



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021 Contributo percepito € 1.788.047,53

Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE*: IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - HUMANITAS MIRASOLE SPA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	Artificial Intelligence to implement the diagnosis and multidisciplinary care of patients with inflammatory arthritis, IBD, psoriasis, and atopic dermatitis in a clinical and research center dedicated to immune-mediated diseases	144,100.00	144,100.00	01-12-23	36 mesi
2	CARDIO-TRAINING (CARDiac cT peRfusion segmentAtion aNd mapping)	134,200.00	134,200.00	01-12-23	36 mesi
3	Personalized Alignment versus Mechanical Alignment in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial	147,950.00	217,950.00	01-01-24	36 mesi
4	Identificazione di biomarcatori circolanti di origine cerebrale per la diagnosi e il trattamento delle malattie neurologiche	209,000.00	229,000.00	01-01-24	36 mesi
5	Phase IIB multicentric randomized study comparing pembrolizumab or nivolumab plus ipilimumab combined with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer	220,000.00	270,000.00	01-01-24	36 mesi
6	Mining information from clinical texts by looping the experts in the training process	114,950.00	114,950.00	01-12-23	36 mesi
7	Adaptive Anomaly detection: Application to brain metastases	114,950.00	114,950.00	01-12-23	36 mesi
8	Sviluppo di una nuova metodologia per l'analisi untargeted in MALDI-MS Imaging	514,357.53	514,357.53	01-01-23	36 mesi
9	Validazione dell'impatto clinico del fenotipo MOlecolare combinato al sistema ROL di substaging sulla recidiva e progressione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo pT1 (MOROL1)	127,600.00	127,600.00	01-01-24	36 mesi
10	Dynamic changes in immune cells architecture predicts benefit from immunomodulating agents in patients enrolled in early phase clinical trials.	60,940.00	60,940.00	01-01-24	36 mesi

Data 29-09-23

Il Legale Rappresentante

DR. LUCIANO RAVERA

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

Il Legale Rappresentante

DR. LUCIANO RAVERA



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 144.100,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Artificial Intelligence to implement the diagnosis and multidisciplinary care of patients with inflammatory arthritis, IBD, psoriasis, and atopic dermatitis in a clinical and research center dedicated to immunemediated diseases

Data di inizio progetto: 01/12/2023	Data di fine progetto: 30/11/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 144.100,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 144.100,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		116.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		15.000,00
Spese amministrative		13.100,00
Altro (indicare quali)		
TOTALE		144.100,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 144.100,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Artificial Intelligence to implement the diagnosis and multidisciplinary care of patients with inflammatory arthritis, IBD, psoriasis, and atopic dermatitis in a clinical and research center dedicated to immunemediated diseases

Abstract of the project:

Create and apply AI algorithms to a) early recognize disease patterns associated to suspect diagnoses of chronic inflammatory conditions in order to promptly refer patients (or at least the most complex cases) to a high-skilled tertiary centre, with high-quality diagnostic competences, therapeutic resources, and multidisciplinary care; b) improve multidisciplinary care by recognizing new and previously unknown patterns, in order to improve the disease management, taking into account an amount of clinical, laboratory, and imaging information largely exceeding the human capacity and ability of establishing associations.

Objectives in detail:

First, we propose the application of AI algorithms to **intercept cases** of inflammatory arthritis, IBD, PsO, and AD in different clinical contexts (the Humanitas ImmunoCenter and other outpatient clinics, medical and surgical wards, Emergency Department); this is aimed at increasing the timely diagnosis of inflammatory diseases with the final aim to early refer those patients requiring innovative treatments to the multidisciplinary care of Humanitas ImmunoCenter. We propose the following objectives:

1. To individuate patients at high risk of chronic inflammatory disease seeking medical consultation, based on information written on clinical records, preliminary or previous laboratory tests results, and imaging features.
2. To suggest first- and second-line investigations to investigate suspect diagnostic elements (symptoms, signs, chemistries, imaging features), in the presence of selected 'red flags' and suggest:
 - a. To ask the patient questions pointing out the differential diagnosis (e.g. with a virtual prompter suggesting immediate and simple questions to ask).
 - b. To prescribe adequate and complete blood tests.
 - c. To order appropriate radiological examinations.
 - d. To highlight suspect imaging elements that warrant further rheumatological/gastroenterological/dermatological investigation; for the Radiologist: to correlate information derived from clinical images with the clinical picture.

In parallel, we propose to apply the AI instruments to better **understand and characterize unrecognized disease patterns to improve the multidisciplinary care** of patients suffering from inflammatory arthritis, IBD, PsO, and AD. Our aims include:

1. To understand which patients represent the most complex cases requiring early referral to hub centers, prompt multidisciplinary management, and early establishment of innovative treatments.
2. To describe new associations between previously unrecognized disease patterns and associated clinical conditions (e.g. other chronic inflammatory diseases) or comorbidities (e.g. cardiovascular, metabolic, and neuropsychiatric conditions).
3. To understand how such inter-relationships can impact on clinical presentation, prognosis, severity of disease, need for innovative treatments, and response to specific therapies.
4. To elucidate previously unrecognized predictors of response (i.e. clinical, demographical, laboratory, imaging data, along with comorbidities and associated conditions) to innovative therapies
5. To understand previously unrecognized unmet needs in the management of patients with chronic inflammatory diseases



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 134.200,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

**Titolo del progetto: CARDIO-TRAINING (CARDiac cT
peRfusion segmentAtlon aNd mapping)**

Data di inizio progetto: 01/12/2023	Data di fine progetto: 30/11/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 134.200,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 134.200,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		92.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		30.000,00
Spese amministrative		12.200,00
Altro (indicare quali)		
TOTALE		134.200,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 134.200,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

**Titolo del progetto: CARDIO-TRAINING (CARDiac cT
peRfusion segmentAtion aNd mapping)**

Study design: Prospective observational study focusing on a cohort with clinical indication to CTP followed by selective coronary angiography (SCA) with a final target of 75-100 cases. Patients will be recruited from a pool of noncardiac surgery candidates in whom, after preliminary cardiologic evaluation, CTP will be required clinically to rule out CAD and minimize preoperative risk.

CT scanning protocol: a) rest CCTA will be performed with a Revolution CT scanner. All patients will receive a 70-ml bolus of Iomeron 400 at an infusion rate of 6.2 ml/s followed by 50 ml of saline solution at the same rate of infusion. Datasets of each CCTA examination will be transferred to an image-processing workstation and independently analyzed according to the Society of Cardiovascular Computed Tomography guidelines for reporting by 2 observers blinded to the clinical history of the patients. Coronary arteries will be segmented as suggested by the American Heart Association.

After rest CCTA acquisition, stenosis severity will be graded according to the Society of Cardiovascular Computed Tomography guidelines for reporting, defining obstructive CAD in presence of coronary stenosis >50%.

b) Stress dynamic cCTA: Twenty minutes after the CCTA, the stress acquisition will be performed. Vasodilation will be induced with an intravenous regadenoson injection at a standard dose (400 mcg). At the end of the infusion, 0.7 ml/kg of Iomeron 400 at an infusion rate of 5 ml/s followed by 0.5 ml/kg of saline solution at an infusion rate of 5 ml/s will be injected and at the same time the stress CTP acquisition will be performed in free breathing. Image registration between consecutive acquisitions will be performed by means of a commercial software to compensate for beat-to-beat variations and correct for breath motion.

Finally, a reference set of images, ordered by slice positioning, will be generated and afterwards processed for segmentation.

Segmentation algorithm design and implementation A deep learning-based algorithm will be designed and developed for myocardial segmentation on the reference CTP image. The proposed approach will be based on Convolutional Neural Networks (CNN), as they currently represent the state-of-the-art approach for medical image segmentation. Prior shape knowledge may be incorporated into the model to enforce anatomical coherence on the segmentation mask and provide robustness against the noisy nature of low-dose CT imaging.

The model will be designed for fast inference (< 100ms). Transfer-learning and data augmentation techniques will be used to compensate for the small training dataset. In particular, we will take advantage of publicly available datasets to pre-train the algorithm and reduce the overfitting problem.

Perfusion map generation The generation of the perfusion maps will follow standard procedures reported in the literature. The segmentation mask will be used to construct time-attenuation curves at each voxel of the myocardium. As a reference point, the arterial input function (AIF) will be manually sampled in the ascending aorta. The quantification of the myocardial blood flow (MBF) will be obtained by coupling the tissue time-attenuation curves with the AIF using a dedicated deconvolution model, and then computing voxel-by-voxel the ratio between the maximum slope of the fitted tissue-attenuation curve and the peak of the AIF. MBF values will be represented as a stack of color-coded images, displayed over the reference image and as well remapped to a standard 17-segment model of the left ventricle. This would allow easier mapping of the CTP-derived perfusion reduction to coronary lesions identified in the rest CCTA.

Validation protocol The proposed deep learning-based algorithm will be compared with the segmentation masks output of the state-of-the-art commercially available software as well as a “ground truth” obtained by manually correcting the mask.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 147.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Personalized Alignment versus Mechanical Alignment in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 147.950,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 147.950,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		134.500,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		13.450,00
Altro (indicare quali)		
TOTALE		147.950,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 147.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Personalized Alignment versus Mechanical Alignment in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial

Objective of the project: Compare two different alignment techniques for TKA implantation: the “personalized (flexion stability) alignment” and the traditional mechanical alignment.

Patients’ enrollment and randomization: Patients will be enrolled according to the following criteria: 1) Male and female subjects aged 50 years of age or older and less than 85 years of age (>50 and <85 years); 2) Subjects who require a uni-lateral knee prosthesis and have been evaluated as appropriate candidates for a total knee arthroplasty by the Investigator; 3) Subjects with a primary diagnosis of end-stage symptomatic primary knee osteoarthritis; 4) subjects with a pre-operative Knee Society Score (KSS) Knee score of >25 and <75; 5) Subjects who, in the opinion of the Investigator, are able to understand this clinical investigation, co-operate with the investigational procedures and are willing to return to the hospital for all the required post-operative follow-ups.

After the enrollment, patients will be randomized in two treatment groups based on a randomization list provided by a Statistician: 1) those receiving the “traditional” mechanically aligned TKA (control group); 2) those receiving the “personalized (flexion stability) alignment” technique for TKA implantation (intervention group).

In all patient the same implant will be adopted with an all-poly tibial components. Advantages of an all-polyethylene tibial component over a metal-backed modular component in total knee replacement include lower cost, avoidance of locking-mechanism issues and backside wear, and increased polyethylene thickness after identical bone resections.

Treatment Patients in the Control Group will receive a TKA implantation by using the standard dedicated tools already available in the surgical kits of the prosthesis.

Patients assigned to the Interventional Group (Personalized Alignment) will require a dedicated pre-op planning for TKA positioning, that will be based on full CT scans of the lower limb. Intra-operatively, the implantation of the femoral and tibial components will be performed by using the Perseus Navigation System to achieve the correct positioning as planned in the pre-op phase. The “Personalized (flexion stability) alignment” technique has been already used by prof. Marcacci and his group in clinical practice with satisfactory outcomes in the last years, and it has been described in recent publications submitted by our research group.

After surgery, the patients will receive the same standard of care in terms of pain management and rehabilitation program.

Outcome Measures: The primary endpoint is to evaluate the inter-group difference in Knee Society Score (KSS) score at 12 months post-treatment.

The secondary endpoints are to evaluate:

- KSS Knee scores at 3, 6, months post-treatment and KSS Function scores at 3-, 6-, 12-months post-treatment compared to pre-treatment in both treatment groups
- Subject reported outcomes (SF-36, Oxford Knee Score and WOMAC) at 3, 6, 12- months post-treatment in both groups
- Stability of the device through full weight bearing x-rays of the lower limbs to assess the alignment and component positioning post-operatively at 6 and 12 months.
- Post-op CT scan with 3D reconstruction of the operated knee at 12 months’ follow-up to assess also the integration of the all-poly tibial component within the bone
- Safety in terms of any adverse events and any additional knee treatments and/or surgery

Length of the study : The recruitment period is estimated as 24 months with an anticipated duration until last patient last follow-up visit of 36 months. Subjects included in the clinical investigation will be evaluated at screening, on enrolment (day of surgery), prior to discharge and return for follow up visits at 3, 6, 12 months post-treatment.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 209.000,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Identificazione di biomarcatori circolanti di origine cerebrale per la diagnosi e il trattamento delle malattie neurologiche

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 209.000,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 209.000,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		90.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		86.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		19.000,00
Altro (indicare quali)		14.000,00
TOTALE		209.000,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 209.000,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Identificazione di biomarcatori circolanti di origine cerebrale per la diagnosi e il trattamento delle malattie neurologiche

Obiettivi del progetto: 1: Isolamento e fenotipizzazione delle bEVs plasmatiche in pazienti con ictus. 2: Caratterizzazione multiomica delle bEV in termini di miRNA, proteoma e metaboloma per definirne le caratteristiche in funzione della gravità della malattia per la stratificazione dei pazienti

Descrizione

I biomarcatori sono indicatori misurabili di processi biologici che possono essere utilizzati per diagnosticare e monitorare la progressione delle malattie. Nel campo dei disturbi neurologici, i biomarcatori svolgono un ruolo cruciale nell'identificare e nel monitorare la

progressione di malattie come l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi multipla [1]. I biomarcatori hanno plurimi potenziali utilizzi: (i) supporto alla diagnosi precoce, (ii) monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti e (iii) sviluppo di indici prognostici. I biomarcatori possono essere misurati con varie tecniche, come la diagnostica per immagini, gli esami del sangue e l'analisi del liquido cerebrospinale. Dal punto di vista clinico, l'uso dei biomarcatori nei disturbi neurologici è ancora in una fase iniziale, ma ha il potenziale per rivoluzionare la diagnosi e il trattamento di queste malattie. Per realizzare questo scopo è necessario ampliare sia lo spettro dei biomarcatori analizzati che delle patologie neurologiche in cui essi vengono identificati e validati. Infatti, mentre i mediatori dell'infiammazione, del danno neurale e le vescicole extracellulari (EV) sono stati già proposti come potenziali biomarcatori diagnostici per la sclerosi multipla il ruolo di questi biomarcatori nei disturbi neurologici, come la poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) e la neuropatia motoria multifocale (MMN), non è ancora stato caratterizzato.

Nel presente progetto si studieranno le EV di derivazione cerebrale (bEV) nel plasma di pazienti con ictus mediante la profilazione proteomica e metabolomica e si indagherà il profilo infiammatorio nelle malattie **poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) e neuropatia motoria multifocale (MMN)** per comprendere il ruolo dei mediatori dell'infiammazione come biomarcatori per il monitoraggio della malattia e come possibili nuovi bersagli terapeutici

Metodologia. Una coorte di 30 pazienti con ictus sarà reclutata nella stroke unit di Humanitas. Il prelievo di sangue sarà effettuato al giorno +5 post-ictus, una fase subacuta in cui il tessuto cerebrale è sottoposto a un forte rimodellamento dovuto all'infiltrazione di cellule immunitarie e all'infiammazione, e al giorno +30 post-ictus, un tempo cronico in cui la risposta infiammatoria, l'edema ed il danno della BBB possono ancora determinare cambiamenti. Come controlli saranno arruolati soggetti sani di età e sesso simili ai pazienti. I campioni di plasma e di siero saranno conservati in aliquote a -80°C fino al momento dell'analisi mediante i diversi approcci. Da un lato i campioni saranno profilati per la ricerca di citochine, chemochine, fattori di crescita e angiogenici e marcatori specifici di danno cerebrale, come è già stato fatto in uno studio pilota, dall'altro lato i campioni di plasma saranno utilizzati per isolare le EV e in particolare le bEV da caratterizzare mediante Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) e citometria a flusso.

Lo studio sarà inoltre proposto ai 29 centri membri del database italiano CIDP e del database italiano MMN. Sarà effettuato uno screening per i livelli di 46 citochine analizzati nei seguenti soggetti: 1) 40 pazienti CIDP naïve (non trattati, con malattia attiva) prima e dopo il trattamento (80 test) 2) 20 pazienti naïve (non trattati, con malattia attiva) con MMN prima e dopo il trattamento (40 test) 3) 100 pazienti CIDP con malattia attiva e trattamento di mantenimento in corso (100 test) 4) 50 pazienti MMN con malattia attiva e trattamento di mantenimento in corso (50 test) 5) 85 soggetti sani di controllo (85 test).



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 220.000,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Phase IIB multicentric randomized study comparing pembrolizumab or nivolumab plus ipilimumab combined with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 220.000,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 220.000,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		75.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		115.000,00
Spese amministrative		20.000,00
Altro (indicare quali)		10.000,00
TOTALE		220.000,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 220.000,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Phase IIB multicentric randomized study comparing pembrolizumab or nivolumab plus ipilimumab combined with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

A prospective randomized trial comparing available chemo-IO regimens is urgently needed to better tailor treatment strategies and spare unnecessary toxicity in advanced NSCLC. Our multicentric phase II study aims to compare pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy and nivolumab plus ipilimumab plus platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC and PD-L1<50%. The primary end point is progression free survival. Treatments will be administered as per standard of care.

Study treatments:

- A. Carboplatin AUC5 or cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² plus nivolumab 360 mg and ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks (non-squamous histology) followed by maintenance nivolumab 360 mg and ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks up to 2 years

Carboplatin AUC6 and paclitaxel 200 mg/m² plus nivolumab 360 mg and ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks (squamous histology) followed by maintenance nivolumab 360 mg and ipilimumab 1 mg/kg every 3 weeks up to 2 years

B. Carboplatin AUC5 or cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² plus pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (non-squamous histology) followed by maintenance pemetrexed 500 mg/m² and pembrolizumab 200 mg every 3 weeks up to 2 years

Carboplatin AUC6 and paclitaxel 200 mg/m² plus pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (squamous histology) followed by maintenance pembrolizumab 200 mg every 3 weeks up to 2 years

Statistical analysis

The primary end point of the study is progression free survival in the intention to treat (ITT) population. Key secondary endpoints include: progression free survival in PD-L1 selected subgroups, overall survival in the ITT population and in PD-L1 selected subgroups and toxicity.

No formal hypotheses are defined and the sample size is based on controlling the width of the CI for the hazard ratio (HR) of progression-free survival. Considering a proportion of patients progression free at 7 months of 50% in the whole population, about 170 patients per treatment group (N=340) is planned to be recruited to provide roughly 240 progression-free survival events and restrict the width of the 90% CI for the logged HR between 0.85 and 1.18, with an enrolment of 18 months and 18 months of follow up.

Data will be summarized as frequencies and proportions or as medians and range. Differences between markers' expression in long and poor survival will be tested by the Chi-square test or the Fisher exact test when appropriated.

Progression free survival and overall survival will be described by the Kaplan Meier method, differences between groups will be estimated with the log-rank test. Subgroups analyses will be considered exploratory. The Cox Regression model will be used to estimated Hazard ratio and corresponding confidence intervals. A p value ≤ 0.05 will be considered to be statistically significant for all secondary estimations.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 114.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Mining information from clinical texts by looping the experts in the training process

Data di inizio progetto: 01/12/2023	Data di fine progetto: 30/11/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 114.950,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 114.950,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		80.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		12.000,00
Spese amministrative		10.450,00
Altro (indicare quali)		12.500,00
TOTALE		114.950,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 114.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Mining information from clinical texts by looping the experts in the training process

Objective of the project. Develop a novel framework which aims to tackle two separate yet pivotal challenges facing data collection for research: scalable retrieval of complex concepts from unstructured text and optimal use of clinical expertise.

The framework will leverage a machine learning paradigm called active learning in which the model learns from both the data and a human expert, with the goal of achieving regime performance with the least amount of annotated data possible. A side consequence of this paradigm is the active participation of the clinical expert, which has the opportunity of guiding the training process enhancing engagement and participation in the entire process favoring a human-in-the-loop philosophy.

As recently proven by the sudden rise of Large Language Models (LLM), there is a strong general interest towards text manipulation, and healthcare is no exception. Unlocking text fruition could enormously accelerate clinical research: currently up to 240 Hours is estimated to be spent retrieving outcomes alone often carried out by clinical experts already burdened by everyday practice. Additionally, and perhaps as a consequence of the former, research

indicates overall agreement between annotators is rather low ($r=.33, p<.05$) posing a challenge for interoperability and democratization of research advances .

Study Design

Active learning models are a subset of machine learning models that can interact with an expert to exchange information in order to improve upon their task. They are particularly useful when labeled data is expensive to obtain or scarce in nature, which requires models to be exceptionally efficient. In this regard typical supervised deep learning models, notoriously data hungry, fail to meet the requirement often needed in healthcare settings, where labels scarcity and annotation costs are brought to the extreme. Moreover, supervised learning tends to under-performs over low prevalence phenomena or markedly un-balanced datasets, often seen in clinical settings, further reinforcing the hypothesis that the paradigm may be inadequate for these tasks. On the contrary, active learning models attempt to autonomously identify which sample requires to be annotated by a human expert in order to maximize some indicator of interest.

The paradigm can be well described when assuming three restrictions to the data: availability of large amounts of unlabeled data samples, label scarcity and costly annotations. In this scenario, a model should sample the dataset in order to obtain examples where it is most uncertain. This process is called by the research community as the acquisition function: the actor which has the task of collecting the right samples to feed to the model.

In this work we propose to apply the above framework to large language models in two phases:

1. Phase 1: Fine tuning large pretrained BERT models for the domain of interest.
2. Phase 2: Build a classifier by combining the pretrained BERT in phase 1 with a higher level classifier tasked with classifying embeddings then train it via active learning.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 114.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Adaptive Anomaly detection: Application to brain metastase

Data di inizio progetto: 01/12/2023	Data di fine progetto: 30/11/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 114.950,00€	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 114.950,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		82.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		10.000,00
Spese amministrative		10.450,00
Altro (indicare quali)		12.500,00
TOTALE		114.950,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 114.950,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Adaptive Anomaly detection: Application to brain metastases

Objective of the project. We aim at developing a system that could be extended to handle new pathological conditions as well as be robust against data source variability (different imaging scanners, acquisition protocols and imaging centers). The proposed approach will be validated on the detection of brain metastases, which are extremely heterogenous in shape, size and localization. To this end, a large dataset of MR images and respective radiological reports will be collected, encompassing data of patients with brain metastases from several institutions within the Humanitas group as well as publicly available datasets.

Study Design:

In the attempt of addressing some of the limitations of current deep learning approaches for brain metastases detection, in this project we aim at achieving the following scientific objectives (SO):

SO1) To construct a multi-centric and multi-scanner brain metastasis dataset of MR images and respective radiological reports

SO2) To develop a deep learning framework for pathological abnormalities detection that could be (i) easily extended to integrate new pathologies; (ii) easily extended to new data sources (imaging scanners and imaging centres).

The development of the proposed framework will focus on the case study of detecting and characterizing brain metastases.

Our approach utilizes the pre-trained CLIP model as a foundation and aims to validate the hypothesis that language aids in zero-shot and few-shot anomaly detection and segmentation tasks in the field of MRI brain imaging. Through the integration of electronic health records (EHR) and CLIP, we propose a comprehensive method for addressing the challenges associated with anomaly detection in brain MRI, paving the way for more accurate and efficient diagnostic processes.

WP1: Dataset preparation and EHR integration

WP2: Abnormality detection framework development : Data harmonization and CLIP-based Representation Learning - Anomaly Detection and Map Generation

WP3: Evaluation and Validation and Evaluation and Validation in Brain Metastasis Detection

The proposed approach is multi-center and multi-scanner. This can have a significant impact, particularly in terms of time and cost savings: hospitals with different imaging setups and equipment can readily implement the approach, eliminating the need for extensive modifications or investments in specific scanner technologies. This standardization and compatibility lead to time savings as the tool can be seamlessly integrated into existing imaging workflows without disruption or delays.

This approach is its potential for expanding into other applications and anomaly interpretations. The same methodology can be exported and applied to detect and classify various anomalies beyond brain metastases



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 514.357,53 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Sviluppo di una nuova metodologia per l’analisi untargeted in MALDI-MS Imaging

Data di inizio progetto: 01/01/2023	Data di fine progetto: 31/12/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 514.357,53 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00

	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 514.357,53
--	--

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		453.438,21
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		14.159,94
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		46.759,38
Altro (indicare quali)		
TOTALE		514.357,53

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 514.357,53 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Sviluppo di una nuova metodologia per l’analisi untargeted in MALDI-MS Imaging

Obiettivo del progetto: Sviluppo di un innovativo metodo di analisi spettrale di imaging (MSI) per indagare la distribuzione spaziale di metaboliti e farmaci nei tessuti tumorali.

Descrizione:

La comprensione della risposta farmacologica al trattamento antitumorale è cruciale per migliorare l'efficacia delle terapie e ridurre gli effetti collaterali. La limitata capacità di alcuni farmaci di distribuirsi nei tessuti di interesse è spesso associata a barriere create da specifiche classi di lipidi accumulati in risposta al trattamento.

Queste le fasi progettuali

- Sviluppare un protocollo di preparazione del campione ottimizzato per tessuti tumorali sottoposti ad analisi MSI, garantendo la conservazione delle caratteristiche morfologiche e molecolari.
- Ottimizzazione di una pipeline analitica per la mappatura simultanea dei metaboliti e dei farmaci nei tessuti tumorali. Questo permetterà di identificare eventuali correlazioni tra la distribuzione spaziale dei farmaci e l'accumulo di specifici lipidi, che potrebbero essere responsabili della scarsa efficacia terapeutica.

- Ottimizzare le condizioni di acquisizione di immagini spettrali di massa, utilizzando spettrometri di ultima generazione e sorgenti ioniche AP-MALDI-ng-UHR per garantire una risoluzione spaziale adeguata.
- Implementare l'insieme di algoritmi necessario per poter processare il dato (data mining) direttamente dal raw data.

Metodologia:

Preparazione del campione: Utilizzeremo xenograft originati da diversi tipi di tumore in topi nudi come modello di studio. I tessuti tumorali saranno congelati in azoto liquido e tagliati in sezioni sottili da montare su vetrini rivestiti di indio-tin-ossido (ITO).

Acquisizione di immagini molecolari tramite spettrometria di massa: Utilizzeremo spettrometri di massa di ultima generazione, controllati da software appositi, per acquisire imaging ad alta specificità e risoluzione spaziale. La calibrazione dei dispositivi e il controllo delle condizioni operative saranno essenziali per ottenere dati affidabili.

Analisi dei dati: I dati grezzi saranno convertiti in un formato adeguato e successivamente analizzati con l'ausilio di algoritmi sviluppati in Python nel nostro gruppo con l'ausilio di librerie già esistenti quali pymzml per poter accedere al raw data, scipy per i pacchetti statistici, matplotlib e seaborn per la visualizzazione grafica dei risultati e PyQt per realizzare l'interfaccia utente.

Validazione del Metodo: Verificheremo l'affidabilità del metodo di analisi sviluppato confrontandolo con tecniche di analisi tradizionali e confrontando i risultati ottenuti con quelli della letteratura scientifica.

Risultati Attesi:

Il metodo di imaging con spettrometria di massa sviluppato consentirà di ottenere informazioni dettagliate sulla distribuzione spaziale di metaboliti e farmaci nei tessuti tumorali. Identificando le correlazioni tra la distribuzione del farmaco e l'accumulo di specifici lipidi, potremo comprendere meglio le barriere chimicofisiche coinvolte nella risposta farmacologica e suggerire strategie per migliorare l'efficacia delle terapie antitumorali.

Inoltre, la creazione di un'interfaccia utente intuitiva per il software consentirà agli scienziati di utilizzare facilmente il metodo, aprendo nuove opportunità di ricerca nel campo dell'oncologia e favorendo lo sviluppo di terapie personalizzate e più mirate.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 127.600,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Validazione dell’impatto clinico del fenotipo MOlecolare combinato al sistema ROL di substaging sulla recidiva e progressione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo pT1 (MOROL1)

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 127.600,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 127.600,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		48.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		28.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		40.000,00
Spese amministrative		11.600,00
Altro (indicare quali)		
TOTALE		127.600,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 127.600,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Validazione dell’impatto clinico del fenotipo MOlecolare combinato al sistema ROL di substaging sulla recidiva e progressione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo pT1 (MOROL1)

Objective of the project. Apply the ROL system to a retrospective cohort of non-muscle invasive bladder carcinomas, BCG responders and non-responders, and correlate this stratification with patients outcome with further pathological variables (lympho-vascular invasion, associated carcinoma in situ, hystological subtype) and with all clinical data relevant for the scientific development of the study.

Moreover, we intend to stratify tumors in Luminal/Basal phenotypes, correlate the results with our sub-staging (ROL1/ROL2) and search for a possible prognostic and predictive value of the different combinations between phenotypes and ROL sub-staging.

Background and scientific rationale.

Recently, the European Association of Urology (EAU) guidelines updated the risk group system of urothelial bladder carcinoma - based on progression risk - introducing the group of very high-risk (VHR) patients in addition to the three already existing low, intermediate, and high-risk groups. Guidelines suggest discussing immediate RC for VHR patients. Although not yet included in any guideline, a consensus was reached on the prognostic

value of assessing the extent of LP invasion in transurethral resection of bladder tumor (TURBT) specimens. Therefore, the newest World Health Organization (WHO) Classification of the Urinary and Male Genital Tumors strongly encourages pathologists to report this feature. Despite this recommendation, validation of a gold standard method able to produce reliable pT1 substaging is still needed.

We have recently demonstrated that ROL system, based on the evaluation of invasive foci by a simple 1-mm cut-off stratifying pT1 in ROL1 (<1mm) and ROL2 (>1mm) was more feasible compared to other substaging methods and showed a high predictive value for tumor progression after TURBT.

Recent studies on muscle-invasive bladder carcinoma (pT2) gene expression identified two main molecular subtypes, Luminal and Basal, with different clinical behavior and possibly different response to treatment. Some immunohistochemical markers act as a surrogate of the molecular classification and we recently employed them to stratify pT2 bladder carcinomas: CK20 e pPARG for Luminal, CD44 e CK5/6 for Basal subtype, or absence of expression for tumors with “null” phenotype. Nevertheless, data on the prognostic value of this classification for non-muscle-invasive bladder carcinoma pT1 are still limited.

Non-muscle-invasive bladder carcinoma pT1 management represents a challenge in terms of prognostic markers and predictors of therapy efficacy. In order to provide a better stratification for this subset of patients, it could be useful investigating the molecular phenotypes in these tumors and, in particular, the unexplored predictive value.

Case study and methods:

Patients with a first diagnosis of pT1 high-grade urothelial bladder carcinoma on TURBT specimens, with presence of muscularis propria (for complete staging purpose) at first or second-TURBT will be included in the study.

The study will be composed of 3 parts:

1A: Retrospective review of pT1 high-grade urothelial bladder carcinomas already diagnosed between 2016 and 2021 on Hematoxylin&Eosin stained slides and stored in the archives to select cases based on inclusion criteria.

1B: Employment of ROL system on a selected cohort of 300 patients with pT1 high-grade urothelial bladder carcinoma. Cases will be collected and registered in a database.

2 : molecular phenotype analysis with monoclonal immunohistochemical antibodies (CD44, CK20, CK5/6, pPARG) on representative neoplastic areas of every selected tumor. Moreover, whenever allowed by the sample, tertiary lymphoid structures will be searched in the bladder mucosa to study the inflammatory microenvironment.

3: statistical analyses of collected data, results presentation to congresses, publication.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 60.940,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Codice fiscale: 10125410158
Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)
Indirizzo di posta elettronica dell'ente:
amministratore.delegato@humanitas.it
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Dynamic changes in immune cells architecture predicts benefit from immunomodulating agents in patients enrolled in early phase clinical trials.

Data di inizio progetto: 01/01/2024	Data di fine progetto: 31/12/2026
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: 60.940,00 €	Di cui: Quota da sostenere entro l’anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 60.940,00

VOCI DI SPESA	Quota da sostenere entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		55.400,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		5.540,00
Altro (indicare quali)		
TOTALE		60.940,00

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021

Contributo percepito € 60.940,00 In data 27/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Codice fiscale: 10125410158

Sede legale: via Manzoni 56 – 20089 – Rozzano (MI)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

amministratore.delegato@humanitas.it

HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT

Dati del rappresentante legale: Luciano Ravera

Titolo del progetto: Dynamic changes in immune cells architecture predicts benefit from immunomodulating agents in patients enrolled in early phase clinical trials.

Objective of the project. Deep molecular profiling of longitudinal biopsies from cancer patients to assess immune cell dynamics associated with resistance or response to therapy.

Study Design:

In our Phase I Unit, we retrieved FFPE tumor tissue biopsies and plasma both pre-treatment and on-treatment by patients enrolled in early-phase clinical trials of IMAs, from January 2015 to April 2023 at our Institute (n=~50 paired biopsies and plasma samples). Clinic-pathological, laboratory and treatment-specific characteristics of all selected patients were collected in an ad hoc created, password protected database; follow-up, treatment-response data and subsequent treatments record are available for all patients. The most common tumor types included non-small cell lung cancer (NSCLC), hepatocellular carcinoma, colorectal cancer and breast cancer. Most subjects underwent IMAs combined with another immunotherapeutic agent (mainly anti-PD-1/L1 plus anti-CD38, anti-IL-8, anti-TGFβ or anti-CTLA4).

Our previous investigations in several types of cancer (breast, NSCLC, cholangiocarcinoma, glioblastoma and brain metastatic lesions) have identified similar characteristics associated with worse progression of the disease and resistance to checkpoint blockade, such as the poor infiltration of CD127- CD39^{hi} tumor reactive CD8+ T cells [8] and the increased abundance of highly immunosuppressive CCR8^{hi} ICOS^{hi} Tregs. **We thus hypothesize that**

similar similar populations are found, and undergo major remodeling in cancer patients treated with IMAs in early phase I clinical trials.

We will adopt an in-house **spatial transcriptomics** approach (GeoMX, Nanostring) capable to investigate the whole transcriptome. We will thus identify with precision the spatial distribution of immune and stromal cells, their niches and interactions before treatment, and their remodeling after treatment (at first disease evaluation). **Plasma metabolomics** (in house) and **proteomics** (Olink technology, capable to measure >4,000 soluble analytes) performed in parallel will identify circulating biomarkers associated with treatment response or progression of the disease. Significant changes in circulating biomarkers will be mechanistically linked to dynamics in the tumor microenvironment by investigating the related gene regulatory networks.

Our comprehensive molecular approach, combined with advanced bioinformatics, will make it possible to identify major dynamics in tumor-infiltrating cells/circulating biomarkers and narrow down to those traits that are in common between treatments and across diseases. Although we expect Treg hyperactivation in the tumor microenvironment as a potential trait of resistance to therapy, we expect to identify additional characteristics, especially to those related to circulating biomarkers, that will be explored in larger cohorts of individuals enrolled in future early clinical trials in our Institution.