



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

**Rendiconto di spesa fondi 5 per mille  
Enti della Ricerca Scientifica**

**ANNO FINANZIARIO 2022<sup>1</sup>**

**Ente beneficiario**

Denominazione sociale	<b>Fondazione Humanitas per la Ricerca ETS</b>
Codice fiscale	<b>97408620157</b>
Sede legale	<b>Via Manzoni 113 – 20089 - Rozzano (MI)</b>
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	<a href="mailto:fondazione.humanitasricerca@humanitas.it">fondazione.humanitasricerca@humanitas.it</a>
Scopo dell'attività sociale	<p>La Fondazione non persegue finalità di lucro e ha come scopo di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- promuovere la ricerca, anche applicata, nei settori della medicina e biomedicina.</li><li>- promuovere iniziative di raccolta fondi per sostenere le proprie finalità;</li><li>- promuovere e sostenere progetti di assistenza e supporto ai pazienti delle strutture cliniche del Gruppo Humanitas.</li></ul> <p>La Fondazione persegue il proprio scopo sia direttamente o indirettamente attraverso il finanziamento e/o la collaborazione con altri enti o persone giuridiche nelle quali essa abbia una partecipazione, con altri enti privati e pubblici, italiani ed esteri, e in particolare ai fini della migliore integrazione tra attività di ricerca scientifica e attività di assistenza clinica con le strutture appartenenti al Gruppo Humanitas.</p> <p>Per raggiungere i propri scopi la Fondazione assume le più opportune iniziative comprese quelle di erogare finanziamenti, borse, premi di studio, contributi, organizzare corsi di formazione e perfezionamento, convegni, seminari, nonché quelle di pubblicazione, nel rispetto della normativa di settore, di prodotti editoriali.</p> <p>Sempre al fine del conseguimento dei propri scopi, la Fondazione, inoltre, potrà gestire e coordinare fondi, lasciti e contributi indirizzati alle strutture del gruppo Humanitas con i quali la Fondazione medesima collaborerà nell'espletamento delle proprie attività.</p> <p>La Fondazione, infine, adotta le misure necessarie per riservare a sè, ovvero - per i settori di interesse di ciascuna di essi - alle sopracitate strutture sanitarie, ovvero a terzi con il cui contributo abbia sviluppato specifici progetti, i diritti di proprietà intellettuale ed industriale conseguenti alla ricerca da essa finanziata.</p>

<sup>1</sup> Indicare l'anno finanziario al quale si riferisce l'erogazione.



Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca

Nominativo legale rappresentante	Alberto Mantovani
----------------------------------	-------------------

### Contributo percepito

Data percezione	01/12/2023
Importo	418.686,10

### Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>SPESE DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale medico dedicato (Paolo Vietti, Barni Annalisa, Oppedisano Benedetta) 2. Personale dedicato (Anna Sirtori – 100%)	33.808,44	33.808,44
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (15%) 2. Licenza Verso Vision per gestione cadute 3.	42.206,60	42.206,60
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> <b>Risorse umane dedicate alle attività progettuali (effort 100% sui progetti)</b> <b>Acquisto beni e servizi</b> - Consumabili e reagenti per biologia molecolare e cellulare, incluso reagenti chimici, anticorpi e reagenti per citometria, sequenziamento - Kit Diagnostici Liason Brahms MR-proADM <b>Altro</b> - Costi indiretti (15%) - Servizio di elaborazione statistica e pubblicazione dei dati finali	342.671,06	342.671,06

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale della Ricerca**

-		
<b>TOTALE</b>	<b>418.686,10</b>	<b>418.686,10</b>

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web

<https://fondazionehumanitasricerca.it/la-fondazione/> sezione "Rendicontazione e Trasparenza"

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs.196/2003 e al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR).

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto complessivo di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 – [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

## **RIEPILOGO RENDICONTI:**

Verso Vision Sistema di prevenzione dalle cadute in ospedale	38.043,84
Attivazione di un nucleo operativo di Simultaneous care per Pazienti Oncologici fragili in stadio avanzato ma in terapia attiva, con l'obiettivo di migliorare il processo di cura e la qualità di vita, prevenendo accessi impropri al PS e ricoveri	106.500,00
L'uso del biomarcatore MR-proADM, su campione ematico, per identificare la gravità della malattia e il trattamento della sepsi al fine di riconoscere precocemente la disfunzione d'organo e quindi prevenire outcome avversi	17.434,00
Progetto di riorganizzazione del Pronto Soccorso tramite presa in carico precoce dei pazienti secondo percorsi omogenei per sintomi/patologie da parte di infermiere dotato di competenze avanzate	69.000,00
Analisi computazionale della biomeccanica del rachide	34.500,00
Ruolo della PET con 18F-MISO come indicatore di ipossia tumorale nel tumore rinofaringeo, all'interno di uno studio clinico nazionale	41.400,00
Radiomic, clinical and biomarker-based predictors of clinical outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first line checkpoint inhibitors with or without platinum-based chemotherapy	50.000,00
Immunoterapia dei tumori non ginecologici ed eventi avversi immuno-correlati: una prospettiva di genere	61.808,26
<b>TOTALE IMPORTI SINGOLI PROGETTI</b>	<b>418.686,10</b>

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

<b>TOTALE FONDI 5X1000 ANNO 2022</b>	<b>418.686,10</b>
--------------------------------------	-------------------

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca  
Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022  
Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Verso Vision Sistema di prevenzione dalle cadute in ospedale

**Obiettivo del progetto:** diminuire il tasso di cadute accidentali durante la degenza in Humanitas e di conseguenza i relativi danni (trauma cranico, ematoma, frattura, contusione, escoriazione, ferita, distorsione, ecc...).

Le cadute accidentali in Humanitas sono un fenomeno in costante monitoraggio. Un gruppo di lavoro permanente si occupa di portare avanti strategie di miglioramento per contenerne il rischio: come ad esempio l'implementazione di materiale informativo, le sessioni dedicate alla formazione, l'analisi dei dati con il coinvolgimento del personale, l'adozione di nuove tecnologie come Verso Vision.

VERSO VISION è un software che analizza i movimenti dei pazienti e, sulla base dell'Intelligenza Artificiale, è in grado di valutare potenziali pericoli.

I pericoli comunemente analizzati da VERSO VISION sono le uscite dal letto, le cadute ed il ritardo nel ritorno dalla toilette.

Al momento dell'ingresso nella struttura, il livello di alert viene impostato per ogni paziente in base alle sue specifiche condizioni.

Il sistema invia alert agli operatori su dispositivi mobili.

La privacy è garantita da una serie di protezioni e crittografie molto vincolanti.

Il software VERSO VISION è installato su un server che rimane fisicamente all'interno della struttura. Nessun dato viene inviato in Cloud o in Internet.

Gli operatori hanno a disposizione un software sul PC e un'App sui dispositivi mobili Android.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (15%) 2. Licenza Verso Vision per gestione cadute	36.571,29	36.571,29
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> Personale dedicato allo studio Costi indiretti (15%)	1.472,55	1.472,55
<b>TOTALE</b>	<b>38.043,84</b>	<b>38.043,84</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Attivazione di un nucleo operativo di Simultaneous care per Pazienti Oncologici fragili in stadio avanzato ma in terapia attiva, con l'obiettivo di migliorare il processo di cura e la qualità di vita, prevenendo accessi impropri al PS e ricoveri

**Background**

Il progetto prende vita da uno studio pilota in corso di svolgimento presso HMD nel 2023 "Coinvolgimento precoce dell'accompagnatore (caregiver) nella gestione del paziente fragile in Pronto Soccorso" che nel corso della sua realizzazione ha sottolineato l'importanza e l'esigenza di creare un percorso che vede protagonista il paziente fragile oncologico. L'obiettivo è migliorare l'assistenza ai pazienti fragili oncologici, coinvolgendo precocemente e "simultaneamente" un nucleo operativo multidisciplinare, che risponda alle esigenze di presa in carico dei bisogni del paziente oncologico fragile, ma in terapia attiva e non ancora terminale (e quindi senza i criteri per l'accesso ai servizi territoriali di cure palliative domiciliari/hospice ndr. Prognosi 60 gg) , con particolare riferimento a quelli del dolore e socio-assistenziali, in una prima fase, ampliando poi anche agli aspetti nutrizionali e di palliazione più ampia. L'obiettivo è garantire una assistenza qualificata ed integrata della struttura ospedaliera, che permetta al paziente di essere tutelato e assistito nei suoi bisogni anche al domicilio, riducendo gli accessi impropri al pronto soccorso e ai reparti ospedalieri. Questo intervento mira in prima battuta a completare il processo di cura e di presa in carico del paziente, migliorandole la qualità di vita, ma anche a contrastare un effetto boarding in pronto soccorso, ricoveri impropri in degenza ed accessi ripetuti presso l'ambulatorio di Oncologia per bisogni clinici e socio-assistenziali non propri del Servizio.

**Materiali e Metodi:**

1 . Identificazione e Valutazione dei Pazienti Fragili: Implementare un sistema di identificazione precoce dei pazienti oncologici fragili

2. Creare un nucleo operativo multidisciplinare, coordinato da un care manager infermieristico che funga da riferimento e filtro per prendere in carico il bisogno ed indirizzare la risposta in modo coordinato ed efficace tra gli specialisti coinvolti: oncologo, anestesista, assistente sociale,

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

psicologo, e come sviluppo ulteriore nutrizionista e palliativista.

3. Inclusione di HMD all'interno della Rete territoriale di cure: Indirizzare i pazienti verso i servizi territoriali comunque disponibili, fornendo un supporto specializzato a domicilio per i pazienti fragili, fungendo da connettore tra i diversi nodi del sistema

4. Formazione del Personale Sanitario sui criteri di identificazione dei pazienti fragili, sulle cure palliative e sui servizi disponibili a livello territoriale.

5. Comunicazione Efficace tra il personale sanitario, i pazienti e le loro famiglie riguardo alle opzioni di cura.

4. Indicatori Chiave di Performance (KPI):

- Numero di pazienti presi in carico dal nucleo

- Volumi dei Ricoveri ripetuti nel periodo di attuazione del progetto che saranno confrontati con i volumi dell'anno 2023

Volumi accessi impropri in Pronto Soccorso nel periodo di attuazione del progetto che saranno confrontati con i volumi dell'anno 2023

Volumi accessi impropri in ambulatorio oncologico nel periodo di attuazione del progetto che saranno confrontati con i volumi dell'anno 2023

Attraverso l'implementazione miriamo ad ottenere i seguenti benefici previsti:

Consentire ai pazienti fragili di ricevere cure più appropriate e personalizzate a domicilio, migliorando la loro qualità di vita e riducendo l'impatto psicologico delle cure ospedaliere.

Ottimizzare le risorse riducendo i costi associati agli accessi impropri e agli interventi ospedalieri non necessari, contribuendo a un utilizzo più efficiente delle risorse sanitarie.

Ridurre gli accessi impropri al pronto soccorso e ai reparti ospedalieri, alleviando il sovraffollamento e migliorando l'efficienza dei servizi di emergenza.

- Promuovere la Sostenibilità del Gruppo Humanitas riducendo i costi associati a interventi ospedalieri inappropriati e accessi impropri al pronto soccorso.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale medico che lavora al progetto (Paolo Vietti, Barni Annalisa, Oppedisano Benedetta)	21.308,44	21.308,44
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (15%)	3.760,31	3.760,31

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI</b> <sup>4</sup>		
Personale medico che lavora al progetto (Paolo Vietti, Barni Annalisa, Oppedisano Benedetta, altro personale) Costi indiretti (15%)	81.431,25	81.431,25
<b>TOTALE</b>	<b>106.500,00</b>	<b>106.500,00</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

---

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

L'uso del biomarcatore MR-proADM, su campione ematico, per identificare la gravità della malattia e il trattamento della sepsi al fine di riconoscere precocemente la disfunzione d'organo e quindi prevenire outcome avversi

**Background:**

Lo scopo del progetto, nel quadro in particolare della gestione della sepsi, è evidenziare la capacità predittiva a supporto dei dati clinici, del biomarcatore Mid Regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) integrato ai biomarcatori convenzionali procalcitonina (PCT), lattati, proteina C-reattiva (PCR) rispetto all'utilizzo dei soli ( al solo utilizzo dei ) biomarcatori abituali, per la stratificazione del rischio del paziente, la definizione di una corretta terapia antibiotica e quindi il controllo del quadro settico nell'ottica di riduzione della mortalità da sepsi/shock settico. Come obiettivo secondario si ritiene di ottenere anche un più appropriato utilizzo del setting assistenziale intensivo, con riduzione della degenza in TI del paziente settico. In particolare laddove i pl di TI sono limitati e quindi cruciali per la presa in carico delle emergenze di pazienti di PS e degenti ed il supporto post-operatorio ai pazienti chirurgici critici, il loro corretto utilizzo diventa fondamentale per la gestione del rischio clinico.

**Ipotesi:**

la MR-proADM, emerge dai dati di letteratura, che:

- è un biomarcatore associato al peptide adrenomedullin (ADM). L'adrenomedullina è un ormone e un vasodilatatore prodotto principalmente a livello vascolare e cardiaco e svolge diverse funzioni fisiologiche tra cui la regolazione del tono vascolare, la modulazione del sistema immunitario e la partecipazione alla risposta infiammatoria;
- è quindi predittivo del danno d'organo (di cinque organi: respiratorio, coagulativo, cardiovascolare, neurologico e renale) quindi un biomarcatore con un elevato potere prognostico per la stratificazione del rischio;
- è un marker per: infezioni respiratorie delle vie basse, infezioni urinarie, sepsi e danno renale;
- aumenta nelle infezioni sia batteriche sia virali;
- alti livelli correlano con la severità della sepsi;

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

- i livelli di MR-proADM sono indipendenti dal tipo di germe che causa l'infezione, ma sono direttamente correlati all'intensità ed alla severità dell'infezione stessa.

La valutazione dei livelli di MR-proADM dovrebbe essere in grado di identificare tempestivamente pazienti con infezioni gravi, facilitando in tal modo la diagnosi e il trattamento di sepsi e shock settico e riducendo la mortalità. In particolare, essendo stato identificato come marcatore prognostico verrebbe utilizzato in terapia intensiva, allo scopo di valutare il rischio di mortalità nei pazienti con sepsi. L'esecuzione di tale esame, quindi, potrebbe avere un ruolo chiave nel processo decisionale riguardante la strategia antibiotica da utilizzare. Se appropriata vede una progressiva e continua diminuzione di MR-proADM mentre altresì un aumento, durante la terapia antibiotica, potrebbe indirizzare a una scelta antibiotica diversa e più efficace in termini di appropriatezza, sia di tempestività

#### Materiali e Metodi:

1- lo studio deve essere condotto sui pazienti ricoverati in Terapia Intensiva da PS o degenza per sospetta sepsi o in shock settico

2- utilizzo del Kit diagnostico Liaison Brahms MR-proADM

3- gestione del monitoraggio da parte di un biologo del Laboratorio Analisi in qualità di data manager e facilitatore tra i clinici nel monitoraggio dell'andamento dei pazienti afferenti allo studio.

#### Fase 1: Analisi del bisogno:

individuazione precoce dei casi gravi di sepsi prima della determinazione del danno di organo.

Per un periodo tra i 3 e i 6 mesi, in relazione alle casistiche rilevate nel ns ospedale, verranno individuati i soggetti target (punto 1, materiali e metodi) da sottoporre allo studio.

#### Fase 2: Definizione ed implementazione:

Per un periodo di 18 mesi lo studio prevedrà la misurazione dei seguenti parametri e/o esami diagnostici secondo la seguente cadenza (punto 2, materiali e metodi), per i soggetti target individuati:

	All'arrivo in PS o al ricovero in TI	Al rialzo del picco febbrile	A 48 h dall'accesso	A 5 gg dall'accesso
Proteina C reattiva (PCR)	X		X	X
Lattati	X		X	X
Procalcitonina (PCT) e emocromo ( GB )	X		X	X
<emocolture urine e BAS	X	X		
qSOFA SOFA	X		X	X
NEWS2	X		X	X
Temperatura corporea	X	X	X	X
MR-pro ADM	X		X	X

l'individuazione precoce del danno d'organo dovrebbe ridurre la % di ospedalizzazione e mortalità; inoltre dovrebbe modulare la % di sovrainfezioni e un migliore utilizzo della terapia antibiotica

#### Fase 3: Monitoraggio risultati e conclusioni: 12 mesi

1- primario obiettivo è l'individuazione precoce del danno d'organo: con conseguente riduzione del tempo di ospedalizzazione nel reparto di terapia intensiva e valutazione dell'efficacia della predittività del test MR-pro ADM (anche rispetto al monitoraggio della

procalcitonina (PCT) e della proteina C reattiva (PCR), abitualmente applicati nella pratica clinica; valutazione della riduzione di outcome avversi, quali, la disfunzione d'organo, il MOF (multi organ failure) o il decesso nei pazienti con sepsishock settico, in associazione all'uso della MR-proADM, rispetto allo stesso numero di casi in retrospettiva.

- 2- Obiettivi secondari: allerta precoce per complicanze aggiuntive per esempio sovrainfezioni (perdurare dello stato settico/shock settico con aumento progressivo dei marcatori e rivalutazione della terapia antibiotica) e quindi rivalutazione della terapia; durata della terapia antibiotica e tempestività nella de-escalation terapeutica; dimissione sicura dalla terapia intensiva.

Obiettivi di processo: contenimento del tempo trascorso dal paziente in terapia intensiva, con l'obiettivo di ottimizzare il consumo di cure intensive: KPI-> misurazione della riduzione della degenza media del target pazienti afferenti lo studio vs un campione dello stesso numero di pazienti retrospettivo; Raccogliere feedback dal personale medico riguardo all'usabilità della MR-proADM nella pratica clinica, la facilità di interpretazione dei risultati e la loro percezione dell'impatto sulla qualità delle cure.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
Costi del personale che seguirà i pazienti fragili Kit Diagnostici Liason Brahms MR-proADM Servizio di elaborazione statistica e pubblicazione dei dati finali  Costi indiretti (15%)	17.434,00	17.434,00
<b>TOTALE</b>	<b>17.434,00</b>	<b>17.434,00</b>

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca  
Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022  
Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Progetto di riorganizzazione del Pronto Soccorso tramite presa in carico precoce dei pazienti secondo percorsi omogenei per sintomi/patologie da parte di infermiere dotato di competenze avanzate

**Razionale**

Descrizione del problema

I tempi di permanenza totale del paziente in Pronto soccorso oggi sono dilatati a causa delle richieste contemporanee di azioni su eventi che oscillano dalla bassa fino all'altissima criticità e che incombono sul medico d'urgenza (fenomeno dell'imbuto, vedi figura sotto). L'assetto organizzativo attuale dei DEA/PS vede nel triage una diga per regolare gli accessi, fatta eccezione per le emergenze (codici rossi). Ciò determina per i pazienti lunghe ed inutili attese, foriere di aggressioni al personale sanitario e di risposte cliniche inadeguate ed inappropriate ai bisogni di salute e con un incremento dei costi.

Azione

Innovare l'assetto organizzativo del PS di Humanitas Gradenigo mettendo al centro il paziente attraverso la presa in carico del paziente subito dopo il triage da parte di un infermiere dotato di competenze avanzate -denominato infermiere di flusso/processo- che avvia l'iter diagnostico/terapeutico. La presa in carico avverrà secondo processi/flussi omogenei per sindrome/patologia/assorbimento di risorse, implementando protocolli specifici per ogni flusso.

Quanto sopra è coerente con le linee di indirizzo di organizzazione del triage approvate nel 2019 dalla Conferenza Stato Regioni (vedi pag 15 punto 3.2 "Organizzazione dei flussi di trattamento", vedi nota bibliografica), riprese dalla Regione Piemonte con specifica DGR.

Attraverso questa nuova organizzazione del PS di Humanitas Gradenigo circa il 50% dei passaggi (circa 20.000 passaggi rispetto ai dati 2023, la maggioranza dei codici a bassa priorità) verrebbero presi in carico precocemente dall'infermiere di flusso avviandoli al corretto percorso diagnostico/terapeutico senza attendere la visita medica.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## Risultati attesi

- ✓ Miglioramento della qualità delle cure percepita e reale
- ✓ Miglioramento della qualità dell'assistenza percepita e reale
- ✓ Miglioramento della qualità di lavoro percepita e reale.
- ✓ Ridistribuzione dei carichi di lavoro con riduzione degli errori a causa dell'eccesso di stimoli per unità di tempo.
- ✓ Miglioramento della soddisfazione dei pazienti.
- ✓ Acquisizione infermieristica di competenze avanzate.

## INDICATORI/OBIETTIVI

### 1. EFFICIENZA

- ➔ riduzione dei tempi "inattivi" per il paziente e risposte congrue ed in linea con le migliori evidenze (vedi descrizione attività più avanti)
  - Quasi azzeramento del tempo tra triage e presa in carico/inizio percorso diagnostico e terapeutico.
  - riduzione del 20% del tempo di permanenza totale in PS dei pazienti presi in carico dall'infermiere di flusso/processo.
  - Riduzione del 20% del tempo di definizione dell'esito del paziente in PS preso in carico dall'infermiere di flusso/processo (osservazione breve intensiva, ricovero o dimissione).
  - Ciò comporta:
- ➔ Più efficiente utilizzo dei servizi (radiologia/laboratorio analisi/ambulatori specialistici) nelle ore di loro piena attività.
- ➔ Riduzione del sovraffollamento medio in PS (Indice NEDOCS) e conseguente riduzione rischio di errore

### 2. EFFICACIA

- Incremento del 20% della conclusione dell'iter diagnostico/terapeutico del paziente preso in carico dall'infermiere di flusso/processo nel corso dello stesso passaggio di PS

### 3. APPROPRIATEZZA

- Corretto e tempestivo inserimento del paziente nel percorso diagnostico terapeutico: incremento del 20%

Ciò comporta:

- ➔ Riduzione della morbilità e mortalità associata al ritardo di presa in carico.
- ➔ Incremento degli esiti favorevoli associata alla tempestiva presa in carico

Corretta allocazione delle risorse/competenze umane e tecnologiche disponibili.

## **CRONOPROGRAMMA PROGETTO**

**STEP 1** CONDIVISIONE DEL PROGETTO A LIVELLO STRATEGICO AZIENDALE con tutti gli stakeholder → 1° bimestre 2024).

**STEP 2** ACQUISIZIONE CONOSCENZE E COMPETENZE (FORMAZIONE E TUTORAGGIO).

30/50 ore suddivise tra :

- **Corsi di formazione** per **ogni area** di intervento (vedi figura punto 2 rationale): 3°-4°-5° bimestre 2024.
- **Formazione sul campo (FSC)** per **ogni area** di intervento (vedi figura punto 2 rationale): 4°-5° bimestre 2024, 1° bimestre 2025.

STEP 3 IMPLEMENTAZIONE nella pratica clinica: dal 2° bimestre 2025

## AREE DI INTERVENTO

### 1. TRAUMI NON COMPLICATI

Utilizzando condivisi e validati item di esclusione (c.d. “red flags”) per la definizione di “trauma non complicato” e facendo ricorso a strumenti validati e largamente utilizzati in PS/DEA a livello internazionale (vedi bibliografia) come criteri di inclusione per

- trauma cranico [CT HEAD rule]
- cervicalgia post-traumatica [C-SPINE rule]
- Traumi/distorsioni ginocchio, caviglia, polso [Ottawa ankle and knee rules, Amsterdam rules]
- traumi non complicati di altri distretti (es: emicostato, spalla)

l'infermiere di processo dopo aver valutato l'assenza dei criteri di esclusione e la presenza di criteri clinici richiederà la TAC cranio e/o l'Rx di distretto ed invierà direttamente il paziente in radiologia.

### 2. SINDROMI AD ELEVATO ASSORBIMENTO DI RISORSE (SEAR)

I seguenti sintomi di comune presentazione in PS/DEA risultano essere tra i più impegnativi per tempo e risorse medico infermieristiche assorbite. Alla presentazione di questi sintomi l'infermiere di flusso/processo procederà ad eseguire gli accertamenti indicati e -secondo criteri di allarme predefiniti- informerà immediatamente il medico in caso di sospette alterazioni patologiche.

- **DOLORE TORACICO**: esecuzione e prima valutazione ECG + prelievo per marker di danno cardiaco pre-visita medica.
- **DISPNEE E RIACUTIZZAZIONI IN BPCO**: esecuzione e prima valutazione EGA + ematochimici pre-visita medica
- **COLICA RENALE**: applicazione protocollo antalgico endovenoso pre-visita medica, prima valutazione ecografica per segni indiretti di calcolosi ureterale ostruente.
- **RITENZIONE URINARIA ACUTA**: conferma/esclusione ecografica e posizionamento del catetere vescicale
- **STROKE**: previa verifica assenza criteri di esclusione, attivazione immediata percorso trombolisi da triage tramite invio immediato in TAC e allerta medico d'urgenza e neurologo.
- **FRATTURA DI FEMORE sospetta**: Rx distretto + ematochimici prechirurgici+ ECG pre-visita medica e protocollo antalgico

### 3. SEE AND TREAT

L'esperienza della Regione Toscana ed in parte dell'Emilia Romagna ha avuto risonanza a livello nazionale e sono in corso progetti avanzati di attivazione in altri sistemi regionali (es: Lombardia). Il percorso gestito dal personale infermieristico del Pronto Soccorso adeguatamente formato, verrà concluso dalla valutazione medica finale per venire incontro alle attuali problematiche medico-legali a garanzia dei professionisti coinvolti e dell'Azienda.

- Tamponamento nasale anteriore nell'epistassi

Gestione ferite (irrigazione, anestesia, sutura, disinfezione) e ustioni di I e II grado.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
Personale dedicato alle attività del progetto Spese di assicurazione Costi indiretti (15%)	69.000,00	69.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>69.000,00</b>	<b>69.000,00</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

**Analisi computazionale della biomeccanica del rachide**

I modelli “in silico” della colonna vertebrale rappresentano strumenti preziosi per comprendere la biomeccanica di base che sottende specifici meccanismi fisiopatologici e per supportare le decisioni cliniche e chirurgiche. Esistono diversi approcci modellistici in base agli obiettivi di ricerca, tra cui la scelta tra modelli specifici per il paziente, il gruppo o l'intera popolazione, l'inclusione di strutture anatomiche dettagliate o semplificate, e l'utilizzo di proprietà meccaniche lineari o non lineari.

Numerosi ricercatori hanno sviluppato modelli accurati, concentrandosi spesso su segmenti limitati della colonna, come L1-S1, rispettando l'anatomia spinale e utilizzando proprietà materiali eterogenee e non lineari per prevedere dinamiche e stress specifici sotto carichi semplificati o complessi. Altri approcci, come i modelli muscoloscheletrici multi-corpo, descrivono l'attivazione muscolare complessa ma forniscono solo indicazioni generali sulla cinematica e dinamica spinale.

Recentemente, l'attenzione si è spostata verso modelli personalizzati, basati su ricostruzioni da immagini cliniche o su analisi statistiche come la PCA(5). Un'alternativa è rappresentata dai modelli parametrici, che necessitano di informazioni cliniche limitate e permettono di generare rapidamente modelli scalabili e rappresentativi di coorti virtuali. Nonostante i progressi, mancano ancora modelli parametrici geometrici che rappresentino l'intero segmento toracico o includano la gabbia toracica in modo completo.

- Il presente studio si propone di impiegare la modellazione ad elementi finiti per esaminare il comportamento della colonna lombare in condizioni fisiologiche e patologiche, in statica e in dinamica, in seguito ad interventi chirurgici come la decompressione e l'artrodesi. Andremo alla ricerca degli elementi essenziali per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche efficaci da introdurre nell'attività assistenziale clinico-chirurgica.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## Obiettivi generali

- Creare un modello a elementi finiti del rachide/colonna vertebrale che includa: componente osteo-tendinea (vertebre, costole, dischi intervertebrali); (in seconda istanza) muscoli
- Integrare il modello con una geometria parametrizzata del rachide che sia personalizzabile e rappresentativo di diverse situazioni fisiologiche/patologiche (v. Sezione 3 – Geometria)
- Analizzare meccanicamente le seguenti configurazioni, in condizioni fisiologiche e patologiche (da definire): ortostatica (in piedi); dinamica, ossia in posizioni e/o situazioni di carico particolari.

### 1. Sviluppo degli strumenti su una porzione di colonna

Costruzione dell'unità funzionale, composta da due vertebre + un disco intervertebrale, in condizioni fisiologiche. Gli strumenti utilizzati saranno sviluppati già nell'ottica di essere applicabili al sistema più complesso oggetto di questo progetto.

1.1 Ricostruzione della geometria a partire da imaging diagnostico (MRI + proiezioni radiografiche coronale/sagittale)

1.2 Implementazione del solutore agli elementi finiti per la meccanica dell'osso e del disco.

1.3 Calibrazione dei parametri strutturali sulla base della letteratura

1.4 Verifica dei risultati sulla base di risultati di letteratura / validazione rispetto a dati clinici o sperimentali

### 2. Estensione degli strumenti alla componente osteo-tendina dell'intero rachide

Per i primi 3 punti, consideriamo condizioni fisiologiche.

2.1 Ricostruzione della geometria a partire da imaging diagnostico

2.2 Calibrazione dei parametri strutturali dell'intero sistema

2.3 Verifica/validazione in posizione ortostatica

2.4 Estensione e possibile validazione ad altre posizioni e a condizioni patologiche

Alla fine di questo punto, il modello meccanico è pronto per accettare qualunque tipo di geometria di interesse.

### 3. Parametrizzazione della geometria del rachide

3.1 Identificazione dei principali parametri geometrici con rilevanza clinica

3.2 Sviluppo di un modello parametrico che possa modulare diverse posizioni e diverse patologie

3.3 Analisi dell'effetto dei parametri geometrici sulla risposta meccanica della struttura (analisi di sensitività), integrando la geometria parametrizzata al punto 3.2 all'interno del modello meccanico sviluppato al punto 2.

Un modello ad elementi finiti accurato e completo del rachide umano rappresenterebbe uno strumento fondamentale per approfondire la comprensione della fisiologia e dei processi patologici che lo coinvolgono. Una definizione più precisa di queste dinamiche potrebbe favorire lo sviluppo di trattamenti innovativi e personalizzati. Inoltre, il modello consentirebbe di "testare" virtualmente gli effetti di dispositivi e impianti attualmente in uso, supportando così la progettazione di soluzioni più efficaci e sicure.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale dedicato alle attività progettuali (Anna Sirtori – 100%)	12.500,00	12.500,00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (15%)	1.875,00	1.875,00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
Personale dedicato alle attività progettuali (Anna Sirtori – 100%) Costi indiretti (15%)	20.125,00	20.125,00
<b>TOTALE</b>	<b>34.500,00</b>	<b>34.500,00</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Ruolo della PET con 18F-MISO come indicatore di ipossia tumorale nel tumore rinofaringeo, all'interno di uno studio clinico nazionale

Il tumore della rinofaringe (NPC) localmente avanzato è endemico in Asia, mentre in Europa rappresenta una patologia rara, con un'incidenza stimata di 0,4 per 100.000. Il NPC è anche noto per essere altamente sensibile alla radioterapia e alla chemioterapia e la sua prognosi è notevolmente migliorata negli ultimi decenni, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 98% al 71% a seconda dello stadio di malattia. Tuttavia, ci sono due principali esigenze insoddisfatte in questo contesto: ridurre il carico di tossicità nel sottogruppo di pazienti con buona prognosi e aumentare la sopravvivenza in quelli con prognosi sfavorevole.

Inoltre, mancano dati riguardanti possibili strategie terapeutiche nelle popolazioni non endemiche di NPC (Bossi et al, Ann Oncol. 2021).

Essendo un cancro correlato a un virus, il NPC potrebbe beneficiare della correlazione tra carico della malattia, risposta al trattamento e marcatori biomolecolari, come il DNA circolante dell'EBV. In un ampio studio che ha coinvolto 673 pazienti con LA-NPC sottoposti a chemioterapia di induzione sequenziale radicale (IC) seguita da chemioterapia e radioterapia concomitanti (CRT), gli esami longitudinali del DNA dell'EBV nel plasma hanno permesso l'identificazione di distinti fenotipi prognostici.

Questi risultati aprono la strada alla progettazione di possibili strategie di de-intensificazione/intensificazione adattate al rischio, secondo la dinamica della misurazione del DNA di EBV. Questo ha permesso il disegno dello studio "Interlayer", multicentrico, nazionale, che prevede l'arruolamento di pazienti con NPC localmente avanzato suscettibili di chemioterapia di induzione, seguita da un trattamento personalizzato in base alla risposta ottenuta (radiologica

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

e su EBV DNA).

Inoltre, risultati preliminari in un'altra patologia virus-relata, il carcinoma dell'orofaringe causato da HPV, hanno dimostrato il valore predittivo della PET con 18F-MISO, un radiofarmaco in grado di identificare la presenza di ipossia, sulla modulazione della intensità del trattamento radioterapico e chemioterapico (Lee N, J Clin Oncol 2024).

Il presente progetto mira a valutare il ruolo prognostico della PET con 18F-MISO effettuata al termine della chemioterapia di induzione e prima del trattamento radio-chemioterapico concomitante, tra i pazienti che effettueranno il trattamento presso ICH. Si prevede di effettuare l'esame in 30 pazienti.

Verranno analizzati i seguenti parametri di outcome:

- Correlazione tra risposta radiologica MRI e risposta con PET 18F-MISO
- Correlazione tra valori di EBV DNA post IC e captazione PET 18F-MISO

Correlazione tra esito PET 18F-MISO e progression-free survival e overall survival

#### DESCRIZIONE ATTIVITA'

Implementazione della metodica di sintesi del radiofarmaco in sperimentazione 18F-MISO. Produzione del radiofarmaco, per ogni sessione di esame, con relativi controlli di qualità mediante HPLC. Esecuzione dell'esame diagnostico 18F-MISO PET/CT. Interpretazione dell'imaging, con metodiche visive, semiquantitative e di radiomica.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.

Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, per prestazioni extra (GCP, PET) Costi indiretti (15%)	41.400,00	41.400,00
<b>TOTALE</b>	<b>41.400,00</b>	<b>41.400,00</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca  
Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca  
Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022  
Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Radiomic, clinical and biomarker-based predictors of clinical outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first line checkpoint inhibitors with or without platinum-based chemotherapy

**BACKGROUND**

Several immune checkpoint inhibitors (ICIs) alone or in combination with platinum based-chemotherapy have demonstrated superior outcome when compared with chemotherapy alone in PD-L1-selected or -unselected patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with clinically meaningful survival benefit and with a generally manageable toxicity profile.

In several countries, including Italy, single agent ICIs remain the only available immunotherapy-based strategy for patients with PD-L1 overexpressing NSCLC due to regulatory restrictions. In contrast, multiple chemo-ICIs combinations can be offered to patients with PD-L1 levels <50% (low or no expressors). PD-L1 expression assessed on tumor samples collected at diagnosis represents the major driver for treatment selection, however clinical outcomes may vary significantly among patients with similar PD-L1 levels, suggesting that other factors affect sensitivity to ICIs, including clinical, biological and radiological parameters.

Our single center study aims to retrospectively identify artificial intelligence (AI)-based models including radiomic, molecular and clinical features to predict outcome in advanced NSCLC patients treated with first-line checkpoint inhibitors with or without platinum-based chemotherapy at our institution and to validate our findings in prospective cohorts.

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

## **PATIENTS**

### **Retrospective cohorts:**

*R1.* Patients with advanced PD-L1  $\geq$ 50% NSCLC who received at least a dose of first-line ICIs as single agent (n=100)

*R2.* Patients with advanced PD-L1 <50% NSCLC who received at least a dose of ICIs in combination with platinum-based chemotherapy (n=100)

All patients must have:

- available images of baseline CT scans performed within 45 days from the first treatment
- complete molecular profiling data as per clinical guidelines
- complete blood count at treatment initiation (cycle 1), cycle 2 and first tumor assessment
- immune-related toxicity data graded as per CTCAE v4.0
- survival data

### **Prospective cohorts**

*P1.* Patients with advanced PD-L1  $\geq$ 50% NSCLC who are eligible for first-line ICIs as single agent (n=50)

*P2.* Patients with advanced PD-L1 <50% NSCLC who are eligible for first-line ICIs in combination with platinum-based chemotherapy (n=50)

All patients must have:

- available images of baseline CT scans performed within 45 days from the first treatment
- complete molecular profiling data, preferably with Next Generation Sequencing, as per clinical guidelines
- complete blood count at treatment initiation (cycle 1), cycle 2 and first tumor assessment
- immune-related toxicity data graded as per CTCAE v4.0
- survival data

Blood samples from patients enrolled in the prospective cohorts will be obtained at multiple timepoints and biobanked to assess baseline minimal residual disease (MRD) and its variations by means of circulating tumor DNA quantification.

## **METHODS**

In the retrospective cohorts radiological features obtained from baseline CT scans, including shape, intensity and texture and their observed variations at first tumor assessment will be used to identify radiomic predictors of clinical outcome, such as response rate (RR), duration of response (DOR) progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). RECIST 1.1 criteria will be used for tumor assessment.

Radiomic features associated with patient outcome will be complemented by clinical (i.e. age, gender, performance status, metastatic sites, tobacco smoke exposure, histology, steroid use) and molecular (PD-L1 levels, gene mutation status) data to identify robust predictive models. In this project, we will employ synthetic data generation using AI methodologies such as Generative Adversarial Networks (GANs), Variational Autoencoders (VAEs), diffusion models, and Large Language Models (LLMs) to create augmented synthetic cohorts. Synthetic data will be generated from the retrospective cohort and compared with real prospective data to evaluate its validity.

This approach will allow us to: 1) evaluate the potential of synthetic data to improve study outcomes by enhancing results through complete augmented datasets without missing values; 2) demonstrate the feasibility of synthetic data technologies in this domain.

An AI-based framework for multimodal classification and prognostic assessment in cancer (MOSAIC) will be employed to test the validity of synthetic data by comparing it with real data for classification tasks and prognostic assessment using multimodal data.

Prospective cohorts will be used to validate models identified in the retrospective part of the study. Additionally, longitudinal ctDNA assessment will be investigated to assess whether it can further improve the reliability of retrospectively identified predictive models.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (15%)	0.00	0.00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
Costi di analisi statistica ed elaborazioni dei dati Costi indiretti (15%)	50.000,00	50.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>50.000,00</b>	<b>50.000,00</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento e lo sviluppo e della ricerca**  
**Ufficio III**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2022**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA**

Codice fiscale: 97408620157

Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)

Referenti (nominativo, telefono, e.mail)

Grant Office – 02/8224.5147 [grants.office@humanitas.it](mailto:grants.office@humanitas.it);

[massimiliano.meoni@humanitas.it](mailto:massimiliano.meoni@humanitas.it)

Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – [stefania.ducoli@humanitas.it](mailto:stefania.ducoli@humanitas.it)

**Progetto:**

Immunoterapia dei tumori non ginecologici ed eventi avversi immuno-correlati: una prospettiva di genere

**DESCRIZIONE DEL PROGETTO E SUO RAZIONALE**

Background - Nel corso degli ultimi anni il panorama terapeutico oncologico è stato rivoluzionato dallo sviluppo dei farmaci inibitori dei *check-point* immunitari (ICI). Tali farmaci sono rappresentati da anticorpi monoclonali diretti contro specifiche molecole che le cellule neoplastiche “utilizzano” per evadere la sorveglianza del sistema immunitario quali PD-1, PD-L1 e CTLA-4 (1). Interagendo con tali molecole, i farmaci ICI attivano le cellule effettrici del sistema immunitario e garantiscono una sostenuta ed efficace risposta citotossica contro cellule neoplastiche. Sebbene i farmaci ICI abbiano rappresentato un grandissimo passo avanti nella terapia contro il cancro, è ormai noto come la massiccia attivazione delle cellule immunitarie indotta da tali terapie possa predisporre verso lo sviluppo di eventi avversi immuno-correlati (EAir) tra cui alcune patologie reumatologiche autoimmuni (2). Gli EAir di interesse reumatologico sono estremamente eterogenei (3) e tra quelli più frequentemente descritti riconosciamo la sindrome secca simil Sindrome di Sjogren (SS), che si caratterizza per un impegno infiammatorio delle ghiandole salivari e lacrimali con conseguente iposalivazione e dislacrimia, e l'artrite periferica simil-artrite reumatoide (AR) o artrite psoriasica (AP) (4-5). Seppur simili clinicamente alle patologie originali, gli EAir di tipo reumatologico presentano alcune differenze significative. Nonostante sia noto che le malattie autoimmuni si manifestino più frequentemente nel sesso femminile (6), negli EAir di tipo reumatologico non sembrerebbero emergere specifiche differenze tra i due sessi (7). Al contrario, nonostante la SS sia la malattia autoimmune a maggior prevalenza femminile (rapporto F:M di 13:1) (8), nelle manifestazioni simil SS post terapia con farmaci ICI sembrerebbe esservi una maggiore prevalenza nel sesso maschile (7, 9). Tuttavia, è importante sottolineare come la maggior parte degli studi in questo ambito non si siano concentrati specificatamente sul ruolo del sesso e come

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

l'inclusione dei pazienti analizzati possa essere stata inficiata da una maggiore presenza di patologie tumorali a prevalenza maschile (es. K polmone). Pertanto, chiarire se il sesso possa avere un ruolo nello sviluppo di EAIR è cruciale così come lo è individuare i fattori di rischio predisponenti che possono eventualmente variare in relazione al sesso. In aggiunta al ruolo del sesso, ulteriori differenze tra EAIR e patologie reumatologiche potrebbero essere legate ad un diverso profilo infiammatorio locale o sistemico. Ad esempio, negli EAIR il riscontro di autoanticorpi (es. ANA ed ENA per quanto riguarda la SS o fattore reumatoide (FR) e anti-CCP per quanto riguarda la AR) è meno frequente (3), così come l'impegno infiammatorio tissutale sembrerebbe più blando (10). Pertanto, chiarire quale sia il profilo infiammatorio molecolare che caratterizza i pazienti con EAIR è fondamentale non soltanto per definirne la reale identità con patologie infiammatorie/autoimmuni (quali SS, AR ed AP) ma anche per orientare i medici verso trattamenti mirati che riducano il rischio di una sospensione precoce della immunoterapia per evento avverso.

Disegno dello studio – Il presente progetto si compone di due sotto-studi: (i) *Studio clinico osservazionale retrospettivo*, (ii) *Studio pre-clinico prospettico*. La popolazione di studio comprenderà pazienti trattati con immunoterapia (farmaci inibitori dei *check point*) per tumori non ginecologici e gli eventi EAIR analizzati riguarderanno due tra le più frequenti complicanze immuno-reumatologiche descritte: sindrome sicca “simil Sjogren” ed artrite periferica.

Scopo dello studio - Lo studio sarà finalizzato a: 1. Descrivere la prevalenza di EAIR ed i fattori di rischio per il loro sviluppo con un particolare focus sul ruolo del sesso [studio (i)], 2. Caratterizzare il profilo molecolare dei pazienti che sviluppano EAIR a confronto con pazienti con diagnosi definita di SS primaria, di AR ed AP [studio (ii)]. Di seguito sono riportati gli specifici obiettivi.

(i) *Studio osservazionale retrospettivo - Obiettivo primario*: Valutare la prevalenza di EAIR in pazienti oncologici sottoposti a terapia con farmaci ICI stratificati in base al sesso. Obiettivi secondari: 1. Valutare la prevalenza di EAIR a seconda del tipo di terapia somministrata (anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1, in monoterapia e in terapia di combinazione [con o senza chemioterapia e/o farmaci anti ormonali]) collettivamente e separatamente in uomini e donne. 2. Valutare collettivamente e separatamente in uomini e donne, se l'età è in grado di predire lo sviluppo di EAIR in pazienti sottoposti a terapia con farmaci ICI. 3. Valutare se la presenza di menopausa al momento dell'inizio dell'immunoterapia è un fattore di rischio per lo sviluppo di EAIR. 4. Valutare collettivamente e separatamente in uomini e donne, lo sviluppo di EAIR sulla base della presenza o meno di autoanticorpi (ANA, anti-Ro52/SSA, anti-Ro60/SSA, anti-La/SSB, fattore reumatoide, anti-CCP) prima e dopo l'inizio della terapia. 5. Valutare collettivamente e separatamente in uomini e donne, lo sviluppo di EAIR sulla base della pregressa esposizione ad agenti ambientali noti per essere fattori di rischio per lo sviluppo o la riacutizzazione di malattie reumatiche quali fumo ed esposizione a terapie ormonali (estroprogestinica/ormonale sostitutiva specificatamente nel sesso femminile).

(ii) *Studio pre-clinico prospettico. Obiettivi* - Nei pazienti che sviluppano sindrome sicca “simil Sjogren” o artrite periferica: 1. Caratterizzare il profilo molecolare (focus su *pathways* infiammatori e metabolici) a livello del sangue periferico mediante analisi di proteomica su siero e ricerca di molecole pro-infiammatorie circolanti (Luminex). 2. Caratterizzare il profilo molecolare (focus su *pathways* infiammatori e metabolici) mediante analisi di proteomica e ricerca di molecole pro-infiammatorie solubili (Luminex) a livello della saliva (per pazienti “simil Sjogren”) e del liquido sinoviale (per pazienti con artrite). 3. Ricercare la presenza di autoanticorpi circolanti tra cui ANA, anti-Ro52/SSA, anti-Ro60/SSA, anti-La/SSB, fattore reumatoide, anti-CCP, prima (ove disponibile) e dopo l'inizio della terapia con farmaci ICI. 4. Effettuare una caratterizzazione immunofenotipica dei linfociti T circolanti [CD4+ T- $\alpha\beta$  cells (T-helper (Th)1, Th2, Th9, Th17, Th22, e T regolatori CD4+), CD8+ T- $\alpha\beta$  cells (linfociti T citotossici T (Tc)1, Tc2, Tc9, Tc17, e T regolatori CD8+;

espressione di PD1 e CTLA-4] prima (ove disponibile) e dopo l'inizio della terapia con farmaci ICI. Obiettivo esplorativo – Nei pazienti che sviluppano una condizione “simil Sjogren” in cui è richiesta l'esecuzione della biopsia delle ghiandole salivari minori a scopo diagnostico (come da normale pratica clinica), ulteriore obiettivo sarà effettuare una caratterizzazione del profilo istologico comprensiva di: valutazione del *grading* infiammatorio (calcolo del *focus score* e dell' *area fraction*), caratterizzazione dell'infiltrato tissutale [percentuale e densità di linfociti T (CD3+) e B (CD20+) infiltranti], ricerca di strutture a simil-centro germinativo (CD21+), lesioni linfoepiteliali, e segni di involuzione adiposa/fibrotica).

Materiali e metodi – (i) *Studio osservazionale retrospettivo*. Per questo studio saranno arruolati retrospettivamente i pazienti affetti da tumori non ginecologici afferenti presso l'unità di Oncologia dell'Istituto Clinico Humanitas (ICH) sottoposti a terapia con farmaci ICI tra cui: CTLA4 target (Ipilimumab), PD1 target (Nivolumab, Pembrolizumab), PDL1 target (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab). Previa ottenimento di consenso informato da parte della/del paziente, le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche verranno raccolte su apposito database elettronico unitamente ad informazioni circa le terapie effettuate (per la patologia tumorale e non) e circa l'esposizione al fumo di sigaretta. (ii) *Studio pre-clinico prospettico*. Per tale studio verranno arruolati prospetticamente pazienti affetti da tumori non ginecologici candidati ad immunoterapia con farmaci ICI afferenti presso l'Unità di Oncologia dell'ICH. Previa ottenimento del consenso informato, prima e dopo l'effettuazione dell'immunoterapia verranno raccolti i seguenti campioni biologici: sangue venoso periferico [siero e *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC)], saliva (per pazienti affetti da sindrome secca simil SS) e liquido sinoviale (per pazienti affetti da artrite). L'analisi del profilo molecolare verrà effettuata su siero, saliva e liquido sinoviale mediante effettuazione di studi di proteomica e ricerca di molecole solubili pro-infiammatorie (Luminex assay). La caratterizzazione immunofenotipica su linfociti T estratti da sangue periferico verrà effettuata mediante analisi citofluorimetrica. Ove effettuata a scopo diagnostico (come da normale pratica clinica), l'analisi istologica di biopsie di ghiandole salivari minori sarà effettuata mediante staining in ematossilina-eosina ed immunoistochimica e successiva *digital imaging analysis*. Previa ottenimento di consenso informato, i campioni biologici quali siero, PBMC, saliva e liquido sinoviale provenienti da pazienti con diagnosi confermata di SS primaria, AR e AP afferenti presso l'Unità di Reumatologia ed Immunologia dell'ICH saranno utilizzati come controlli.

### **IMPATTO ATTESO**

Questo studio si propone di valutare la prevalenza dello sviluppo di EAIR a seguito di immunoterapia in pazienti affetti da tumori non ginecologici. Nello specifico, questo studio si propone l'originale obiettivo di valutare l'impatto del sesso nel determinare lo sviluppo di complicanze immuno-correlate dopo esposizione a farmaci ICI. I dati che emergeranno permetteranno non soltanto di definire se vi sia una diversa prevalenza di complicanze immuno-correlate in base al sesso del paziente ma anche di individuare i possibili fattori di rischio che potrebbero in futuro aiutarci a predire lo sviluppo di determinate complicanze in specifici sottogruppi di pazienti. La possibilità di effettuare delle analisi stratificate per tipo di terapia (anti-PD1 o anti-PL1 o anti-CTLA4, o terapie di combinazione) permetterà inoltre di definire se alcuni farmaci siano maggiormente associati ad EAIR e di identificarne il possibile impatto di fattori “terzi” quali sesso, caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche del paziente. I dati che emergeranno dallo studio prospettico forniranno inoltre informazioni rilevanti circa il tipo di *pathways* infiammatori attivi nei pazienti che sviluppano EAIR sia a livello del sangue periferico che a livello tissutale. Tali dati permetteranno non soltanto di identificare analogie o differenze rispetto alle malattie reumatologiche originarie (SS, AR e AP) ma anche di chiarire, sulla base di evidenze molecolari, quali siano le molecole maggiormente coinvolte e quindi i target terapeutici più appropriati. Una migliore comprensione dell'assetto immunopatologico dei pazienti che sviluppano

EAir permetterà un approccio terapeutico verso le complicanze immuno-correlate più mirato e potrà potenzialmente ridurre la prevalenza dei pazienti che interrompono l'immunoterapia per eventi avversi.

## Spese sostenute <sup>2</sup>

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
<b>DI FUNZIONAMENTO</b>		
<b>Risorse umane</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>Acquisto beni e servizi</b> <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ALTRE VOCI DI SPESA <sup>3</sup></b>		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
<b>ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI <sup>4</sup></b>		
Materiale di consumo da impiegare per le attività progettuali Costi indiretti (15%)	61.808,26	61.808,26
<b>TOTALE</b>	<b>61.808,26</b>	<b>61.808,26</b>

Rozzano, 12/05/2025

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

<sup>2</sup> Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>3</sup> Altre voci di spesa comunque destinate ad attività direttamente riconducibili alle finalità e agli istituzionali del soggetto beneficiario.

<sup>4</sup> Eventuali accantonamenti delle somme percepite per la realizzazione di progetti pluriennali, con durata massima triennale, fermo restando l'obbligo di rendicontazione successive al loro utilizzo.