazione con radioterapia stereotassica (SBRT), diretta in maniera specifica alle metastasi, rispetto a SBRT soltanto, in pazienti con tumore prostatico (sensibile agli ormoni) e metastasi. Studi precedenti hanno valutato l'efficacia di SBRT per il trattamento delle lesioni metastatiche o il potenziale di una somministrazione combinata di SBRT e ADT in pazienti con tumore prostatico metastatico e le evidenze scientifiche supportano l'utilizzo di SBRT in questi

pazienti, permettendo di ritardare la somministrazione di ADT che, pur determinando benefici clinici, determina spesso un peggioramento della qualità di vita. Eppure, fino ad oggi non era mai stata effettuata un'analisi ad hoc per valutare in maniera specifica gli effetti di una breve somministrazione di ADT in combinazione con SBRT. I risultati dello studio RADIOSA hanno dimostrato la maggior efficacia di questo approccio rispetto al trattamento con SBRT soltanto. Inoltre, anche confrontando i loro risultati con studi precedenti, la terapia di combinazione è apparsa più efficace rispetto alla somministrazione di ADT soltanto. Infatti, sebbene i ricercatori avessero inizialmente pianificato di arruolare un numero più elevato di pazienti, i notevoli benefici del trattamento combinato osservati nel corso dello studio li hanno portati ad interrompere l'arruolamento, non ritenendo etico continuare a trattare i pazienti del gruppo di controllo solo con SBRT quando la terapia di combinazione appariva più efficace. Il trattamento dei pazienti è sempre un equilibrio sottile tra benefici, tossicità e possibile peggioramento della qualità di vita, tra sovratrattamento e sottotrattamento. Questi risultati indicano che SBRT in combinazione con una breve somministrazione di ADT potrebbe rappresentare per questi pazienti un'opzione terapeutica ottimizzata, a metà strada tra intensificazione e de-intensificazione del trattamento. Una selezione dei pazienti sulla base di specifici biomarcatori potrebbe inoltre permettere di personalizzare il trattamento e definire la migliore opzione terapeutica (SBRT e ADT rispetto a SBRT soltanto) in sottogruppi di pazienti accuratamente selezionati.

Nel contesto di una collaborazione internazionale, i ricercatori IEO hanno mostrato come il microbiota intestinale sia in grado di aumentare l'efficacia del trattamento combinato con dosi basse di radiazione, dirette in maniera specifica alla regione addominale (intestinal low-dose irradiation, ILDR), e immunoterapia (con inibitori dei checkpoint immunitari -ICI- anti-PD1). In particolare, la somministrazione delle specie microbiche appartenenti alla famiglia Christensenellaceae (nello specifico, *C. minuta*) è sufficiente ad aumentare l'efficacia della terapia. Hanno inoltre descritto i meccanismi biomolecolari alla base degli effetti antitumorali, modulati dal microbiota intestinale, del trattamento combinato con ILDR e ICI: il trattamento influenza la presenza all'interno della massa tumorale e l'attività delle cellule immunitarie (le cellule dendritiche) che, insieme alle variazioni nei livelli di metaboliti nel sangue regolati dal microbiota in seguito al trattamento, promuove l'attività immunitaria antitumorale dei linfociti T. Questo lavoro quindi dimostra innanzitutto la possibilità di aumentare l'efficacia del trattamento di combinazione ILDR e immunoterapia attraverso la modulazione del microbiota intestinale, identificando inoltre le specifiche specie del microbiota intestinale coinvolte. Inoltre, questi risultati evidenziano il ruolo del metabolismo in questo scenario, svelando i cambiamenti indotti dal microbiota a livello del metabolismo sistemico, che influenzano l'attività del sistema immunitario. In prospettiva traslazionale, queste scoperte potrebbero in futuro essere utilizzate per selezionare i pazienti che molto probabilmente

risponderanno a questo trattamento (ovvero i pazienti con abbondanza di *C. minuta* nel microbiota intestinale) e per migliorare l'efficacia del trattamento combinato tramite la modulazione del microbiota intestinale (ovvero attraverso la somministrazione di *C. minuta*).

Analizzando oltre 250.000 pazienti con carcinoma prostatico, i ricercatori hanno valutato l'incidenza di tumori secondari della vescica e del retto dopo radioterapia a fasci esterni (EBRT). I loro risultati hanno mostrato un'associazione tra EBRT e un rischio a lungo termine più elevato di entrambe le neoplasie rispetto alla prostatectomia radicale. Sebbene le moderne tecniche radioterapiche abbiano ridotto i casi di carcinoma rettale, il rischio di carcinoma vescicale è rimasto invariato e né l'età né il gruppo di rischio (secondo D'Amico) hanno influenzato significativamente tali esiti, sottolineando l'importanza di un monitoraggio continuo per le neoplasie radio-indotte.

Analizzando le caratteristiche radiomiche estratte da scansioni 4D-CT per predire la funzione polmonare in pazienti con carcinoma polmonare trattati con radioterapia stereotassica corporea (SBRT), hanno mostrato che l'integrazione di dati clinici e radiomici migliora la previsione di alterazioni della capacità di diffusione prima e dopo il trattamento, suggerendo che la radiomica possa integrare le valutazioni tradizionali e migliorare la modellizzazione della funzione polmonare in radioterapia oncologica.

Hanno inoltre dimostrato che le pazienti con carcinoma mammario con metastasi in altri organi (meno di cinque sedi metastatiche) traggono beneficio dalla radioterapia stereotassica (SBRT) diretta specificamente alle metastasi, in aggiunta alla terapia sistemica, in particolare nel sottogruppo HR+/HER2-.

Nel contesto di uno studio clinico retrospettivo, hanno valutato l'impatto della radioterapia in pazienti asintomatici con melanoma e metastasi cerebrali in trattamento con ipilimumab più nivolumab, osservando un miglioramento della sopravvivenza globale (e suggerendo la necessità di studi prospettici per confermare tali evidenze).

Infine, attraverso un'analisi basata sul database SEER non hanno osservato differenze, in termini di sopravvivenza, associate alla radioterapia perioperatoria nei tre sottotipi istologici di sarcoma retroperitoneale non metastatico, in contrasto con le linee guida attuali, fornendo elementi utili per decisioni terapeutiche personalizzate.

6h. La chirurgia nel trattamento dei tumori.

Tumore al seno. Utilizzando il database EUSOMA, i ricercatori IEO hanno evidenziato che molte pazienti con carcinoma mammario vengono sottoposte a mastectomia anziché chirurgia conservativa anche in presenza di risposta completa alla terapia neoadiuvante, indicando la necessità di migliorare il processo decisionale per evitare mastectomie non necessarie. Su questa linea, nel contesto di uno studio

retrospettivo, hanno valutato la sicurezza di un approccio conservativo nel trattamento del carcinoma mammario occulto, una condizione rara in cui una massa metastatica ascellare viene identificata senza evidenza del tumore primitivo mammario. I loro risultati hanno evidenziato che, in pazienti selezionate con risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante, è possibile omettere la dissezione ascellare anche in caso di linfonodo sentinella positivo.

Tumore renale. Attraverso l'analisi retrospettiva di oltre 500 pazienti con carcinoma renale in stadio iniziale sottoposti ad ablazione mediante microonde o radiofrequenza, i ricercatori IEO hanno osservato una maggiore efficacia dell'ablazione a base di microonde, con rimozione completa del tumore, assenza di complicanze gravi, nessuna riduzione della funzione renale e tempi operatori più brevi. Inoltre, hanno rilevato che l'ablazione locale (tramite crioterapia o termoablazione) del tumore primitivo in pazienti con carcinoma renale metastatico è associata ad una maggiore sopravvivenza rispetto all'assenza di trattamento locale, mentre non sono emerse differenze statisticamente significative tra ablazione e chirurgia.

Tumore prostatico. Nell'ambito di uno studio retrospettivo, i ricercatori IEO hanno analizzato l'esito clinico di pazienti con carcinoma prostatico sottoposti a chirurgia o radioterapia, evidenziando un maggiore effetto protettivo della chirurgia nei tumori più aggressivi (classificati secondo il grading di Gleason).

Inoltre, analisi del database ROBUUST 2.0 hanno evidenziato che nei pazienti monorene con carcinoma uroteliale delle alte vie, la nefroureterectomia radicale comporta una degenza più lunga rispetto alla chirurgia conservativa, ma con esiti oncologici comparabili.

Nell'ambito di uno studio retrospettivo, i ricercatori hanno analizzato i fattori che influenzano il tasso di rilevazione del tumore tramite biopsie mirate mediante risonanza magnetica, raccomandate per la diagnosi del carcinoma prostatico, specialmente in modalità "in-bore", che consente un posizionamento dell'ago ad alta precisione. I loro risultati hanno mostrato che la probabilità di diagnosi dipende dalla dimensione della lesione e dalla categoria PI-RADS (sistema standardizzato per stimare la probabilità di tumore prostatico sulla base della RM).

Tumore polmonare. Nel contesto di uno studio retrospettivo, i ricercatori IEO hanno mostrato la sicurezza, la fattibilità e l'efficacia della chirurgia in pazienti con tumore al polmone (non-small cell lung cancer, NSCLC) precedentemente trattati -con successo- con immunoterapia a base di inibitori dei checkpoint immunitari. Nell'ambito di un altro studio retrospettivo, hanno confrontato gli esiti a 10 anni di distanza della segmentectomia robot-assistita (RAS) e lobectomia robot-assistita (RAL) nel NSCLC in stadio precoce, evidenziando livelli simili di sopravvivenza cancro-correlata e di recidiva, con un lieve aumento della recidiva locale dopo RAS, supportando l'impiego di RAS in pazienti selezionati. Infine,

analizzando, nell'ambito di un'analisi retrospettiva, l'impatto di differenti approcci chirurgici nel carcinoma polmonare tipico, non hanno evidenziato differenze significative in termini di sopravvivenza generale e sopravvivenza in assenza di malattia tra lobectomia, segmentectomia atipica e tipica. I loro risultati indicano inoltre il numero di mitosi e le metastasi linfonodali come fattori prognostici negativi. Tumore del colon-retto. Nell'ambito di uno studio retrospettivo, su 268 pazienti, hanno valutato se la lunghezza del margine di resezione distale (DRM) influenzi la sopravvivenza generale e la sopravvivenza in assenza di malattia nel carcinoma rettale, senza tuttavia osservare, a 3 anni, differenze significative in base al DRM, purché la resezione sia completa.

7. La psico-oncologia per una maggiore attenzione ai bisogni del paziente.

Al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti sopravvissuti al cancro, nell'ambito del piano europeo "Europe's Beating Cancer Plan", i ricercatori IEO hanno condotto una revisione della letteratura per identificare necessità e preoccupazioni dei pazienti, così da poter sviluppare strumenti di valutazione aggiornati dei patient-reported outcomes, specifici per i pazienti europei sopravvissuti al cancro. Lo studio ha evidenziato il ruolo centrale di alcuni fattori psicologici (depressione, strategie di coping, ansia, distress) e sociali (supporto percepito, funzionamento sociale, interazioni), elementi fondamentali per poter definire strategie personalizzate volte al miglioramento della qualità di vita.

Hanno inoltre indagato il ruolo dell'empatia nella decisione di partecipare a un trial clinico, mostrando come l'empatia favorisca la partecipazione personale a uno studio ipotetico, ma influenzi negativamente l'opinione riguardo alla partecipazione di un familiare o amico, amplificando atteggiamenti protettivi. Analizzando, nel corso di questo studio, l'esperienza dei pazienti nelle diverse fasi del trial clinico (prima, durante e dopo l'arruolamento), hanno evidenziato la necessità di un maggiore supporto nella fase post-trial per comprendere e ridurre lo stress e limitare l'abbandono dello studio clinico.

Infine, hanno valutato l'impatto psicologico di risultati anomali in soggetti asintomatici durante gli screening oncologici. Sebbene non si siano osservate conseguenze psicologiche a lungo termine nella popolazione generale, i risultati indicano che soggetti con specifici tratti di personalità (instabilità emotiva, introversione) possono sperimentare maggiore ansia.

8. Sesso e genere nella ricerca oncologica.

I ricercatori IEO hanno analizzato i livelli di DNA libero circolante (cfDNA) in pazienti con neoplasie ematologiche, evidenziando concentrazioni più elevate rispetto ai controlli sani. Sono emerse differenze legate al sesso nei livelli di cfDNA, suggerendo che i neutrofili, attraverso il rilascio e la degradazione delle NET (neutrophil extracellular traps), possano contribuire alla liberazione di cfDNA. Inoltre, il cfDNA

è risultato associato alla malattia residua misurabile (MRD), supportandone il potenziale come biomcatore non invasivo per il monitoraggio della malattia.

I ricercatori hanno inoltre analizzato l'incidenza del carcinoma polmonare nelle regioni italiane nord-orientali (Friuli Venezia Giulia), nel periodo 1995-2021, considerando sottotipi istologici e differenze di sesso. L'analisi di oltre 24.000 pazienti ha evidenziato un'incidenza complessivamente maggiore nei maschi rispetto alle femmine; tuttavia, mentre nei maschi il tasso di incidenza è diminuito nel periodo analizzato, nelle donne è aumentato, sottolineando la necessità di strategie preventive mirate, in particolare programmi di cessazione del fumo nelle donne di mezza età.

Nel contesto di uno studio retrospettivo, hanno valutato le differenze legate al sesso nel trattamento con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante in pazienti con carcinoma della vescica sottoposti a chirurgia radicale. I loro risultati hanno evidenziato che sebbene entrambi i sessi traggano beneficio dal trattamento, l'effetto appare inferiore nelle donne rispetto agli uomini.

Infine, i risultati di uno studio retrospettivo hanno mostrato che, sebbene i pazienti con carcinoma della vescica sottoposti a chirurgia radicale possano ricevere due tipi di ricostruzione urinaria -neovesica o condotto ileale- le donne mostrano un numero maggiore di complicanze chirurgiche rispetto agli uomini, differenza particolarmente evidente nel caso di ricostruzione con condotto ileale.

9. Altro

Attraverso una meta-analisi, comprendente 26 studi prospettici su un arco temporale di 30 anni e circa 40.000 pazienti oncologici, i ricercatori hanno valutato il potenziale effetto protettivo del consumo di caffè e tè. I risultati suggeriscono una riduzione del 24% del rischio di progressione tumorale, più evidente per il tè rispetto al caffè, nei pazienti con carcinoma coloretale.

Nell'esercizio 2025, nell'ambito della Ricerca Clinica, sono stati approvati n. 70 studi osservazionali, n. 85 *trials* relativi a studi di fase I, II, III e IV (n. 102 nel 2024). I *trials* in corso risultano n. 692 (n. 698 nel 2024). I pazienti reclutati in *trial* sono stati n. 83.810 (n. 77.619 nel 2024).

Sono stati inoltre pubblicati n. 913 lavori scientifici (n. 888 nel 2024). I punti di *Impact Factor* sono risultati n. 8.586 (n. 9.578 nel 2024).

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 2025 ha realizzato progetti di formazione continua attraverso un articolato programma di gestione e sviluppo delle competenze rivolto al personale interno. Il bisogno 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 cercato di rendere la nostra offerta formativa ancora più pratica e ingaggiante, per permettere a tutti i partecipanti di portarsi a casa concetti e nozioni applicabili sin da subito nella quotidianità lavorativa. 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 clinici, scientifici e assistenziali. Questo al fine di facilitare percorsi di apprendimento interdisciplinari e interprofessionali fortemente sensibili e connessi alla complessità organizzativa e all'umanizzazione delle cure.

In particolare nel 2025, abbiamo continuato a riprogettare la nostra offerta formativa, mettendo ancora l'aspetto personale al centro della nostra proposta per affiancare con efficacia tutto ciò che riguarda la sfera tecnica.

Abbiamo garantito:

- a) i corsi di formazione comportamentali e manageriali: tra cui Il Potere del Pensiero Positivo, il Team Working, la Gestione dei Successi e dei Fallimenti, il Mestiere di Capo e la Comunicazione Assertiva e il Conflict Management;
- b) percorsi di Coaching e Team 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, tra cui linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici in endoscopia digestiva, journal club della divisione nuovi farmaci, staff multidisciplinare di senologia, aggiornamenti per auditor;

- d) la formazione sull'area emergenza-urgenza per i professionisti sanitari a contatto con i pazienti;
- e) Speexx: in un mondo sempre più internazionale e globalizzato continuiamo a raccogliere la sfida della formazione linguistica e a fornire a tutte le nostre persone uno strumento innovativo per promuovere la conoscenza delle lingue, in coerenza con uno dei valori che guidano il nostro Istituto: lo Spirito Europeo;
- f) abbiamo potenziato la nostra offerta formativa e-learning con lo sviluppo di nuovi corsi in ambito Radioprotezione: ad es. Rischio Radiologico in attività di Radioterapia
- g) il Training Portal lo strumento digitale che abbiamo realizzato per la rilevazione dei fabbisogni formativi e la generazione dell'offerta formativa;
- h) la formazione sulla Cybersecurity e Data Protection un percorso innovativo che risponde all'esigenza di rendere consapevole il personale sui rischi emergenti e sempre più pervasivi in materia di trattamento dei dati e sui comportamenti da adottare per prevenire gli attacchi informatici e dotarsi di processi operativi in linea con gli obblighi normativi, il modello organizzativo e le principali procedure e regolamenti;

Anche nel 2025 l'offerta formativa rivolta al personale si è articolata in n. 8 aree tematiche: manageriale e comportamentale, clinica, linguistica, informatica, istituzionale, normativa radioprotezione, normativa sicurezza sul lavoro e emergenza-urgenza.

Abbiamo organizzato n. 147 corsi, in modalità training on the job, e-learning e aula, di cui n. 61 accreditati ECM.

In particolare, si evidenziano i n. 15 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 realizzato n. 85 azioni formative, tra cui la formazione aggiuntiva preposti, la corretta movimentazione dei pazienti, il BLS e rischi correlati alla professione e corsi online riferiti all'Accordo Stato-Regioni D.lgs. 81/08 e alle emergenze, ai gas medicali e ai laser chirurgici.

Il portale per la formazione e-Learning dell'Istituto completa l'offerta formativa con una serie di corsi online, riunendo qualità dei contenuti e metodologia didattica innovativa. Un ambiente virtuale di qualità e di facile navigazione che caratterizza la proposta formativa FAD dell'Istituto e permette al personale di aggiornare le conoscenze ottimizzando il proprio tempo. Il catalogo dei corsi online spazia dall'area chirurgica, all'area clinica, a quella gestionale ed è costantemente arricchito con nuove tematiche, aprendosi al settore infermieristico e al mondo della chirurgia. I corsi e-learning IEO sono realizzati con i contenuti che i professionisti dell'Istituto hanno sviluppato negli anni, denotando una propensione continua verso l'innovazione e la sperimentazione, frutto di un costante confronto con le migliori pratiche

dei più prestigiosi contesti scientifici nazionali e internazionali.

Nel 2025 l'Istituto ha continuato a sostenere le partecipazioni del personale ad iniziative scientifiche nazionali e internazionali per un totale di n. 987 richieste gestite, come relatori e partecipanti a congressi, advisory board, seminari e corsi fuori sede. Quest'attività è ritenuta fondamentale per stabilire scambi di esperienze e promuovere nuove collaborazioni in modo da offrire ai pazienti soluzioni diagnostiche e terapeutiche all'avanguardia.

Anche nel 2025, l'obiettivo 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. In tale ottica, abbiamo proseguito con l'attuazione delle seguenti azioni:

orientare maggiormente la formazione su competenze relazionali, comportamentali e relazionali, per aiutare i nostri collaboratori ad avere capacità di assorbimento, adattamento e trasformazione della crisi; motivare le nostre persone a trovare nuove risorse interiori;

potenziare lo scambio e il confronto quotidiano tra i diversi ruoli professionali per contribuire a un cambio di mentalità e creare team resilienti e capaci di gestire i momenti di difficoltà.

Lo sforzo richiesto è 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.

Nel 2025, il totale delle ore di formazione erogate è stato di n. 1.394 e il numero complessivo dei medici di medicina generale, specialisti e altri operatori sanitari che hanno partecipato agli eventi è stato n. 1098, con un indice medio di soddisfazione degli eventi del 95,6 %.

Il totale complessivo dei crediti ECM erogati ai partecipanti è stato di n. 20.320. Sono stati assegnati crediti a tutor e docenti per un totale complessivo di 2.399 crediti.

L'impegno di IEO in ambito formativo non può prescindere dall'attività di formazione rivolta verso l'esterno.

I corsi e i seminari IEO Education offrono l'opportunità a medici, ricercatori e professionisti della sanità di migliorare le proprie competenze e di aggiornarsi sulle ultime innovazioni e tecnologie, favorendo un approccio interdisciplinare che è fondamentale per il progresso scientifico e per la qualità delle cure; favoriscono altresì la diffusione di un know-how altamente specializzato, incentivando la condivisione di conoscenze e pratiche virtuose e permettendo al contempo la creazione di un network professionale di valore.

Nel 2025 vi sono stati tra gli altri i seguenti corsi IEO Education:

Il Primary Nursing: formazione e perfezionamento per l'implementazione del modello organizzativo in contesto ospedaliero – 11-13/03/2025, un corso per fornire una conoscenza teorica approfondita del primary nursing con osservazione della teoria applicata alla pratica;

Menopausa: una vita dopo il cancro – 28/03/2025, una giornata che si è posta l'obiettivo di sottolineare l'importanza di un approccio multidisciplinare per considerare gli effetti della menopausa precoce in ambito oncologico;

Il Case Management intraospedaliero nel percorso di presa in carico del paziente oncologico – 3-5/04/2025, un corso dedicato all'approfondimento del modello organizzativo-assistenziale del case management, un approccio empirico per la costruzione dei percorsi di cura che mira a migliorare l'efficacia e l'efficienza del processo assistenziale, garantendo la massima personalizzazione delle risposte ai bisogni sanitari.

Clostridioides difficile – 9/05/2025, una giornata interamente dedicata alla gestione dell'infezione da Clostridioides difficile, una condizione che richiede un approccio multidisciplinare basato su prevenzione, diagnosi precoce e strategie terapeutiche personalizzate.

Protonterapia: dalla Teoria alla Pratica Clinica – 11-12/09/2025, due giornate dedicate all'approfondimento di questa tecnica avanzata di radioterapia.

Laser Academy – 07/10/2025, un corso con sessione live pensato per far conoscere i diversi tipi di laser utilizzati nella pratica clinica per il trattamento delle principali lesioni pre-cancerose del basso tratto genitale.

The new era in endometrial carcinoma management: from guidelines to applicable diagnostictherapeutic pathways – 10-11/10/2025, due giornate di formazione con l'obiettivo di offrire un aggiornamento chiaro e pratico sulla gestione del carcinoma endometriale, grazie a lezioni, casi clinici e il confronto con esperti nazionali e internazionali.

Intelligenza artificiale in radiologia senologica: innovazione clinica, implicazioni etico-legali e impatto sociale– 21/11/2025, un corso dedicato ad esplorare il ruolo dell'intelligenza artificiale in radiologia senologica, analizzandone potenzialità, limiti e implicazioni etico-legali. Un momento di confronto multidisciplinare per capire come integrare in modo sicuro ed efficace queste tecnologie nella diagnosi e gestione del tumore al seno.

Ruolo dell'infermiere nelle sale operatorie - 7-8/11/2025, un corso di due giornate dedicato a fornire agli

infermieri le competenze fondamentali per assistere il paziente e gestire le tecnologie nella chirurgia robotica.

Nel 2025 ha realizzato in totale: n. 25 eventi residenziali di cui 10 accreditati ECM e 1 evento a distanza. Il totale delle ore di formazione erogate è stato n. 244,5 in presenza (86 in ECM) e 12 a distanza e il numero complessivo dei medici di medicina generale, specialisti e altri operatori sanitari che hanno partecipato agli eventi è stato n. 1.016 (di cui n. 228 con crediti) in presenza con un indice medio di soddisfazione degli eventi del 95,43%.

Il totale complessivo dei crediti ECM erogati ai partecipanti è stato di n. 2.497,2. Sono stati assegnati crediti a tutor e docenti per un totale complessivo di 477,3 crediti.

L'Istituto Europeo di Oncologia ha inoltre ospitato n. 19 eventi di formazione esterna che hanno visto la partecipazione di oltre 400 discenti.

Relazione su ambiente e sicurezza

L'Istituto adotta un proprio Modello Organizzativo ai sensi del D.Lgs. 231/2001 che disciplina in modo rigoroso i criteri di definizione delle deleghe e i relativi requisiti necessari per un'efficace prevenzione dei reati. E' stato deciso di formalizzare tale sistema di deleghe in materia di Sicurezza e igiene nei luoghi di lavoro e in materia ambientale riflettendo l'attuale articolazione organizzativa, valorizzando le competenze, fornendo i poteri necessari e formalizzando tali responsabilità già esistenti, con conseguente aggiornamento del Modello Organizzativo.

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

- non vengono rilasciati direttamente o indirettamente nell'ambiente rifiuti solidi o liquidi di alcun genere, sia che si tratti di rifiuti pericolosi che di rifiuti non pericolosi. I rifiuti vengono raccolti in modo differenziato nei reparti e nei servizi ove vengono prodotti e sono prelevati da aziende specializzate e autorizzate per la loro gestione (recupero o smaltimento a seconda delle tipologie di rifiuto), 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 certificato in accordo con

la Norma ISO 9001:2015) che fornisca 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 accertata 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 e degli Esperti di Radioprotezione;
- nei laboratori dell'Istituto i reflui pericolosi e non pericolosi vengono raccolti separatamente in appositi contenitori, o convogliati a serbatoi di raccolta, 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 per l'ambiente o per la salute e sicurezza degli esseri viventi;
- sui fumi della centrale termica e del laboratorio preparazione farmaci antitumorali vengono praticati, con la dovuta periodicità, i controlli previsti dalle leggi in vigore.

Nel corso del 2025 non sono state segnalate all'Istituto non-conformità o infrazioni alle leggi da parte degli organi delegati alla sorveglianza ambientale.

Con riferimento alla bonifica avviata nel 2020 sui terreni acquisiti in Via Ripamonti 406-426, sono proseguite le attività concordate con gli Enti competenti. In particolare:

AREA EX RATTI:

Nel corso dell'esercizio sono stati mantenuti attivi in modo continuativo sia l'impianto di Soil Vapor Extraction (SVE) predisposto nel 2021 sia quello di P&T, in funzione dall'agosto 2020.

I due impianti costituiscono il sistema di Messa in Sicurezza d'Emergenza (Mise) dell'area.

Per quanto concerne l'iter amministrativo, nel 2025 ci sono stati i seguenti aggiornamenti:

- a luglio 2025 è stata protocollata l'analisi di rischio sito specifica e il progetto operativo di bonifica sui terreni e sulle acque di falda;
- a settembre 2025 il Comune ha convocato la Conferenza dei Servizi per verifica e approvazione della documentazione trasmessa;
- sono in corso le valutazioni da parte dei vari Enti Competenti coinvolti dal Comune (es. ARPA, ATS, ecc.) e la predisposizione dei documenti integrativi richiesti.

A valle di formale approvazione del progetto, potrà essere dato formale avvio (presumibilmente secondo semestre 2026) all'esecuzione dell'attività di bonifica che si concluderà a valle di formale collaudo e certificazione.

AREE EX MASCHERPA e EX GOBBI (Park 4)

Con riferimento alla potenziale contaminazione dei terreni di riporto, il progetto di bonifica rientra nell'ambito di una procedura semplificata ai sensi dell'art. 242-bis del D.Lgs. 152/2006.

Per la formalizzazione del progetto era propedeutico il conseguimento dei necessari Titoli autorizzativi (Autorizzazione Paesaggistica da parte del Parco Agricolo Sud Milano e SCIA di demolizione) ai fini della demolizione delle preesistenze (tettoie e alberature), demolizioni necessarie per poter intervenire sui terreni.

Di seguito si riportano gli aggiornamenti dell'iter autorizzativo intervenuti nel corso del 2025:

- dopo l'avvio (novembre 2024) delle opere di scavo, nel corso del 2025 sono state completate le opere di bonifica;
- le attività si sono concluse nel novembre 2025, unitamente ai precollaudi interni;
- è stato predisposto il piano di collaudo da sottoporre agli Enti di Controllo (ARPA e Comune) per approvazione.

A valle di formale di approvazione da parte di ARPA e del Comune del Piano dei Collaudi, verrà eseguito il collaudo in contraddittorio con ARPA al fine di ottenere la finale Certificazione di Avvenuta Bonifica.

Tutte le fasi degli interventi previsti, nei procedimenti sopra descritti, sono come di consueto 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 in ottemperanza alla normativa vigente in materia di protezione dati personali (regolamento UE 2016/679 e D.lgs. 196/03 integrato dal D.lgs. 101/2018) si è dotato di uno specifico modello organizzativo

che prevede la presenza di un "Comitato Data Protection", un "Data Protection Officer" e un Responsabile Sicurezza dei Sistemi Informativi

Oltre alle consuete attività di mantenimento di tutto il sistema data protection; attività rendicontata in apposito report annuale, le attività di maggior rilievo del 2024 sono state:

- ✓ Miglioramento livelli di sicurezza dell'infrastruttura tecnologica IT per far fronte alle nuove minacce sulla cyber security;
- ✓ Consolidamento utilizzo Clinical Data Platform per la gestione e tracciabilità dei data base dei progetti di ricerca osservazionali retrospettivi
- ✓ Consolidamento "Data Governance Board (DGB)" dedicato interamente e specificatamente alla valutazione dei progetti con particolare attenzione ai rischi data protection ed ai suoi risvolti etico-morali.
- ✓ Introduzione di un "Research Development Board (RDB)" per una propedeutica valutazione iniziale di ogni proposta di studio-progetto di ricerca con terzi, allo scopo di valutarne sostenibilità, interesse e corretto inquadramento giuridico dei rapporti;
- ✓ Creazione ed implementazione di una nuova sezione sito internet dedicato agli studi osservazionali retrospettivi per la comunicazione con pazienti, e portatori di interesse in generale, con nuovi standard per la semplificazione della comunicazione dal punto di visto scientifico, giuridico, etico-morale, studiati da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

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 n. 426 sede di IEOOffice e di Via dei Missaglia n. 97 sede dei corsi di laurea in infermieristica e tecnici di radiologia.

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 il 57,8 % 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 costantemente monitorato e adeguato in coerenza con le più recenti indicazioni e prescrizioni normative.

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 2019 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 31.12.2025 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 31.12.2025 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.

E' attivo un rapporto di *cash pooling* con la controllata dalla quale vengono canalizzati parte dei flussi finanziari al fine del miglioramento a livello di gruppo degli stessi.

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

	Verso controllate
Debiti per operazioni di <i>Cash Pooling</i>	35.933
Crediti per servizi infragruppo	492
Debiti per servizi infragruppo	209
Costi per prestazioni cliniche	86
Costi per servizi infragruppo	208
Costi per interessi passivi sul Cash Pooling	830
Ricavi per prestazioni cliniche	209
Ricavi per prestazioni di servizi	2.238

Fatti di rilievo intervenuti dopo la chiusura dell'esercizio

L'attività clinica è ripresa in modo significativo da inizio anno, in ambito sia regionale sia extraregionale, con tutte le premesse per positivi risultati durante il 2026.

L'attivazione di IEO3 con le nuove dodici sale operatorie è avvenuta nei tempi e modi previsti e

proseguirà nel secondo trimestre con l'attivazione della nuova Farmacia Ospedaliera, con spazi ampliati e attrezzature di prim'ordine.

Il costo di energia e gas ha marcato una risalita significativa nei primi giorni di Marzo a causa delle turbolenza geopolitiche nel Medio Oriente, lasciando incertezza sulle future quotazioni. L'Istituto ha un contratto per la fornitura di energia e gas a prezzi fissati nel 2026 per una quota dei consumi e continua a monitorare con attenzione il mercato per valutare le migliori opzioni contrattuali per il resto dell'esercizio. Prosegue comunque l'attivazione di misure di contenimento dei consumi.

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 incerto sotto il profilo economico e non prevedibile sotto quello normativo.

Sarà mantenuta la massima attenzione all'avanzamento dei significativi progetti operativi ed immobiliari in corso, compatibilmente con i tempi delle necessarie autorizzazioni.

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 operativi ed alla generazione di liquidità, sia con nuovi investimenti in professionisti e mezzi tecnologici capaci di ampliare in senso qualitativo e quantitativo l'offerta complessiva dell'Istituto.



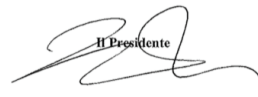
Il Bilancio è stato redatto sulla base del presupposto della continuità dell'attività sociale.



Signori, nel raccomandarVi l'approvazione del seguente bilancio, che presenta un utile di esercizio pari ad € 4.471.204 Vi proponiamo di destinare l'utile, come previsto dall'art. 26 dello statuto, alla riserva legale per € 447.120 ed al Fondo ricerca e sviluppo per € 4.024.084.

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

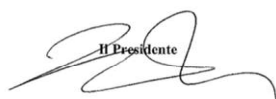


Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 1/5

	31.12.2025	31.12.2024
	€	€
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	6.472.972	5.757.230
6 Immobilizzazioni in corso e acconti	663.645	383.700
7 Altre	793.165	787.796
Totale immobilizzazioni immateriali	7.929.782	6.928.726
<i>II Materiali</i>		
1 Terreni e fabbricati	29.677.711	32.540.298
2 Impianti e macchinario	16.756.935	17.115.187
3 Attrezzature industriali e commerciali	49.820.400	48.145.106
4 Altri beni	7.424.498	5.989.266
5 Immobilizzazioni in corso e acconti	42.202.475	26.853.778
Totale immobilizzazioni materiali	145.882.019	130.643.635
<i>III Finanziarie</i>		
1 Partecipazioni in:		
a) Imprese controllate	63.013.345	61.819.714
b) Imprese collegate	0	0
c) Imprese controllanti	0	0
d-bis) Altre imprese	683.840	676.739
Totale partecipazioni	63.697.185	62.496.453
2 Crediti		
d-bis) Verso Altri	1.089.447	1.063.067
Totale crediti	1.089.447	1.063.067
3 Altri titoli		
Totale altri titoli	0	0
Totale immobilizzazioni finanziarie	64.786.632	63.559.520
Totale immobilizzazioni	218.598.433	201.131.881

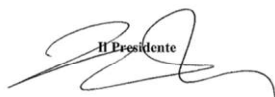


Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 2/5

ATTIVO (seguito)		31.12.2025	31.12.2024
		€	€
C) Attivo circolante			
<i>I Rimanenze</i>			
1	Materie prime, sussidiarie e di consumo	13.376.064	12.687.091
<i>Totale rimanenze</i>		13.376.064	12.687.091
<i>I bis</i>	Beni destinati alla vendita	1.287.600	910.000
<i>II Crediti</i>			
1	Verso clienti	56.866.347	52.901.757
2	Verso imprese controllate	492.101	167.119
3	Verso imprese collegate	0	0
4	Verso controllanti	0	0
5-bis	Crediti tributari	1.107.647	1.925.139
5-ter	Imposte anticipate	2.320.053	2.612.981
5-quater	Verso altri	1.031.535	623.160
5-quater	Verso altri (oltre l'esercizio)	101.440	164.181
<i>Totale crediti</i>		61.919.123	58.394.337
<i>III Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni</i>			
6	Altri titoli	32.242.919	50.028.325
<i>Totale attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni</i>		32.242.919	50.028.325
<i>IV Disponibilità liquide</i>			
1	Depositi bancari e postali	10.140.917	11.907.867
3	Denaro e valori di cassa	89.853	66.313
<i>Totale disponibilità liquide</i>		10.230.770	11.974.180
Totale attivo circolante		119.056.476	133.993.933
D) Ratei e risconti			
	Ratei attivi	3.096.569	4.240.006
	Risconti attivi	1.717.088	1.760.496
Totale Ratei e risconti		4.813.657	6.000.502
TOTALE ATTIVO		342.468.566	341.126.316

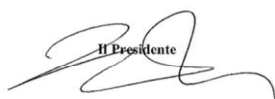


Il Presidente

Stato patrimoniale

Pag. 3/5

PASSIVO		31.12.2025	31.12.2024
		€	€
A) Patrimonio netto			
I	Capitale	80.579.007	80.579.007
IV	Riserva legale	8.974.484	8.437.299
V	Riserve statutarie: Fondo ricerca e sviluppo	59.579.841	54.745.178
IX	Utile (perdita) dell'esercizio	4.471.204	5.371.848
Totale patrimonio netto		153.604.536	149.133.332
B) Fondi per rischi e oneri			
2	Per imposte differite	508.377	513.780
4	Altri	6.025.661	7.392.785
Totale fondi per rischi e oneri		6.534.038	7.906.565
C) Trattamento fine rapporto di lavoro subordinato		4.444.257	4.674.619
D) Debiti			
7	Debiti verso fornitori	69.769.604	71.763.661
9	Debiti verso imprese controllate	36.141.368	40.919.047
10	Debiti verso imprese collegate	0	0
11	Debiti verso controllanti	0	0
12	Debiti tributari	3.753.499	3.841.452
13	Debiti verso istituti di previdenza e di sicurezza sociale	5.957.330	5.193.352
14	Altri debiti	23.531.697	21.030.934
Totale debiti		139.153.498	142.748.446
E) Ratei e risconti			
	Ratei passivi	50.000	47.550
	Risconti passivi	38.682.237	36.615.804
Totale ratei e risconti		38.732.237	36.663.354
TOTALE PASSIVO		342.468.566	341.126.316

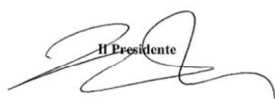


Il Presidente

Conto economico

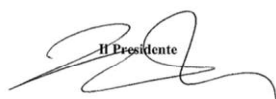
Pag. 4/5

	31.12.2025 €	31.12.2024 €
A) Valore della produzione		
1 Ricavi delle vendite e delle prestazioni	270.320.474	257.063.016
5 Altri ricavi e proventi:		
- Contributi per programmi di ricerca	29.713.364	27.083.969
- Proventi diversi	24.286.173	20.529.044
	53.999.537	47.613.013
Totale valore della produzione	324.320.011	304.676.029
B) Costi della produzione		
6 Per materie prime, sussidiarie, di consumo e merci	88.967.996	84.255.265
7 Per servizi	69.250.713	66.350.337
8 Per godimento di beni di terzi	7.059.820	6.948.981
9 Per il personale		
a) salari e stipendi	90.012.671	84.437.055
b) oneri sociali	18.703.823	17.741.105
c) trattamento di fine rapporto	4.320.696	4.109.399
e) altri costi	360.584	180.282
	113.397.774	106.467.841
10 Ammortamenti e svalutazioni		
a) ammortamento delle immobilizzazioni immateriali	3.099.242	2.579.880
b) ammortamento delle immobilizzazioni materiali	13.783.550	13.034.316
d) svalutazione dei crediti compresi nell'attivo circolante e delle disponibilità liquide	1.334.511	2.032.516
	18.217.303	17.646.712
11 Variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie, di consumo e merci + (-)	(688.973)	(3.017.284)
12 Accantonamenti per rischi	1.305.362	1.250.544
13 Altri accantonamenti	0	0
14 Oneri diversi di gestione	21.591.532	19.252.226
Totale costi della produzione	319.101.527	299.154.622
Differenza tra valore e costi della produzione (A-B)	5.218.484	5.521.407



H Presidente

Conto economico		Pag. 5/5	
	31.12.2025	31.12.2024	
	€	€	
C) Proventi e oneri finanziari			
15 Proventi da partecipazioni			
- dividendi ed altri da imprese controllate	0	0	
- dividendi ed altri da altre imprese	0	0	
	0	0	
16 Altri proventi finanziari			
b) da titoli iscritti nelle immobilizzazioni che non costituiscono partecipazioni	0	120.493	
c) da titoli iscritti nell'attivo circolante che non costituiscono partecipazioni	792.757	1.551.413	
d) proventi diversi dai precedenti			
- interessi e commissioni da altri e proventi vari	245.502	226.620	
	1.038.259	1.898.526	
17 Interessi ed altri oneri finanziari			
- imprese controllate	830.310	1.448.667	
- altri	154.530	134.650	
	984.840	1.583.317	
17bis) Utili e (perdite) sui cambi	(838)	(8.795)	
Totale proventi e oneri finanziari + (-)	52.581	306.414	
D) Rettifiche di valore di attività e passività finanziarie			
18 Rivalutazioni			
a) di partecipazioni	1.193.631	1.698.748	
	1.193.631	1.698.748	
19 Svalutazioni			
a) di partecipazioni	0	0	
c) di titoli iscritti nell'attivo circolante che non costituiscono partecipazioni	0	0	
	0	0	
Totale delle rettifiche + (-)	1.193.631	1.698.748	
Risultato prima delle imposte + (-)	6.464.696	7.526.569	
20 Imposte sul reddito dell'esercizio, correnti, differite e anticipate			
- Imposte correnti	1.705.967	1.931.240	
- Imposte differite, anticipate	287.525	223.481	
Totale imposte sul reddito es., correnti, differite, anticipate	1.993.492	2.154.721	
21 Utile (perdita) dell'esercizio	4.471.204	5.371.848	


Il Presidente

Rendiconto Finanziario	2025	2024
FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALLA GESTIONE		
A. REDDITUALE		
(metodo indiretto)		
Utile (perdita) dell'esercizio	4.471.204	5.371.848
Imposte sul reddito	1.993.492	2.154.721
Interessi passivi/(interessi attivi)	(52.581)	(306.414)
(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	6.412.115	7.220.155
Rettifiche per elementi non monetari che non hanno avuto contropartita nel capitale circolante netto		
Accantonamenti ai fondi (Ripristini)/perdite di valore delle immobilizzazioni	6.960.569	7.392.459
Ammortamenti delle immobilizzazioni	(1.193.631)	(1.698.748)
Svalutazioni per perdite durevoli di valore	16.882.792	15.614.196
	0	0
2. Flusso finanziario prima delle variazioni del ccn	22.649.730	21.307.907
Variazioni del capitale circolante netto		
Decremento/(incremento) delle rimanenze	(688.974)	(3.017.285)
Decremento/(incremento) dei crediti verso clienti	(4.289.572)	(1.349.817)
Incremento/(decremento) dei debiti verso fornitori	(1.950.400)	1.992.854
Decremento/(incremento) ratei e risconti attivi	1.186.845	(1.193.050)
Incremento/(decremento) ratei e risconti passivi	2.068.883	43.962
Altre variazioni del capitale circolante netto	1.544.103	(818.049)
3. Flusso finanziario dopo le variazioni del ccn	(2.129.115)	(4.341.385)
Altre rettifiche		
Interessi incassati/(pagati)	52.581	306.414
(Imposte sul reddito pagate)	0	0
Dividendi incassati		
Utilizzo dei fondi	(8.563.458)	(7.788.902)
4. Flusso finanziario dopo le altre rettifiche	(8.510.877)	(7.482.488)
Flusso finanziario della gestione reddituale (A)	18.421.854	16.704.189

Rendiconto Finanziario	2025	2024
FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ		
B. D'INVESTIMENTO		
Immobilizzazioni materiali	(29.021.934)	(26.486.856)
(Investimenti)	(29.021.934)	(26.486.856)
Prezzo di realizzo disinvestimenti	0	0
Immobilizzazioni immateriali	(4.100.297)	(3.479.701)
(Investimenti)	(4.100.297)	(3.479.701)
Prezzo di realizzo disinvestimenti	0	0
Immobilizzazioni finanziarie	(7.101)	9.000.000
(Investimenti)	(7.101)	0
Prezzo di realizzo disinvestimenti		9.000.000
Attività finanziarie non immobilizzate	17.785.406	(20.158.531)
(Investimenti)		(20.158.531)
Disinvestimenti	17.785.406	0
Flusso finanziario dell'attività di investimento (B)	(15.343.926)	(41.125.088)
FLUSSI FINANZIARI DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ DI		
C. FINANZIAMENTO		
Mezzi propri		
Cash pooling – controllata	(4.821.337)	8.221.660
Dividendi (e acconti su dividendi) pagati		
Flusso finanziario dell'attività di finanziamento (C)	(4.821.337)	8.221.660
Incremento (decremento) delle disponibilità liquide (a ± b ± c)	(1.743.410)	(16.199.239)
Disponibilità liquide al 1 gennaio	11.974.180	28.173.419
Depositi bancari e postali	11.907.867	28.095.673
Denaro e valori di cassa	66.313	77.746
Disponibilità liquide al 31 dicembre	10.230.770	11.974.180
Depositi bancari e postali	10.140.917	11.907.867
Denaro e valori di cassa	89.853	66.313



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 2025 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.

Fatti di rilievo intervenuti dopo la chiusura dell'esercizio

L'attività clinica è ripresa in modo significativo da inizio anno, in ambito sia regionale sia extraregionale, con tutte le premesse per positivi risultati durante il 2026.

L'attivazione di IEO3 con le nuove dodici sale operatorie è avvenuta nei tempi e modi previsti e proseguirà nel secondo trimestre con l'attivazione della nuova Farmacia Ospedaliera, con spazi ampliati e attrezzature di prim'ordine.

Il costo di energia e gas ha marcato una risalita significativa nei primi giorni di Marzo a causa delle turbolenza geopolitiche nel Medio Oriente, lasciando incertezza sulle future quotazioni. L'Istituto ha un contratto per la fornitura di energia e gas a prezzi fissati nel 2026 per una quota dei consumi e continua a monitorare con attenzione il mercato per valutare le migliori opzioni contrattuali per il resto dell'esercizio. Prosegue comunque l'attivazione di misure di contenimento dei consumi.

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.

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.

I costi futuri da sostenere in virtù degli obblighi di smantellamento del cespite e/o di ripristino del sito, sono iscritti in un apposito fondo oneri di smantellamento e ripristino in contropartita all'incremento del costo del cespite a cui si riferisce.

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.

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.

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.

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.

Il fondo relativo ai costi di smantellamento di un cespite e/o ripristino del sito, è iscritto in contropartita al cespite sul quale insiste l'obbligazione di smantellamento del cespite e/o ripristino del sito. Gli aggiornamenti di stima dei costi di smantellamento e/o ripristino sono portati ad incremento o decremento del cespite a cui si riferiscono. Eventuali aggiornamenti di stima del fondo relativi al trascorrere del tempo sono imputati nella stima dell'accantonamento a 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 B9 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

L'adozione dell'OIC 34 ha comportato un'analisi delle politiche contabili in essere per garantire l'allineamento con le nuove disposizioni, in particolare per quanto riguarda la contabilizzazione dei corrispettivi variabili. I corrispettivi aggiuntivi (ad esempio incentivi) sono inclusi nel prezzo complessivo della prestazione resa solo nel momento in cui divengono ragionevolmente certi. La Società valuta la ragionevole certezza sulla base dell'esperienza storica, elementi contrattuali e dati previsionali. Sconti, abbuoni, penalità e resi (ad esempio gli abbattimenti tariffari) sono contabilizzati in riduzione dei ricavi sulla base della migliore stima del corrispettivo tenendo conto dell'esperienza storica.

L'applicazione dell'OIC 34 ha determinato alcune modifiche implementate nell'esercizio 2024, anno di prima applicazione, in termini di classificazione dei ricavi, come meglio descritto di seguito.

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, in applicazione del principio contabile OIC 34, vengono in parte svalutati attraverso la riduzione dei ricavi in contropartita note credito da emettere.

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 analoga rischiosità creditizia, nonché all'attento monitoraggio della qualità del portafoglio crediti. Gli abbattimenti, a seguito dell'applicazione del principio contabile OIC 34 Ricavi, sono effettuati a fronte della quota di ricavo che potrebbe non venire riconosciuta, conseguentemente alle modifiche dell'impianto normativo successivamente introdotte.

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 € 4.471.204, Vi proponiamo di destinare l'utile, come previsto dall'art. 26 dello statuto, alla riserva legale per € 447.120 ed al Fondo ricerca e sviluppo per € 4.024.084.

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 2025.

Dati sull'occupazione

Il numero dei dipendenti al 31 dicembre 2025 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 € **7.929.782** (2024: € **6.928.726**)

Descrizione	31.12.2025	31.12.2024
Concessioni, licenze, marchi e diritti simili		
- Licenze d'uso pacchetti applicativi	6.473	5.757
Immobilizzazioni in corso e acconti		
- Immobilizzazioni in corso	664	384
Altre		
- Migliorie su beni di terzi	793	788
Totale Altre	793	788
TOTALI	7.930	6.929

Nel corso dell'esercizio le immobilizzazioni immateriali sono incrementate rispetto allo scorso esercizio per € 1.001 mila; l'ammortamento si attesta ad € 3.099 mila, gli acquisti dell'esercizio sono pari ad € 4.085 mila.

Nel corso dell'esercizio sono stati altresì capitalizzati costi relativi a concessioni, licenze, marchi e diritti simili (€ 3.373 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 2025 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 2025)

	Situazione 31.12.2024			Movimenti dell'esercizio 2025				Situazione 31.12.2025		
	Costo Originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.24	Incrementi	Decrementi	Riclassifiche	Amm.ti	Costo Originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.25
Brevetti e utilizzo opere dell'ingegno	2.237	(2.237)	-	-	-	-	-	2.237	(2.237)	-
Concessioni, licenze, marchi e diritti simili	20.171	(14.414)	5.757	3.373	-	72	(2.729)	23.616	(17.143)	6.473
Immobilizzazioni in corso e acconti	384	-	384	437	-	(157)	-	664	-	664
Migliorie su beni di terzi	4.047	(3.259)	788	275	-	100	(370)	4.422	(3.629)	793
	26.839	(19.910)	6.929	4.085	-	15	(3.099)	30.939	(23.009)	7.930

Immobilizzazioni Materiali**€ 145.882.019****(2024: € 130.643.635)**

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%
Proton Terapia	5%

Riepilogo valori di bilancio:

	31.12.2025	Valore netto	31.12.2024	Valore netto
Terreni	8.785		9.247	
Fondo Ammortamento	-		-	
Totale Terreni		8.785		9.247
Fabbricati	52.775		54.036	
Fondo Ammortamento	(31.882)		(30.743)	
Totale Fabbricati		20.893		23.293
Totale Terreni e Fabbricati		29.678		32.540
Impianti e macchinari	44.618		42.466	
Fondo Ammortamento	(27.861)		(25.351)	
Totale Impianti e macchinari		16.757		17.115
Attrezzature industriali e commerciali	160.012		150.718	
Fondo Ammortamento	(110.192)		(102.573)	
Totale Attrezzature industriali e commerciali		49.820		48.145
Altri beni	13.969		13.583	
. Mobili e arredi				
Fondo Ammortamento	(11.680)		(11.309)	
		2.289		2.274
. Macchine d'ufficio	13.451		11.177	
Fondo Ammortamento	(10.472)		(9.684)	
		2.979		1.493
. Impianti elettronici	15.598		14.920	
Fondo Ammortamento	(13.442)		(12.697)	
		2.156		2.223
Totale altri beni		7.424		5.990
Immobilizzazioni in corso e acconti	42.203		26.854	
Totale Immobilizzazioni in corso e acconti		42.203		26.854
TOTALI		145.882		130.644

Nel corso dell'esercizio le immobilizzazioni materiali hanno subito complessivamente un incremento netto pari ad € 15.238 mila, principalmente ascrivibile agli acquisti dell'esercizio pari ad € 30.811 mila e all'ammortamento per € 13.784 mila.

Gli incrementi sono prevalentemente afferenti per € 18.610 mila alle immobilizzazioni in corso, per € 7.421 mila all'aggiornamento del parco tecnologico, per € 128 mila ai fabbricati, per € 2.135 mila ad impianti e macchinari, per € 1.619 mila a macchine d'ufficio, per € 383 mila a mobili e arredi e per € 515 mila a impianti elettronici.

A fine esercizio, le immobilizzazioni in corso si riferiscono principalmente alla realizzazione del progetto di IEO3 (€ 38.668 mila) e di IEO4 (€ 1.832 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 2025)

	Situazione al 31.12.2024			Movimenti dell'esercizio 2025					Situazione al 31.12.2025		
	Costo originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.24	Incrementi	Decrementi	Riclassifiche	Realizzi f.do amm.	Amm.ti	Costo originario	Fondo Amm.to	Saldo 31.12.25
Terreni e fabbricati											
• Terreni	9.247	-	9.247	-	(462)		-	-	8.785	-	8.785
• Fabbricati	54.036	(30.743)	23.293	128	(1.410)	21	421	(1.560)	52.775	(31.882)	20.893
	63.283	(30.743)	32.540	128	(1.872)	21	421	(1.560)	61.560	(31.882)	29.678
Impianti e macchinari											
• Specifici	18.234	(11.300)	6.934	1.279	-	1	-	(1.334)	19.514	(12.634)	6.880
• Generici	24.232	(14.051)	10.181	856	-	16	-	(1.176)	25.104	(15.227)	9.877
	42.466	(25.351)	17.115	2.135	-	17	-	(2.510)	44.618	(27.861)	16.757
Attrezzature industriali e commerciali											
• Specifiche	148.402	(100.589)	47.813	7.421	(239)	2.123	191	(7.663)	157.707	(108.061)	49.646
• Generiche	2.316	(1.984)	332	-	(11)	-	-	(147)	2.305	(2.131)	174
	150.718	(102.573)	48.145	7.421	(250)	2.123	191	(7.810)	160.012	(110.192)	49.820
Altri beni											
• Mobili e arredi	13.583	(11.309)	2.274	383	-	3	-	(371)	13.969	(11.680)	2.289
• Macchine d'ufficio	11.177	(9.684)	1.493	1.619	-	655	-	(788)	13.451	(10.472)	2.979
• Impianti elettronici	14.920	(12.697)	2.223	515	-	163	-	(745)	15.598	(13.442)	2.156
	39.680	(33.690)	5.990	2.517	-	821	-	(1.904)	43.018	(35.594)	7.424
Immobilizzazioni in corso e acconti	26.854	-	26.854	18.610	(264)	(2.997)	-	-	42.203	-	42.203
TOTALE	323.001	(192.357)	130.644	30.811	(2.386)	(15)	612	(13.784)	351.411	(205.529)	145.882

Il valore dei noleggi è pari ad € 880 mila ed è riconducibile alle seguenti attrezzature:

- attrezzature elettromedicali e scientifiche € 383 mila;
- autovetture € 355 mila;
- fotocopiatrici € 35 mila;
- altro € 107 mila.

Immobilizzazioni finanziarie

Partecipazioni in controllate	€ 63.013.345	(2024: € 61.819.714)
--------------------------------------	---------------------	-----------------------------

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 € 61.820 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. 660 dipendenti (in forza al 31.12.2025) ed è sede di cattedre dell'Università degli Studi di Milano.

Il Centro Cardiologico Monzino S.p.A. ha chiuso l'esercizio 2025 registrando un risultato positivo per € 1,2 milioni (rispetto all'utile del 2024 per € 1,7 milioni) ed un patrimonio netto pari ad € 60,8 milioni (59,6 nel 2024).

Si ricorda che al 31 dicembre 2024 il valore netto contabile della partecipazione risultava essere pari ad € 61,8 milioni, al netto di svalutazioni ripristinabili effettuate in esercizi precedenti per € 9,0 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 € 1,2 milioni, residuando pertanto svalutazioni ripristinabili alla data del 31 dicembre 2025 pari ad ulteriori € 6,1 milioni.

Partecipazioni in altre imprese

€ 683.840

(2024: € 676.739)

La voce include la quota sottoscritta in Genextra S.p.A. pari ad € 633 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), Ditech srl (€ 5 mila). Nel corso dell’esercizio sono state acquistate quote pari ad € 7 mila in Cure 51.

Crediti

Crediti verso altri € 1.089.447 (2024: € 1.063.067)

La voce include principalmente, oltre al deposito cauzionale relativo al contratto di affitto per lo IEO Day Centre (€ 975 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 € 13.376.064 (2024: € 12.687.091)

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

	31.12.2025	31.12.2024
Medicinali	9.175	9.271
Presidi sanitari	4.920	4.177
Materiali di consumo	71	52
	14.166	13.500
Fondo obsolescenza	(790)	(813)
TOTALE	13.376	12.687

Il valore delle rimanenze è stato calcolato con il metodo del costo medio ponderato ed include il fondo obsolescenza per un importo totale di € 790 mila, in considerazione della lenta movimentazione di taluni *items*.

Immobilizzazioni destinate alla vendita € 1.287.600 (2024: € 910.000)

La posta si riferisce al valore di mercato di n. 8 immobili (n. 3 nel 2025), ricevuti in eredità, destinati alla vendita.

Crediti € 61.919.123 (2024: € 58.394.337)

Tutti i crediti di cui alle poste che seguono hanno scadenza entro i 12 mesi, se non diversamente esplicitato.

Crediti verso clienti € 56.866.347 (2024: € 52.901.757)

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

	31.12.2025	31.12.2024
Crediti esigibili entro l'esercizio successivo		
- fatturati	27.135	27.022
- da fatturare	33.300	30.146
	60.435	57.168
Crediti esigibili oltre l'esercizio successivo	-	-
Fondo Svalutazione Crediti	(3.569)	(4.266)
TOTALE	56.866	52.902

I crediti registrano un incremento complessivo di € 4,0 milioni rispetto allo scorso esercizio riferibili per € 2,0 milioni ai crediti diversi, per € 0,7 milioni ai crediti solventi all'ATS Città Metropolitana di Milano e per € 0,7 milioni ai crediti diversi.

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 (€ 33.300 mila), si riferiscono principalmente a:

- fatture da emettere relative al file f (€ 6.555 mila);
- fatture da emettere relative a trials clinici (€ 11.515 mila);
- fatture da emettere relative drg, mobilità e alta specialità (€ 1.385 mila);
- fatture da emettere relative alle maggiorazioni tariffarie 2025 (€ 1.168 mila);
- fatture da emettere relative alle prestazioni ambulatoriali 2025 (€ 5.114 mila);
- fatture da emettere per prestazioni solventi (€ 3.449 mila);
- fatture da emettere al Ministero della Salute per progetti di Ricerca Finalizzata ed altri (€ 2.355 mila).

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

	2025	2024
Crediti non afferenti all'ATS:		
Crediti verso clienti solventi	22.882	22.141
Crediti diversi	20.666	18.713
Crediti verso Ministero	2.355	1.605
TOTALE	45.903	42.459
Crediti verso ATS:		
Crediti verso ATS per attività ambulatoriale e <i>screening</i>	6.178	4.764
Crediti per farmaci in file f	5.954	5.085
Crediti verso ATS per DRG e maggiorazioni e funzioni	2.400	4.860
TOTALE	14.532	14.709
TOTALI	60.435	57.168

Il fondo svalutazione crediti, pari ad € 3.569 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 € 697 mila a fronte di accantonamenti per € 1.335 mila ed utilizzi per € 2.032 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 di quanto appostato a note credito da emettere secondo l'OIC 34.

I crediti per le prestazioni rese nel 2025 a pazienti del SSN sono iscritti in bilancio secondo il valore di presumibile realizzo.

Nel mese di maggio 2025 l'Istituto ha sottoscritto il contratto integrativo con la ATS (in base a quanto previsto dalla D.G.R. n. XII/4342 del 12/05/2025, richiamata la D.G.R. n. XII/4264 del 30/04/2025) nel quale è stato assegnato all'Istituto Europeo di Oncologia un budget per l'anno 2025 pari ad € 53.962.535 per le attività di ricovero (€ 21.410.629 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia), di cui € 1.498.744 legati al raggiungimento di obiettivi specifici per migliorare l'offerta di ricovero e cura, un budget pari ad € 37.776.772 per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale (€ 18.467.999 a favore dei cittadini residenti in Regione Lombardia), di cui € 2.771.558 legati al raggiungimento di obiettivi specifici per l'attività specialistica ambulatoriale, con l'aggiunta di risorse extrabudget vincolate non storicizzabili pari ad € 431.700 per prestazioni di ricovero regionali ed €

1.004.138 per prestazioni ambulatoriali regionali. Il budget per le attività di specialistica ambulatoriale e diagnostica strumentale Protonterapia è pari ad € 1.200.000. I rimborsi sono assoggettati a regressioni tariffarie crescenti a valere fino a quota 106%, oltre tale limite non viene garantita la remunerazione delle prestazioni. Nel mese di dicembre 2025, inoltre, l'Istituto ha firmato una rimodulazione contrattuale con la ATS (in ottemperanza alla D.G.R. n. XII/4342 del 12/05/2025), nella quale sono state rimodulate per € 976.557 le quote economiche del tetto previsto per le prestazioni di attività di ricovero per i cittadini fuori regione verso il tetto previsto per i cittadini lombardi portando lo stesso ad € 22.387.186. Inoltre, si è provveduto ad incrementare di € 2.687.880 il tetto di struttura per le attività di ricovero alta complessità erogate a favore di pazienti fuori regione.

In considerazione dei maggiori volumi di prestazioni ambulatoriali e di ricovero erogate nel 2025 rispetto al *budget* assegnato, sono state conseguentemente appostate note credito per € 3.970 mila ed € 500 mila.

In applicazione al principio OIC 34 nel corso dell'esercizio sono state altresì appostate note credito da emettere a titolo di eventuale rettifica sulla produzione per complessivi € 1.639 mila di cui € 841 mila per l'attività di ricovero, € 601 mila per l'attività di somministrazione di farmaci antitumorali ed € 197 mila per le prestazioni ambulatoriali.

Nel corso del 2025 la ATS Città Metropolitana di Milano ha comunicato gli importi riconosciuti relativi alla produzione degli scorsi esercizi per l'attività ambulatoriale, di ricovero, per le maggiorazioni tariffarie e di somministrazione farmaci; si è provveduto pertanto al completo utilizzo nelle note credito contabilizzando sopravvenienze attive per complessive € 1.702 mila che sono state considerate, in virtù del principio OIC 34 tra i ricavi delle vendite e delle prestazioni.

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	€	492.101	(2024: €	167.119)
--	----------	----------------	-----------------	-----------------

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	€	1.107.647	(2024: €	1.925.139)
--------------------------	----------	------------------	-----------------	-------------------

La posta include per € 454 mila il credito IVA, € 381 mila il credito d'imposta per gli investimenti sui nuovi beni (agevolazioni relative ai cd. "superammortamento" e "iperammortamento"), per € 273 mila il credito relativo a ritenute subite.

Crediti per imposte anticipate € 2.320.053 (2024: € 2.612.981)

Tale posta accoglie il credito per imposte anticipate calcolato principalmente sui fondi rischi e oneri (cui si fa rimando).

Crediti verso altri € 1.031.535 (2024: € 623.160)

Il dettaglio della voce è così composto:

	31.12.2025	31.12.2024
Crediti diversi	999	465
Crediti verso Istituti di Credito	29	149
Prestiti al personale	4	9
TOTALE	1.032	623

La posta include per € 710 mila i crediti relativi a eredità ricevute. Risultano altresì iscritti crediti verso un istituto bancario per € 29 mila riferibili ad operazioni contabilizzate nei primi giorni dell'esercizio 2026.

Crediti verso altri esigibili oltre l'esercizio € 101.440 (2024: € 164.181)

La posta accoglie il credito residuo relativo alla Donazione ricevuta dal dott. Braggiotti a copertura della progettazione, realizzazione e allestimento del Breast Cancer Centre all'interno del programma di ampliamento "IEO4".

Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni	€ 32.242.919	(2024:	€ 50.028.325)
---	--------------	--------	---------------

Altri Titoli	€ 32.242.919	(2024:	€ 50.028.325)
--------------	--------------	--------	---------------

La voce si riferisce ai seguenti investimenti effettuati nell'ambito della gestione prudente della liquidità disponibile secondo le indicazioni del Consiglio di amministrazione:

- ✓ maggio 2025 € 3.000 mila BOT scadenza 14 gennaio 2026;
- ✓ maggio 2025 € 8.000 mila BOT scadenza 14 maggio 2026;
- ✓ luglio 2025 € 8.600 mila Certificati di Deposito di primario istituto bancario scadenza 21 aprile 2026;
- ✓ dicembre 2025 € 5.080 mila BOT scadenza 14 giugno 2026;
- ✓ dicembre 2025 € 8.000 mila BOT scadenza 14 dicembre 2026.

Disponibilità liquide	€ 10.230.770	(2024:	€ 11.974.180)
-----------------------	--------------	--------	---------------

Depositi bancari e postali	€ 10.140.917	(2024:	€ 11.907.867)
----------------------------	--------------	--------	---------------

La voce comprende depositi di c/c bancario per € 10.141 mila remunerati a tassi di mercato. Non sono inclusi investimenti di nessuna natura o fondi vincolati.

Denaro e valori in cassa	€ 89.853	(2024:	€ 66.313)
--------------------------	----------	--------	-----------

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

RATEI E RISCONTI	€ 4.813.657	(2024: € 6.000.502)
-------------------------	--------------------	----------------------------

Ratei attivi	€ 3.096.569	(2024: € 4.240.006)
---------------------	--------------------	----------------------------

La voce accoglie, per € 216 mila gli interessi attivi maturati sui Titoli sottoscritti (€ 135 mila relativa ai Bot ed € 81 mila relativa ai Certificati di Deposito) e non ancora incassati.

La voce si riferisce altresì principalmente alla contropartita contabile dei ricavi per contributi alla ricerca assegnati da Fondazione Regionale Ricerca biomedica (€ 959 mila), European Commission (€ 545 mila), Ministero della Salute (€ 276 mila), Regione Lombardia (€ 256 mila), altri enti (€ 304 mila), Fondazione Umberto Veronesi (€ 220 mila), Alleanza contro il cancro (€ 249 mila), Worldwide cancer research (€ 27 mila), Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (€ 5 mila).

Risconti attivi	€ 1.717.088	(2024: € 1.760.496)
------------------------	--------------------	----------------------------

La voce include i risconti di costi di competenza dell'esercizio 2026 relativi principalmente a premi assicurativi (€ 1.304 mila), università (€ 85 mila), borse (€ 46 mila), canoni di manutenzione (€ 13 mila), cattedre (€ 200 mila), abbonamenti (€ 22 mila), godimento beni di terzi (€ 15 mila), e altri (€ 32 mila).

COMMENTO ALLE VOCI DEL PASSIVO

PATRIMONIO NETTO

Patrimonio Netto € 153.604.536 (2024: € 149.133.332)

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

	31.12.2025	31.12.2024
Capitale sociale	80.579.007	80.579.007
Riserva legale	8.974.484	8.437.299
Fondo ricerca e sviluppo	59.579.841	54.745.178
Utile/(Perdita) dell'esercizio	4.471.204	5.371.848
TOTALE	153.604.536	149.133.332

Le variazioni rispetto al 31 dicembre 2024 rivengono dall'esecuzione della delibera assembleare di destinazione del risultato d'esercizio.

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 € 8.974.484 (2024: € 8.437.299)

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

Fondo Ricerca e Sviluppo € 59.579.841 (2024: € 54.745.178)

Trattasi di una riserva costituita come previsto dall'art. 26 dello Statuto incrementatasi a seguito della destinazione del risultato dello scorso esercizio per € 4.835 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	8.974	B	-		
Fondo ricerca e sviluppo	59.580	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 € 6.534.038 (2024: € 7.906.565)

Il fondo rischi e oneri comprende per un importo pari ad € 4.447 mila il Fondo Rischi Assicurativi, il Fondo imposte differite per € 509 mila, il fondo altri rischi per € 1.157 mila ed il fondo *decommissioning* per la *proton-terapia* per € 422 mila.

Il fondo rischi assicurativi incrementa complessivamente di € 571 mila, a fronte di accantonamenti per € 1.305 mila e utilizzi per € 734 mila che hanno comportato sopravvenienze attive per € 245 mila.

Nel corso dell'esercizio si è provveduto ad utilizzare € 1.945 mila a valere sul fondo a suo tempo predisposto per la copertura dei costi di bonifica delle aree prospicienti alla palazzina IEO Office e ad adeguare – relativamente alla componente finanziaria per € 7 mila – il fondo *decommissioning* del *proton centre*.

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 31.12.2024	Utilizzo	Accantonamento	Saldo al 31.12.2025
Fondo rischi assicurativi	3.876	(734)	1.305	4.447
Altri fondi rischi	3.102	(1.945)	-	1.157
Fondo <i>decommissioning</i>	415	-	7	422
Fondo imposte differite	514	(5)	-	509
	7.907	(2.684)	1.312	6.535

TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO

Trattamento di fine rapporto di lavoro subordinato € 4.444.257 (2024: € 4.674.619)

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 2024. 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 2025 è pari a n. 1.475 unità ed è così ripartito:

	2025	2024
Altre figure sanitarie	679	681
Amministrativi	390	383
Medici e specializzati	406	366
Totale (di cui n. 9 con qualifica di dirigente)	1.475	1.430

Nel corso del 2025 il Fondo Trattamento di Fine Rapporto si è così movimentato, in migliaia di Euro:

Saldo al 31.12.2024	Accantonamento	Utilizzi	Tfr su retribuzioni differite (*)	Trasferimenti	Anticipi	Saldo al 31.12.2025
4.675	4.262	(2.013)	25	(2.190)	(315)	4.444

(*) 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 (€ 817 mila), al Fondo CAIMOP (€ 874 mila), al fondo Mario Negri (€ 32 mila) ed a fondi aperti (€ 467 mila).

DEBITI	€ 139.153.498	(2024: € 142.748.446)
---------------	----------------------	------------------------------

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	€ 69.769.604	(2024: € 71.763.661)
-------------------------------	---------------------	-----------------------------

La voce rappresenta quanto dovuto ai fornitori per beni e servizi fatturati (€ 51.368 mila) e da fatturare (€ 18.402 mila), relativi ad acquisti di fattori produttivi, attrezzature e prestazioni di servizi.

Debiti verso imprese controllate	€ 36.141.368	(2024: € 40.919.047)
---	---------------------	-----------------------------

La posta si riferisce per € 35.933 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	€ 3.753.499	(2024: 3.841.452)
-------------------------	--------------------	--------------------------

I debiti tributari comprendono € 2.966 mila per ritenute sulle retribuzioni del personale dipendente, € 431 mila per IRES, € 120 mila per IRAP, € 92 mila per ritenute su compensi di lavoratori autonomi, € 129 mila per ritenute sulle prestazioni derivanti da collaborazioni coordinate e continuative, € 3 mila per ritenute sulle prestazioni derivanti da borsisti e € 12 mila per bollo virtuale.

Debiti verso Istituti di previdenza € 5.957.330 (2024: € 5.193.352)

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	2025	2024
<u>ISTITUTI DI PREVIDENZA</u>		
- INPS e INAIL	4.807	4.369
- CAIMOP	156	143
- ENPAM MEDICI	25	82
- INPS LAVORATORI AUTONOMI	87	70
- Dirigenti	61	57
<u>FONDI T.F.R.</u>		
- Fondo Tesoreria INPS	314	116
- CAIMOP	276	253
- Fondi Diversi	231	103
TOTALE	5.957	5.193

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

Altri debiti 23.531.697 (2024: € 21.030.934)

Tale voce si riferisce principalmente alla libera professione intramoenia (€ 6.184 mila), a ferie residue (€ 3.191 mila), a debiti per Università LP (€ 2.721 mila), a premi di incentivazione (€ 2.179 mila), a debiti verso dipendenti per il conguaglio delle retribuzioni del mese di dicembre (€ 1.984 mila), ad arretrati per rinnovo CCNL (€ 2.049 mila), a MBO/Bonus (€ 900 mila), a debiti per progetti di ricerca (€ 172 mila), a debiti legati alle eredità (€ 665 mila), a welfare aziendale (€ 563 mila), ad acconti da clienti (€ 604 mila), a debiti per Università (€ 393 mila), alle refusioni franchigie (€ 180 mila), a debiti per le competenze dei collaboratori progetto (€ 388 mila) e borsisti (€ 195 mila), a quattordicesima mensilità (€ 49 mila).

Di seguito l'evoluzione dei saldi 2024 – 2025 per le voci soggette a conguaglio.

	Saldo iniziale	Importi erogati	Sopravvenienze	Importo maturato	Saldo finale
Libera Professione dipendenti	5.643	(5.129)		5.670	6.184
Ferie Residue	2.833			358	3.191
Premi incentivazione	1.987	(1.708)	(10)	1.910	2.179
Arretrati CCNL	1.565			484	2.049
MBO/Bonus	743	(743)		900	900
Quattordicesima	42	(42)		49	49
TOTALE	12.813	(7.622)	(10)	9.371	14.552

RATEI E RISCONTI € 38.732.237 (2024: € 36.663.354)

Ratei passivi € 50.000 (2024: € 47.550)

Trattasi di importi relativi principalmente a contratti di assicurazioni.

Risconti passivi € 38.682.237 (2024: € 36.615.804)

La posta include i risconti dei contributi in conto capitale, legati alla donazione del dr. Braggiotti al netto della relativa imposta (€ 8.397 mila), dal Ministero della Salute e dalla Fondazione IEO – CCM per € 1.162 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	10.788
Credito d'imposta	4.472
Fondazione IEO-CCM	4.405
Fondazione AIRC	2.534
Ministero Università e Ricerca	2.056
Ministero della Salute	1.722
European Commission	1.252
Imprese Private	755
Ricerca Corrente	353
FUV	348
Altri	438
Totale	29.123

COMMENTO ALLE VOCI DEL CONTO ECONOMICO

VALORE DELLA PRODUZIONE

Valore della produzione € 324.320.011 (2024: € 304.676.029)

Ricavi delle vendite e delle prestazioni € 270.320.474 (2024: € 257.063.016)

	2025	2024
Degenze SSN	54.015	56.270
Prestazioni ambulatoriali SSN	43.910	43.483
Rimborso farmaci SSN	46.359	43.596
Totale ricavi SSN	144.284	143.349
Degenze solventi	55.530	49.595
Prestazioni ambulatoriali solventi	48.969	45.676
Altri ricavi clinici	581	386
Prestazioni cliniche infragruppo	209	234
Totale ricavi solventi	105.289	95.891
Totale attività medico-sanitaria	249.573	239.240
Contributi funzioni ospedaliere	6.002	5.963
Attività di ricerca – trials	14.466	11.807
Attività di formazione	279	53
TOTALE	270.320	257.063

L'incremento dei ricavi e delle vendite delle prestazioni per complessivi € 13,3 milioni (5,2%) rispetto all'esercizio precedente deriva prevalentemente dai seguenti effetti:

- ✓ un incremento dei ricavi solventi pari ad € 9,4 milioni (9,8%) riferibili per € 5,9 milioni a ricoveri e per € 3,3 milioni ad ambulatoriali;
- ✓ un incremento dei ricavi SSN pari ad € 0,9 milioni (0,7%), principalmente ascrivibili al decremento delle prestazioni di ricovero per 2,3 milioni, per € 2,8 milioni all'incremento 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), ad € 0,4 milioni all'incremento delle prestazioni ambulatoriali SSN.

Si segnala che nella voce "Degenze SSN" è compreso l'importo stimato per le maggiorazioni tariffarie ex DGR n. 350 del 2010 per € 2.774 mila (€ 1.761 mila nel 2024).

Per quanto riguarda i dati di attività, nel corso del 2025 sono stati dimessi n. 18.571 pazienti (n. 18.259 nel 2024) di cui n. 13.910 ordinari (n. 12.763 nel 2024).

Nell'esercizio 2025, n. 13.816 pazienti (n. 13.998 nel 2024) hanno usufruito della convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, mentre i restanti n. 4.755 (n. 4.261 nel 2024) si riferiscono a pazienti solventi.

I ricavi derivanti dall'attività convenzionata si attestano complessivamente ad € 144,3 milioni (€ 143,3 milioni nel 2024) e rappresentano il 57,8% (59,9% nel 2024) del totale dell'attività medico sanitaria.

Nel corso dell'esercizio, si è provveduto a contabilizzare note credito da emettere per € 3.970 mila riferibile alle prestazioni ambulatoriali e per € 500 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, nel corso dell'esercizio sono state appostate – secondo il principio OIC 34 – note credito da emettere per complessivi € 1.639 mila (€ 1.595 mila lo scorso anno).

La Regione Lombardia ha riconosciuto € 6.002 mila a titolo di rimborso per funzioni non tariffabili (€ 5.963 mila nel 2024).

I ricavi per *trials* clinici (€ 14.467 mila) incrementano di € 2.660 rispetto allo scorso esercizio (€ 11.807 mila).

Altri ricavi e proventi € **53.999.537** (2024: € 47.613.013)

La voce comprende:

	2025	2024
Contributi per programmi di ricerca	21.557	19.073
Contributi Ricerca 5 per mille	8.156	8.011
Totale contributi per programmi di ricerca	29.713	27.084
Recuperi da terzi	11.068	9.068
Sopravvenienze gestionali	8.476	3.628
Ricavi infragruppo	2.238	2.067
Contributi Vari	1.813	5.353
Contributo in conto capitale	372	395
Plusvalenze alienazione cespiti	320	18
Totale proventi diversi	24.287	20.529
TOTALE	54.000	47.613

Gli altri ricavi e proventi incrementano complessivamente per € 6.387 mila; i contributi per programmi di ricerca incrementano di € 2.629 mila mentre i ricavi diversi incrementano di € 3.758 mila 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 € 8.606 mila e € 582 mila (€ 7.229 mila e € 743 mila nel 2024), evidenziando complessivamente un incremento pari al 15,3% rispetto allo scorso esercizio, pari ad € 1.216 mila. Si segnala che nel corso dell'esercizio si è provveduto a riscontare, per € 353 mila, il contributo per Ricerca Corrente 2025 assegnato nel mese di dicembre; tale importo si riferisce, secondo le indicazioni ricevute dal Ministero della Salute, ad impegni di spesa assunti entro la fine dell'esercizio.

Sono stati confermati i contributi, seppur con importi variabili rispetto ai precedenti esercizi, della Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS per € 5.902 mila, da parte della Commissione Europea per € 1.024 mila, della Regione Lombardia € 591 mila, della Fondazione Umberto Veronesi per € 715 mila, della Fondazione IEO – CCM per € 89 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 € 372 mila.

Risultano iscritti contributi relativi al contributo 5 per mille sulle dichiarazioni dei redditi relativi diverse campagne per € 8.156 mila come riepilogato nella tabella seguente:

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	residui	totale
Campagna 2006 (red 2005)	2.200	2.335	2.382	929																7.846
Campagna 2007 (red 2006)		1.000	2.000	1.078	1.838	744														6.660
Campagna 2008 (red 2007)			1.670	3.260	943															5.873
Campagna 2009 (red 2008)				4.635	580															5.215
Campagna 2010 (red 2009)					4.802	74														4.876
Campagna 2011 (red 2010)						3.941	766													4.707
Campagna 2012 (red 2011)							2.556	823												3.379
Campagna 2013 (red 2012)								4.857												4.857
Campagna 2014 (red 2013)									3.610	693										4.303
Campagna 2015 (red 2014)										5.049	1.458									6.507
Campagna 2016 (red 2015)											5.477	1.207	-							6.684
Campagna 2017 (red 2016)												6.530	658							7.188
Campagna 2012 MIUR												641	-							641
Campagna 2014 MIUR												11	487	500	20					1.018
Campagna 2018 (red 2017)													7.287	-						7.287
Campagna 2019 (red 2018)													-	6.223	1.567					7.790
Campagna 2020 (red 2019)														-	4.391	3.300				7.691
Campagna 2021 (red2020)																5.461	1.596	606	-	7.663
Campagna 2022 (red 2021)																	6.415	2.104	-	8.519
Campagna 2023 (red 2022)																		5.446	2.894	8.340
Campagna 2024 (red 2023)																			7.894	7.894
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	6.723	5.978	8.761	8.011	8.156	10.788	124.938

I recuperi da terzi comprendono i riaddebiti di spese per € 7.967 mila, (per € 2.164 mila contributi della Fondazione IEO – CCM), i ricavi per parcheggi per € 1.323 mila, addebiti vari ai pazienti per € 109 mila, i ricavi per la ristorazione per € 111 mila, e i ricavi per servizi vari per € 1.703 mila.

I ricavi infragruppo si riferiscono nel 2025 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, superiori rispetto allo scorso esercizio per € 4.848 mila, sono costituite da minori debiti verso fornitori (€ 5,2 milioni), da maggiori ricavi derivanti da esercizi precedenti (€ 1,1 milioni), da note credito su costi degli esercizi precedenti (€ 1,0 milioni), da maggiori riconoscimenti di Regione Lombardia a valere sullo scorso esercizio per funzioni ospedaliere (€ 0,4 milioni), da minori debiti verso il personale (€ 0,4 milioni), dal rilascio del fondo rischi assicurativi (€ 0,2 milioni), da indennizzo Metropolitana Milanese (€ 40 mila), da altri (€ 0,2 milioni)

COSTI DELLA PRODUZIONE

Costi della produzione € 319.101.527 (2024: € 299.154.622)

	2025	2024
Materie prime, sussidiarie, di consumo e merci	88.967.994	84.255.265
Variazione delle rimanenze	(688.973)	(3.017.284)
TOTALE	88.279.021	81.237.981

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

	2025	2024
Medicinali	51.585	48.879
Presidi sanitari	34.758	30.348
Materiali di consumo	589	713
Emocomponenti	1.347	1.298
TOTALE	88.279	81.238

I consumi si sono incrementati per € 7.041 (di cui € 2.706 mila riferibili al consumo di farmaci principalmente legati al file f).

Costi per servizi **69.250.713** **(2024: € 66.350.337)**

Comprendono le seguenti voci:

	2025		2024	
Appalti per servizi di:				
. Ristorazione	2.918		2.850	
. Pulizia e disinfestazione	1.917		1.823	
. Gestione Magazzino	842		148	
. Smaltimento rifiuti	811		785	
. Lavanderia	542		575	
. Gestione stabulario	519		635	
. Vigilanza	371		379	
. Gas medicali	371		444	
. Trasporto del personale	251		210	
. Servizi Scientifici	161		238	
		8.703		8.087
Manutenzioni diverse		16.898		14.716
Consulenze e prestazioni professionali		14.707		15.806
Convenzioni Universitarie		13.236		12.259
Utenze		5.615		5.749
Borse di studio dirette		2.546		2.317
Assicurazioni		2.056		2.069
Viaggi, riunioni, congressi e formazione		1.387		1.412
Altri servizi e collaborazioni d'ufficio		1.136		1.020
Emolumenti agli Organi Sociali		1.020		1.001
Pubblicità e promozione		942		889
Oneri bancari per carte di credito e altre commissioni		424		384
Prestazioni cliniche intragruppo		295		316
Spese postali		145		173
Trasporti		119		124
Varie		22		28
		60.548		58.263
TOTALE		69.251		66.350

I costi per servizi evidenziano, rispetto allo scorso esercizio, un incremento complessivo del 4,4 % pari ad € 2.901 mila.

Si evidenziano incrementi relativi alle manutenzioni per € 2.182 mila, alle convenzioni universitarie € 977 mila, alla gestione del magazzino € 694 mila, alle borse di studio dirette per € 229 mila, ai servizi

e collaborazioni d'ufficio per € 116 mila. Si evincono decrementi per € 1.099 mila per consulenze e prestazioni professionali, per € 193 mila la gestione dello stabulario e servizi scientifici, per € 134 mila per le utenze.

La partita "Emolumenti agli organi sociali" comprende i compensi spettanti al Consiglio di Amministrazione (€ 930 mila), al Collegio Sindacale (€ 59 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 € 62 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, € 4 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

€ 7.059.820

(2024: € 6.948.981)

Tali costi sono relativi principalmente a canoni d'affitto IEO Day Centre (€ 3.734 mila), canoni d'affitto per laboratori di ricerca presso il Campus IFOM – IEO (€ 1.855 mila), noleggio elettromedicali (€ 279 mila), noleggio autovetture (€ 355 mila), affitto ambulatori IEO centro (€ 190 mila), altri affitti e noleggi (€ 324 mila), noleggio attrezzature scientifiche (€ 104 mila), noleggi attrezzature d'ufficio (€ 35 mila), affitto via dei Missaglia (€ 161 mila), e concessioni (€ 23 mila).

Costo per il personale**€ 113.397.774****(2024: € 106.467.841)**

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

	€ per migliaia		Forza media	
	2025	2024	2025	2024
Retribuzioni e oneri accessori				
. Medici e laureati specializzati sanitari e di ricerca non medici	60.922	55.486	396	361
. Altre figure tecnico sanitarie				
Personale dipendente	33.385	32.674	682	679
. Amministrativi				
Personale dipendente	18.730	18.128	387	388
	113.037	106.288	1.465	1.428
Altri costi del personale	361	180	-	-
TOTALI	113.398	106.468	1.465	1.428

Il costo del personale dipendente incrementa per € 6.930 mila (6,5%).

L'aumento complessivo del costo per il personale è principalmente riferibile per € 5.436 mila (9,8%) all'incremento del costo per i medici, per € 711 mila (2,2%) all'incremento nel costo per i sanitari e per € 602 mila (3,3%) all'incremento del costo del personale amministrativo. L'aumento del costo per i medici è ascrivibile per € 2.486 mila ai maggiori riconoscimenti sull'attività libero professionale.

Il costo è comprensivo dell'accantonamento per rinnovi contrattuali pari a € 624 mila (€ 268 mila per altre figure sanitarie, € 201 mila per medici e laureati specializzati, ed € 155 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	€ 3.099.242	(2024 € 2.579.880)
---	-------------	--------------------

Ammortamento delle immobilizzazioni materiali	€ 13.783.550	(2024: € 13.034.316)
---	--------------	----------------------

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

€ 1.334.511	(2024: € 2.032.516)
-------------	---------------------

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	€1.305.362	(2024 € 1.250.544)
---------------------------	------------	--------------------

La posta considera l'accantonamento al fondo rischi ed oneri a fronte di ulteriori eventuali rischi nei confronti di richieste di danni avanzati dai pazienti.

Oneri diversi di gestione

€ 21.591.532

(2024: € 19.252.226)

Sono costituiti dalle seguenti voci:

	2025	2024
Sopravvenienze passive e insussistenze dell'attivo	1.936	389
Oneri contributo INPS 10%	695	688
Contributo cattedre universitarie	608	458
Libri e giornali	310	374
Quote Associative	201	149
Oneri contributo ENPAM	25	25
Totale	3.775	2.083
Imposte e tasse:		
. IVA indetraibile (pro-rata)	16.646	15.930
. IMU	682	651
. Tassa smaltimento rifiuti	278	279
. Altre	211	309
Totale	17.817	17.169
TOTALI	21.592	19.252

L'aliquota di indetraibilità dell'IVA si attesta al 78%, evidenziando un decremento di n. 2 punti percentuali rispetto all'esercizio precedente.

PROVENTI E ONERI FINANZIARI

Proventi e oneri finanziari	€ 52.581	(2024: € 306.414)
------------------------------------	-----------------	--------------------------

Altri proventi finanziari da titoli iscritti nelle immobilizzazioni

€ -	(2024: € 120.493)
------------	--------------------------

La voce nel 2024 accoglieva gli interessi maturati sui certificati di deposito iscritti tra le immobilizzazioni.

Altri proventi finanziari da titoli iscritti nell'attivo circolante

€ 792.757	(2024: € 1.551.413)
------------------	----------------------------

La voce si riferisce agli interessi maturati ai BOT e ai certificati di deposito.

Interessi e commissioni da altri e proventi vari	€ 245.502	(2024: € 226.620)
---	------------------	--------------------------

La voce si riferisce principalmente per € 223 mila agli interessi riconducibili agli interessi attivi maturati sul c/c e per € 20 mila agli interessi maturati su depositi cauzionali.

Interessi e altri oneri finanziari verso controllate	€ 830.310	(2024: € 1.448.667)
---	------------------	----------------------------

La posta considera gli interessi passivi maturati sulle operazioni di *cash pooling* verso la controllata Centro Cardiologico Monzino SpA.

Interessi e altri oneri finanziari	€ 154.530	(2024: € 134.650)
---	------------------	--------------------------

Sono costituiti principalmente da € 57 mila per oneri su fidejussioni, da € 91 mila da sconti e abbuoni passivi.

Utili e perdite su cambi	€ (838)	(2024: € (8.795))
---------------------------------	----------------	--------------------------

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

RETTIFICHE DI VALORE DI ATTIVITÀ FINANZIARIE

Rivalutazioni partecipazioni	€ 1.193.631	(2024: € 1.698.748)
------------------------------	-------------	---------------------

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 2024 della stessa.

IMPOSTE SUL REDDITO DELL'ESERCIZIO CORRENTI, DIFFERITE ED ANTICIPATE

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

Imposte correnti	€ 1.705.967	(2024: € 1.931.240)
------------------	-------------	---------------------

Le imposte correnti di competenza dell'esercizio sono relative ad IRAP per € 1.169 mila e ad IRES per € 878 mila. Tale voce ricomprende inoltre le sopravvenienze attive relative alle imposte riferibili allo scorso esercizio per complessivi € 341 mila.

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 2025			Esercizio 2024		
	Imponibile	Imposta	Aliquota	Imponibile	Imposta	Aliquota
	-	-	%	-	-	%
IRAP						
Valori teorici	121.256	4.729	3,90%	115.272	4.496	3,90%
Variazione in aumento	25.862	1.009	0,83%	23.356	911	0,79%
Variazioni in diminuzione	(117.140)	(4.568)	(3,77)%	(111.740)	(4.358)	(3,78)%
Valori effettivi IRAP	29.978	1.169	0,96%	26.888	1.049	0,91%
IRES						
Valori teorici	5.271	1.265	24,00%	5.372	1.289	24,00%
Variazione in aumento	9.357	2.246	42,60%	11.355	2.725	50,73%
Variazioni in diminuzione	(9.563)	(2.295)	(43,54)%	(13.146)	(3.155)	(58,73)%
Valori effettivi IRES	5.065	1.216	23,06%	3.581	859	16,00%
Impatto Ires agevolato	55,50%			57,92%		
	2.811	337	12,00%	2.074	249	12,00%
Impatto Ires non agevolato	44,50%			42,08%		
	2.254	541	24,00%	1.507	362	24,00%
Valori effettivi IRES Agevolato	5.065	878	16,66%	3.581	611	11,37%

(*) I dati di confronto relativi al 2024 sono quelli riportati nella dichiarazione Redditi 2025 (periodo d'imposta 2024)

Imposte differite e anticipate € **287.525** (2024: € **223.481**)

Nella voce Fondi Rischi ed oneri, cui si fa rimando, sono iscritte imposte differite (€ 509 mila) a seguito degli effetti riconducibili al disavanzo di fusione per incorporazione con Sogego Srl avvenuta nel dicembre 2020.

La voce crediti per imposte anticipate (€ 2.320 mila), cui si fa rimando, è stata iscritta tenendo conto della movimentazione dei fondi.

migliaia di euro

Descrizione	Esercizio 2025		
	Imponibile	Imposta	Aliquota Effettiva
			%
IMPOSTE DIFFERITE			
Disavanzo di fusione allocato su fabbricato 1/1/2025 non riconosciuto fiscalmente	2.445	514	21,00%
Ammortamento indeducibile 2025	(26)	(5)	
Disavanzo di fusione allocato su fabbricato 31/12/2025 non riconosciuto fiscalmente	2.419	509	
TOTALE IMPOSTE DIFFERITE	2.419	509	
IMPATTO NETTO IMPOSTE DIFFERITE		(5)	
IMPOSTE ANTICIPATE			
Fondo per rischi ed oneri 1/1/2025	6.978	1.465	21,00%
Utilizzi 2025	(2.679)	(564)	
Accantonamenti 2025	1.305	274	
Fondo per rischi ed oneri 31/12/2025	5.604	1.177	
Abbattimenti tariffari 1/1/2025	1.595	335	21,00%
Utilizzi 2025	(1.595)	(335)	
Accantonamenti 2025 - Note di credito	1.639	344	
Abbattimenti tariffari 31/12/2025	1.639	344	
Fondo svalutazione Crediti 1/1/2025	2.052	351	17,10%
Utilizzi 2025	(1.921)	(329)	
Accantonamenti 2025	1.034	177	
Fondo svalutazione Crediti 31/12/2025	1.165	199	
Fondo rischi per adeguamento CCNL 1/1/2025	2.016	432	21,00%
Utilizzi 2025	0	0	
Accantonamenti 2025	624	131	
Fondo rischi per adeguamento CCNL 31/12/2025	2.640	554	
Imposte di registro accantonate 1/1/2025	182	38	21,00%
Utilizzi 2025	(50)	(10)	
Accantonamenti 2025	83	17	
Imposte di registro accantonate 31/12/2025	216	46	

TOTALE IMPOSTE ANTICIPATE	11.263	2.320	
CREDITO IMPOSTE ANTICIPATE		2.320	
IMPATTO NETTO IMPOSTE ANTICIPATE		(293)	

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 2025.

Fideiussioni a favore di terzi	€	12.188.163	(2024: € 10.189.377)
--------------------------------	---	------------	----------------------

La composizione è la seguente:

Natura	Beneficiario	Importo
Parco Agricolo Sud MI	Parco Agricolo Sud MI	360
Finanziamento cattedre	Università di Milano	5.003
DM 352/22 PNRR	Università Bicocca MI	140
Contributi per la ricerca	Ministero Istruzione	462
Locazione laboratori di ricerca via Serio	Fabrica Immobiliare	3.991
Garanzia fidejussoria assicurativa	Ministero Università e ricerca	2.077
Bollo Virtuale	Ministero delle Finanze	155
TOTALE		12.188



Riportiamo di seguito le informazioni richieste per l'esercizio 2025 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 2024	07.07.2025	422.484
	Funzioni 2025	28.01.2025	496.890
		28.02.2025	496.890
		28.03.2025	496.890
		22.04.2025	496.890
		28.05.2025	496.890
		23.06.2025	496.890
		25.07.2025	503.386
		22.08.2025	503.386
		26.09.2025	503.386
		30.10.2025	503.386
		28.11.2025	503.386
		18.12.2025	503.386
Totale ATS Città di Milano			6.424.140
Ministero della Salute	Ricerca Finalizzata	26.09.2025	38.395
		26.09.2025	144.917
	PNRR	07.03.2025	1.200.000
		07.03.2025	400.000
		07.03.2025	396.000
	5*1000 2024	02.10.2025	7.894.767
	Ricerca Corrente 2025	31.07.2025	3.856.767
		22.12.2025	5.347.416
Totale Ministero della Salute			19.278.262
Totale complessivo			25.702.402



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 31.12.2020	80.579		7.410	45.497			796	134.282
Destinazione risultato d'esercizio 2020			79	717			(796)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2021							2.203	2.203
Saldi 31.12.2021	80.579		7.489	46.214			136.485	136.485
Destinazione risultato d'esercizio 2021			221	1.982			(2.203)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2022							3.592	3.592
Saldi 31.12.2022	80.579		7.710	48.196			3.592	140.076
Destinazione risultato d'esercizio 2022			359	3.233			(3.592)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2023							3.685	3.685
Saldi 31.12.2023	80.579		8.069	51.429			3.685	143.761
Destinazione risultato d'esercizio 2023			368	3.316			(3.685)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2024							5.372	5.372
Saldi 31.12.2024	80.579		8.437	54.745			5.372	149.133
Destinazione risultato d'esercizio 2024			537	4.835			(5.372)	
Utile (Perdita) d'esercizio 2025							4.471	4.471
Saldi 31.12.2025	80.579		8.974	59.580			4.471	153.604