



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

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

ANNO FINANZIARIO 2018¹

Ente beneficiario

Denominazione sociale	Fondazione Humanitas per la Ricerca
Codice fiscale	97408620157
Sede legale	Via Manzoni 113 – 20089 - Rozzano (MI)
Indirizzo posta elettronica (NO PEC)	fondazione.humanitasricerca@humanitas.it
Scopo dell'attività sociale	<p>La Fondazione non persegue finalità di lucro e ha come scopo di:</p> <ul style="list-style-type: none">- promuovere la ricerca, anche applicata, nei settori della medicina e biomedicina.- promuovere iniziative di raccolta fondi per sostenere le proprie finalità;- promuovere e sostenere progetti di assistenza e supporto ai pazienti delle strutture cliniche del Gruppo Humanitas. <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>

¹ 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	02/10/2020
Importo	562.724,29

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Marranconi Martino – medico, Berardo Di Matteo - medico, Tommaso Bonanzinga - medico) 2. Personale trasversale che collabora alle attività e rendicontato in quota parte (Achille Anselmo - tecnico, Sonia Valentino - tecnico, Alice Schiavi - staff)	131,011.60	131,011.60
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plastiche, reagenti per genomica)	99,410.37	99,410.37
ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. NOLEGGIO DELTA4 PHANTOM PLUS, DOSEWIRE100 2. Servizio Politecnico di Milano per la preparazione e lo studio di sistemi chimici a gel per applicazioni innovative nell'ambito delle misure di dose in Radioterapia. 3. TSX40086V ULTRACONGELATORE TSX400 -86C: quota ammortamento 2020 4. Costi indiretti (10%)	85,822.21	85,822.21
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

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

⁴ 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

<i>Dettaglio spese:</i> Risorse umane Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Marranconi Martino – medico dal 01/09/2021, borsista TBD per 24 mesi per studio “ginocchio 3D”) Acquisto beni e servizi Reagenti e materiale d consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plasticheria, reagenti per genomica, smart cutting guide) Altro <ul style="list-style-type: none">- Servizio Politecnico di Milano per la preparazione e lo studio di sistemi chimici a gel per applicazioni innovative nell’ambito delle misure di dose in Radioterapia.- TSX40086V ULTRACONGELATORE TSX400 -86C: ammortamento residuo- CRO/assicurazione/data management per studio “ginocchio 3D”- Costi indiretti (10%)	246,480.11	246,480.11
TOTALE	562,724.29	562,724.29

Il seguente rendiconto è pubblicato al seguente indirizzo web

<https://fondazionehumanitasricerca.it/categoria-aiuto/5x1000/>

Luogo e data Rozzano, 30/09/2021

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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

RIEPILOGO RENDICONTI:

Sviluppo di dosimetria a GEL per valutazioni pretrattamento 3D della dose erogata in trattamenti RT	161.000,00
Pentraxina lunga PTX3 e patologia nodulare della tiroide: quale correlazione?	18.524,64
Validazione di una Smart cutting guide a sensori inerziali per la chirurgia protesica di ginocchio	46.080,70
EPIDEMIOLOGIC CLINICAL, AND MOLECULAR CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY FAILURE AFFECTED BY 2019-NCOV: A RETROSPECTIVE-PROSPECTIVE COHORT STUDY COINVOLGIMENTO MIOCARDICO NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI ED AFFETTI DA COVID-19 (CARDIOCOVID)	237.118,95
VALUTAZIONE DELL'IMPIEGO DI UN MODELLO DIGITALEI 3DDEL GINOCCHIO: PER LO STUDIO DELLA RICOSTRUZIONE DELLE LESIONI ISOLATE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE E DELLE LESIONI ASSOCIATE.- CONFRONTO CON LKA RADIOLOGIA TRADIZIONALE	100.000,00
TOTALE IMPORTI SINGOLI PROGETTI	562.724,29
TOTALE FONDI 5X1000 ANNO 2018	562.724,29

Data 30/09/2021

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

Progetto:

Sviluppo di dosimetria a GEL per valutazioni pretrattamento 3D della dose erogata in trattamenti RT

Attività:

A. Caratterizzazione e ottimizzazione delle composizioni di gel attraverso analisi ottica

Il progetto di ricerca ha riguardato innanzitutto le attività volte a caratterizzare e ottimizzare la composizione chimica del gel in relazione ai parametri dosimetrici fondamentali. In particolare, è stato studiato il range di linearità, la sensibilità, la precisione, la risoluzione in dose, la dipendenza dal rateo di dose, la stabilità della risposta chimico-fisica nel tempo. Le informazioni relative ai suddetti parametri dosimetrici sono state ottenute, in una prima fase, dall'analisi quantitativa della radiazione ottica trasmessa da piccoli volumi di gel contenuti all'interno di cuvette. Tale modalità di lettura della risposta del gel alla dose assorbita ha fornito informazioni quantitative che successivamente si sono rivelate fortemente correlate a quelle ottenute attraverso imaging di Risonanza Magnetica, costituendone anche un'alternativa sperimentale più veloce.

1. GEL POLIMERICI (PAGAT)

1.1. Riproducibilità della composizione di base e prime sessioni di irraggiamento

Relativamente ai gel dosimetrici di tipo PAGAT e Fricke, la composizione, le metodiche di preparazione in laboratorio, la modalità di irraggiamento e le performance dosimetriche erano già state oggetto di precedente studio da parte della Fisica Sanitaria. Riprodurre i risultati già noti, relativi ai gel in questione, è stato l'obiettivo di partenza del processo di ricerca.

La caratterizzazione dosimetrica dei gel è stata condotta su campioni provenienti dalla

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

stessa preparazione e soggetti all'assorbimento di predeterminati valori di dose da radiazione X. Ogni campione era costituito da quattro cuvette in PMMA di dimensioni 4.5x1x1 cm³. Gli irraggiamenti sono stati effettuati con i Linac convenzionali per radioterapia in uso presso la clinica Humanitas Gavazzeni, impiegando il fascio di energia nominale di 6 MV e rateo di dose di 600 UM/min. Le condizioni di irraggiamento sono state studiate per garantire l'uniformità della dose di prescrizione nel volume sensibile del campione a gel. Nello specifico, le quattro cuvette sono state posizionate in uno strato di gomma siliconica di forma rettangolare dello stesso spessore delle cuvette, in modo da minimizzare la presenza di aria tra i campioni. Cinque strati di RW3 sono stati posti sopra e sotto l'inserito di gomma. La geometria dei fasci di radiazione ha previsto lo stativo nelle posizioni angolari 0° e 180°, con campo di forma rettangolare di apertura 200 mm nella direzione cross-line e 300 mm in quella in-line. Attraverso l'acquisizione dell'immagine TC del suddetto fantoccio, è stato possibile calcolare le Unità Monitor (UM) da erogare su ciascun campione tramite il Sistema di Pianificazione del Trattamento (TPS) in uso nella clinica (Eclipse, Varian Medical System). Tale pianificazione ha permesso un'ottima uniformità di dose nei campioni irradiati con il setup sperimentale appena descritto.

In seguito all'irraggiamento, la valutazione della risposta chimico-fisica del gel è stata effettuata tramite lettura in assorbanza della radiazione visibile, con l'impiego di uno spettrofotometro *LAMBDA 650 UV-Vis* (PerkinElmer Inc.) in uso presso il Politecnico di Milano. Per i campioni di gel polimerico in esame è stato valutato il contributo di scattering luminoso del campione sulle lunghezze d'onda di 450, 500 e 550 nm.

L'analisi di questi dati ha permesso di ricostruire la relazione esistente tra la dose assorbita e la risposta chimico-fisica del gel irradiato, caratterizzata da un andamento lineare crescente con la dose, seguito da una regione di saturazione in cui il dosimetro non esprime più variazione di risposta all'aumentare della dose assorbita. Da questi dati sono stati inoltre determinati i parametri dosimetrici fondamentali della composizione in esame: range di risposta lineare, precisione e risoluzione in dose. Per valutare la stabilità nel tempo della risposta del dosimetro, tali analisi sono state ripetute a diversi intervalli di tempo successivi all'irraggiamento e per un periodo che si è spinto fino ad oltre due settimane.

Da tali analisi, la composizione di base del gel PAGAT è stata caratterizzata dai seguenti parametri dosimetrici fondamentali, ricavati da analisi a 40 ore dopo l'irraggiamento:

Range lineare (Gy)	4
Sensibilità (Gy ⁻¹)	0,43
Risoluzione in dose (Gy)	0,12
Precisione media	1,2%

Poiché tale gel raggiunge la saturazione della risposta intorno ai 4 Gy, risulta di fatto inutilizzabile nell'ambito della dosimetria pretrattamento di radioterapia (dosi tipiche indagate da un minimo di 6 Gy).

1.2. Sintesi e caratterizzazione dosimetrica di composizioni con inibitori della polimerizzazione

Una volta messa a punto la riproducibilità in laboratorio della composizione di base del gel PAGAT e perfezionata la modalità di irradiazione, è stato possibile passare alla diversificazione delle composizioni attraverso l'aggiunta di inibitori. Questi ultimi sono composti, scelti all'interno di una classe di composti impiegati nell'industria dei polimeri, utili allo scopo di inibire il grado di polimerizzazione radio-indotta. Nello specifico, i

composti *CuCl₂*, *Nitrobenzene*, *Idrochinone* e *p-Nitrofenolo* sono stati selezionati in virtù della loro efficacia a basse concentrazioni, così che la loro aggiunta non compromettesse la tessuto-equivalenza del PAGAT di base e non introducesse problematiche legate alla tossicità. Se presente in concentrazioni opportune, l'aggiunta dell'inibitore permette di ampliare il range di risposta utile del gel alla dose assorbita (range lineare) senza avere effetti peggiorativi su precisione e risoluzione in dose.

È da evidenziare il fatto che l'impiego di tali inibitori rappresenta una novità nella ricerca sulla dosimetria a gel. Ciò ha portato alla pubblicazione dell'articolo "Practical role of polymerization inhibitors in polymer gel dosimeters" sulla rivista *Il Nuovo Cimento C* (1).

Per ogni inibitore è stato stabilito a monte un intervallo di concentrazioni entro cui cercare il valore ottimale dei parametri dosimetrici fondamentali. Sono riportati in tabella i suddetti intervalli di concentrazione, per ogni inibitore testato.

<u>Inibitore</u>	<u>Intervallo di concentrazioni (parti per milione - ppm)</u>
CuCl ₂	10 – 100
Nitrobenzene	0.001 – 100
Idrochinone	10 – 5000
p-Nitrofenolo	0.1 – 10

Al fine di ottenere un gel dosimetrico con un soddisfacente range di risposta alla dose, sono state ripetute diverse sessioni di irraggiamento per ogni composizione. Al variare della concentrazione sono state pianificate finestre di valori di dose a cui esporre i campioni di gel. All'interno di tale finestra è stato sempre cercato un intorno del valore di dose in cui il composto cominciasse a mostrare saturazione della risposta, evidenziato dalla caratteristica flessione nell'andamento dell'assorbanza ottica. Successivi irraggiamenti, con valori di dose più fitti intorno al punto di flessione, hanno maggiormente specificato il limite superiore della risposta utile del gel.

Nel selezionare l'inibitore più efficace, inoltre, è stato necessario tenere in considerazione ulteriori problematiche emerse nella sperimentazione. Queste ultime possono essere riassunte come di seguito.

- *Valore di dose di soglia*: al di sotto di una certa dose il processo di polimerizzazione radio-indotta non viene innescato; tale soglia è direttamente proporzionale alla concentrazione di inibitore utilizzata e, se troppo elevata, non darebbe luogo a risposta del gel su intervalli di dose di interesse in radioterapia.

- *Limiti di riproducibilità*: per ridurre il valore di dose di soglia, la concentrazione richiesta dell'inibitore potrebbe essere troppo bassa per essere riprodotta con precisione nel processo di sintesi del gel. Inoltre, in tal caso, possono aumentare le fluttuazioni nel valore di concentrazione dei singoli campioni appartenenti allo stesso preparato, a discapito della precisione complessiva.

- *Limite di solubilità*: all'aumentare della concentrazione dell'inibitore, la sua solubilizzazione completa nella composizione richiede tempi eccessivamente lunghi durante la preparazione in laboratorio.

- *Tempo di stabilizzazione della risposta*: all'aumentare della concentrazione il processo

di polimerizzazione, a seguito dell'irraggiamento, si protrae per giorni, compromettendo la praticità di impiego nella routine ospedaliera.

Si riportano nella tabella sottostante le principali caratteristiche dosimetriche relative ad alcune composizioni studiate. Si può notare, in particolare, che l'azione del p-Nitrofenolo riesce ad aumentare fino a 10 volte la dose di saturazione del gel rispetto alla composizione di base del PAGAT. I valori riportati nelle prime due colonne si riferiscono alla lettura ottica a 550 nm dopo 24 ore (composizione base, p-Nitrofenolo) e dopo 72 ore dopo il primo irraggiamento nella terza e quarta colonna (Nitrobenzene, Idrochinone).

<u>Inibitore</u>	<u>Composizione base (0 ppm)</u>	<u>p-Nitrofenolo (7.5 ppm)</u>	<u>Nitrobenzene (1 ppb)</u>	<u>Idrochinone (5000 ppm)</u>
Range (Gy)	4	>40	12	12
Sensibilità (Gy ⁻¹)	0.43	0.0148	0.121	0.13
Risoluzione (Gy)	0.12	0.83	0.83	0.50
Precisione media	1.2%	3.2%	>10% (<6 Gy) <3% (>6 Gy)	1.6%

Dalla analisi complessiva delle composizioni testate, l'inibitore p-Nitrofenolo, in concentrazioni attorno a 5 ppm, ha mostrato i parametri dosimetrici più soddisfacenti, nonché il miglior compromesso per quanto riguarda tempi di preparazione e stabilizzazione della risposta. Questa composizione è stata pertanto scelta come composizione di elezione dei gel per continuare l'analisi con lettura in Risonanza Magnetica. È importante sottolineare che, attraverso ripetute analisi con spettrofotometro, la risposta di tale gel si conferma stabile nel tempo anche oltre 148 ore dopo l'irraggiamento. Questa caratteristica permette una sua più agevole gestione all'interno della routine ospedaliera.

1.3. Dipendenza della composizione di elezione dal rateo di dose

Una volta selezionato l'inibitore e la sua opportuna concentrazione, sono stati condotti ulteriori irraggiamenti al fine di valutare la dipendenza dal rateo di dose della risposta del gel. Mantenendo la stessa condizione sperimentale impiegata nella fase di studio dei parametri dosimetrici fondamentali, la dipendenza del gel dal rateo di dose è stata studiata impiegando tutti i ratei di erogazione consentite dagli acceleratori in uso nella clinica (100, 200, 400, 600 e 1000 UM/min).

In questo contesto, è stata messa a punto una metodica che ha previsto di mantenere costante l'intervallo di tempo impiegato per ogni irraggiamento, introducendo opportune pause durante le erogazioni. In questo modo tutti i campioni sono stati soggetti alle medesime condizioni sperimentali. La dipendenza dal rateo di dose è stata valutata per 10 Gy complessivi di erogazione.

È stata riscontrata una limitata differenza nella risposta ai diversi ratei di dose (~8%); in particolare, nell'intervallo tra 600 e 1000 MU/min, tale dipendenza della risposta dal rateo è risultata trascurabile (~1%).

2. GEL DI FRICKE

Le composizioni studiate per i dosimetri a gel di Fricke sono costituite da matrice di gelatina porcina e fanno uso di un legante di nuovo studio (denominato "NL")

appositamente realizzato via sintesi chimica. Esso è costituito essenzialmente da un derivato dell'acido imino-diacetico, in sostituzione del chelante Xylenol Orange (XO) tradizionalmente adoperato in questo tipo di dosimetri. La ragione di questa scelta risiede nel minore grado di assorbanza ottica, a parità di dose assorbita, del complesso Fe(III)-NL rispetto a Fe(III)-XO. Questo fatto permette, in linea di principio, che un campione volumetrico di dimensione caratteristica ~10 cm possa assorbire le alte dosi previste in un trattamento stereotassico, senza che ne sia compromessa la lettura ottica in trasmissione a causa di un'eccessiva assorbanza.

I gel di Fricke costituiscono una valida opzione per la dosimetria in cute poichè, al contrario dei PAGAT, non presentano potenziali tossicità. L'irraggiamento in cute non comporta dosi elevate e richiede dosimetri quanto più possibile sottili. Entrambe queste caratteristiche, in contrasto a quanto detto sopra riguardo alle misure volumetriche, lasciano spazio all'impiego del complesso XO, caratterizzato da elevata assorbanza anche a basse dosi.

La dosimetria in cute richiede che il dosimetro possa essere agevolmente maneggiato e che sia ben adattabile alle irregolarità superficiali. A tale scopo sono state studiate composizioni che fanno uso di alcol polivinilico (PVA) in sostituzione della gelatina porcina che comporterebbe problemi di tenuta strutturale del gel e scarsa maneggiabilità durante il posizionamento sul paziente e durante la fase di lettura.

La caratterizzazione dei gel Fricke si è svolta parallelamente a quella condotta per i gel PAGAT, seguendo le modalità di irraggiamento e analisi esposte precedentemente. Si riportano in tabella i risultati complessivi del processo di lettura con spettrofotometro, a 16 ore dall'irraggiamento:

Gel Fricke	NL-Gelatina	NL-PVA	XO-Gelatina	XO-PVA
Range (Gy)	40	40	40	40
Sensibilità (Gy ⁻¹)	0.006	0.005	0.08	0.08
Risoluzione (Gy)	1.5	1.2	0.2	0.2
Precisione	2%	2%	2%	0.6%

Per quanto riguarda la dipendenza dal rateo di dose, anche per i gel di Fricke NL-Gelatina si riscontra una risposta costante. Le altre composizioni non sono ancora state testate in tale senso.

È noto, da letteratura, che il gel di Fricke, una volta irradiato, è affetto da diffusione del complesso contenente lo ione ferrico. Tale problematica va a compromettere la stabilità spaziale nel tempo della risposta del dosimetro, costituendo un ostacolo pratico all'interno della routine clinica. L'impiego di uno strumento dedicato, quale uno scanner a tomografia ottica immediatamente disponibile alla lettura, porterebbe a superare i problemi posti dai tempi di attesa richiesti per una lettura in RM.

Questa problematica ha portato, perciò, a indirizzare maggiormente gli sforzi della ricerca verso i gel polimerici, che, al contrario, hanno dato risultati più promettenti rispetto agli obiettivi prefissati dal progetto mostrando, come già menzionato, alta stabilità nel tempo.

B. Irraggiamento di piani stereotassici su fantoccio volumetrico di prova

Parallelamente alle attività volte alla caratterizzazione dosimetrica delle composizioni di

gel, è stato condotto uno studio per valutare la risposta di un prototipo di dosimetro gel 3D assoluto, sottoposto a erogazione di piani stereotassici di tipo clinico.

Nello specifico, è stato assemblato un fantoccio costituito da un contenitore cilindrico di polipropilene, riempito di gel privo del composto radiosensibile, in modo da disporre di un mezzo tessuto-equivalente per la misura della dose e, al contempo, di un mezzo che permettesse la sua ricostruzione tridimensionale mediante immagini TC nel TPS clinico. Sulle pareti laterali del barattolo, a metà altezza, è stato praticato un foro in posizione centrale sull'asse del barattolo, in modo tale da far alloggiare al suo interno il volume sensibile di una camera a ionizzazione. La scelta della camera a ionizzazione è ricaduta sul modello CC01 (IBA) in uso nella clinica, poiché presentava caratteristiche idonee alla misura della dose in campi di tipo VMAT/IMRT.

In conformità con il protocollo adottato, è stata operata una selezione di piani stereotassici dal database dei pazienti a disposizione. Sono stati scelti 55 trattamenti del distretto encefalico e polmonare. All'interno di queste categorie di trattamenti radioterapici, la selezione è stata fatta in base a criteri relativi alla dimensione del target (PTV). Nello specifico, la dimensione del PTV non doveva superare i 3.5 cm di dimensione massima, in modo da poter contenere le dimensioni del PTV all'interno del barattolo. È stata acquisita l'immagine CT del barattolo dotato di camera a ionizzazione tramite un protocollo dedicato (120 kV, 35 mA, 5.3 s scan time, 1 mm² pixel, 1.5 mm slice thickness) e su di essa è stato possibile eseguire la pianificazione dei trattamenti scelti.

Nella successiva fase di erogazione i valori di dose misurati dalla camera di ionizzazione si sono dimostrati inaccurati rispetto ai valori calcolati dal TPS, con scostamenti fino all' 8% nella dose totale e fino al 14% nella dose erogata da singoli archi di irradiazione. Le discrepanze con i valori forniti dal TPS si sono rivelate più accentuate sui piani relativi al distretto polmonare rispetto a quelli relativi al distretto encefalico. Si ritiene che le cause di tali inaccuracie siano da ricondursi principalmente al fatto che il volume sensibile della camera si trovasse, per la maggior parte del tempo di erogazione della radiazione, in una posizione di penombra del fascio, ovvero con il volume sensibile di misura coperto dal collimatore multilamellare (MLC). In questa situazione, la camera non si è trovata a misurare nella condizione corretta di equilibrio elettronico. Ulteriori complicazioni alle misure effettuate possono essere associate alla presenza di forti gradienti di dose, che possono peggiorare la precisione della misura a causa di piccole variazioni di posizionamento del fantoccio. Per tali motivi, questa linea di ricerca è stata momentaneamente abbandonata, in attesa di migliori soluzioni per la misura della dose assoluta di trattamenti stereotassici.

C. Lettura della risposta del gel con imaging di risonanza magnetica

Una volta individuata la composizione migliore del gel PAGAT, il passo successivo è consistito nella lettura della sua risposta attraverso imaging di risonanza magnetica. Poiché l'effetto dell'assorbimento della dose comporta la diminuzione del tempo di rilassamento T_2 del gel (o, equivalentemente, l'aumento del valore del rateo di rilassamento $R_2=1/T_2$), le immagini dei campioni, ottenute con l'impiego di opportune sequenze di acquisizione, costituiscono la base sperimentale su cui effettuare le analisi di tipo quantitativo.

Per quanto riguarda le sequenze implementate, ne sono state rintracciate in letteratura le caratteristiche generali. Le problematiche connesse a questa fase della ricerca sono pertanto da mettere in relazione alla possibilità effettiva di implementare tali sequenze sugli scanner a disposizione nella clinica, conoscendone gli eventuali limiti e, di conseguenza, gli opportuni accorgimenti da adottare. In tale fase, il gruppo ha potuto beneficiare delle competenze di specialisti del settore che, a titolo volontario e gratuito,

hanno agevolato l'individuazione dello scanner a risonanza magnetica appropriato e hanno supervisionato le prime sessioni di acquisizione.

La scelta è ricaduta sulla macchina Philips Achieva a 1.5 T, impiegata assieme alla bobina testa-collo a 8 canali SENSE/NV (Philips N.V.). Per l'acquisizione delle immagini pesate in T_2 è stata utilizzata una sequenza nella classe Gradient Spin Echo (GraSE), caratterizzata da tempo di eco (TE) di 40 ms, tempo di ripetizione (TR) di 4000 ms. L'immagine pesata in T_2 è stata ricostruita tramite il segnale di 14 echi, ognuno mediato su 6 acquisizioni.

I primi tentativi sono stati caratterizzati anche da una messa a punto dell'assetto dei campioni. Importanti inaccurately vengono infatti introdotte con la comparsa di artefatti di suscettibilità alle interfacce e con l'aumento di temperatura del gel in fase di acquisizione. Per ridurre l'impatto di questi effetti, i campioni sono stati posizionati in un contenitore pieno d'acqua a temperatura ambiente, le cui dimensioni fossero compatibili con la bobina SENSE/NV.

L'analisi delle immagini grezze è stata effettuata al livello del singolo pixel tramite algoritmi sviluppati in ambiente MATLAB (The MathWorks, Inc.), con cui è stato possibile ottenere le immagini dei campioni di gel pesate in T_2 , l'interpolazione delle curve di calibrazione, i profili dosimetrici nei volumi e il confronto con le mappe di dose fornite dal TPS.

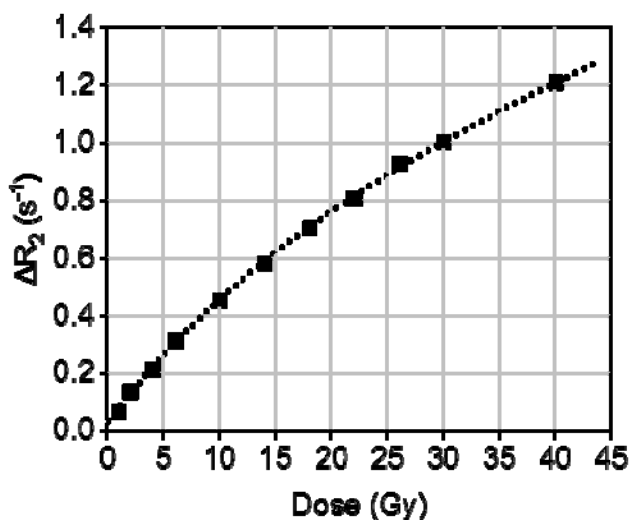
1. Le curve di calibrazione in dose del gel PAGAT a p-Nitrofenolo

Una volta messa a punto la modalità di acquisizione in risonanza magnetica, si è proceduto alla determinazione della curva di calibrazione della risposta del gel, ovvero a stabilire la corrispondenza tra il valore assorbito di dose in Gy e l'associato valore di R_2 in s^{-1} indotto nel campione.

La procedura seguita si articola in due momenti. Successivamente all'irraggiamento delle cuvette, che avviene nelle modalità descritte precedentemente, queste ultime vengono lasciate riposare per circa 12 ore in ambiente refrigerato a 4° C, in modo da consentire il raggiungimento della stabilità del grado di polimerizzazione. A seguire, le cuvette vengono portate a temperatura ambiente e ne viene effettuata la lettura in risonanza. Il tempo di lettura ammonta complessivamente a 30 minuti. Dall'analisi delle immagini acquisite, viene ottenuta la curva di calibrazione assieme a range di linearità, precisione e risoluzione in dose.

La caratterizzazione con imaging RM del PAGAT inibito con p-Nitrofenolo risulta complessivamente coerente con i risultati precedentemente ottenuti con analisi spettrofotometriche, come si può vedere dalla tabella sottostante.

<u>Pagat p-Nitrofenolo</u>	<u>Analisi in RM</u>
Sensibilità (Gy^{-1})	0.03
Precisione media (%)	1.78
Risoluzione in dose (Gy)	1.27



Il grafico mostra la curva di calibrazione del gel in dose. L'andamento segue una curva di tipo bi-esponenziale, coerentemente con quanto riportato in letteratura per i dosimetri a gel polimerici.

2. Ricostruzione della mappa di dose in fantoccio volumetrico

Si è proceduto all'irraggiamento di fantoccio volumetrico con distribuzione di dose "a gradino", al fine di valutare la capacità di risoluzione spaziale di tale dosimetro con alti gradienti di dose.

Il fantoccio 3D è costituito da un barattolo di forma cilindrica, di altezza 9 cm e 5 cm di diametro, riempito con composizione al p-Nitrofenolo a 5 ppm. Dopo averne acquisito l'immagine CT con protocollo dedicato, si è proceduto a pianificare 26 Gy su metà fantoccio mediante l'utilizzo di 4 campi 10.0 cm x 5.5 cm, a 90 gradi l'uno dall'altro. Ciò ha permesso di ottenere l'uniformità della dose nella metà irraggiata. La griglia adoperata dal TPS per il calcolo della dose è stata impostata con voxel di 1 mm di lato, la stessa usata per piani di trattamento stereotassici.

La lettura con scanner a risonanza magnetica è stata effettuata a 12 ore di distanza seguendo l'assetto di acquisizione sopra esposto. Per poter operare un successivo confronto tra la mappa di dose ricostruita tramite imaging in RM e quella calcolata dal TPS, è stata scelta una risoluzione spaziale con voxel isotropo di 1 mm³.

Le analisi sulle immagini acquisite si sono concentrate sul confronto tra le due mappe di dose: l'elaborazione di test gamma ha permesso di valutare il grado di accordo della dose ricostruita con quella calcolata dal TPS. L'esito del test gamma con criteri di accettazione 3% - 3mm ha dato esito favorevole per il 95,47% di tutti i voxel dell'immagine.

D. Sviluppi futuri

Vengono di seguito riportate le direzioni di sviluppo della ricerca previste nel prossimo futuro.

1) Ricostruzione delle mappe 3D di distribuzioni di dose a geometria semplice.

Visti gli incoraggianti risultati ottenuti con la ricostruzione della mappa di dose "a gradino" tramite imaging di Risonanza Magnetica, il naturale passo successivo consiste nell'implementare il medesimo procedimento di lettura e analisi su distribuzioni di dose ottenute con più campi fissi di dimensioni superiori ai 4x4 cm², allo scopo di valutare la bontà della mappa di dose ricostruita confrontandola con quella calcolata dal TPS.

2) Composizioni per dosimetria in cute.

Il gel Fricke a matrice di PVA, al momento, costituisce la composizione di elezione per la possibile applicazione in dosimetria cutanea. Pertanto, è in corso di indagine la caratterizzazione della risposta del gel per valori di dose assorbita nell'intervallo 0 - 2 Gy.

3) Assemblaggio di fantoccio dosimetrico a gel polimerico per dosimetria assoluta 3D.

4) Confronto con dosimetro 3D commerciale *Delta4 Phantom+* (ScandiDos)

E. Cronologia delle attività svolte

<u>Periodo</u>	<u>Eventi</u>	<u>Attività principali</u>
Gennaio 2020	Inizio attività di ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Studio PAGAT di base (ottico) • Studio Fricke con NL, matrici in gelatina e PVA (ottico)
Febbraio 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Perfezionamento della modalità di irraggiamento • Studio PAGAT di base (ottico) • Studio Fricke con NL, matrici in gelatina e PVA (ottico) • Realizzazione prototipi fantoccio 3D a gel
Marzo 2020	Fermo attività per emergenza Covid-19	
Aprile 2020	Fermo attività per emergenza Covid-19	
Maggio 2020	Ripresa parziale delle attività di ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Selezione piani SRS/SBRT • Erogazione piani su fantoccio e confronto con TPS
Giugno 2020	Ripresa delle attività di ricerca	<ul style="list-style-type: none"> • Studio PAGAT con inibitore CuCl₂ (ottico) • Erogazione piani su fantoccio e confronto con TPS
Luglio 2020	Acquisto di vetreria e reagenti chimici	<ul style="list-style-type: none"> • Studio PAGAT con Idrochinone (ottico) • Studio PAGAT con nitrobenzene (ottico) • Studio PAGAT con p-Nitrofenolo (ottico)
Agosto 2020	Fermo attività	
Settembre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Indagine su concentrazione di p-Nitrofenolo ottimale nel PAGAT (ottico)
Ottobre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Studio dipendenza da dose-rate di PAGAT con p-Nitrofenolo e Fricke con NL e gelatina (ottico) • Studio Fricke con XO e acido benzoico, matrici PVA e gelatina (ottico) • Messa a punto della concentrazione di p-Nitrofenolo nel PAGAT (ottico)
Novembre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Perfezionamento modalità di lettura in RM • Prime scansioni cuvette PAGAT con p-Nitrofenolo in RM
Dicembre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Lettura cuvette PAGAT con p-Nitrofenolo in RM e mappa R2 - Dose • Lettura in RM di fantoccio 3D e ricostruzione della mappa di dose per distribuzione "a gradino"

Gennaio 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Investigazione parametri MRI per ottimizzare la lettura • Ulteriori irraggiamenti su cuvette e fantoccio 3D PAGAT con p-Nitrofenolo • Ricostruzione della mappa di dose per distribuzione "a gradino" • Confronto della mappa di dose con la rispettiva mappa del TPS
Febbraio 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Studio di nuove composizioni con ioduro di potassio (ottico)

G. Pubblicazioni effettuate

- 1) "Practical role of polymerization inhibitors in polymer gel dosimeters."
G. Magugliani, G. M. Liosi, M. Marranconi, E. Micotti, M. Caprioli, A. Gambirasio, F. Locatelli, E. Macerata, E. Mossini, P. Salmoiraghi, L. Trombetta, V. Vavassori, G. Forloni, M. Mariani, E. Bombardieri.
Il Nuovo Cimento C 43.6 (2020): 1-10.
- 1) "Practical role of polymerization inhibitors in polymer gel dosimeters." - Poster
G. Magugliani, G. M. Liosi, A. Gambirasio, F. Locatelli, E. Macerata, M. Marranconi, E. Mossini, P. Salmoiraghi, L. Trombetta, V. Vavassori, M. Mariani, E. Bombardieri.
SIRR 2020, XIX Convegno Nazionale Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni.
- 3) "Polymer gel dosimeters for absolute high resolution pre-treatment dosimetric QA in RT"- Abstract
L. Trombetta, G. Magugliani, M. Marranconi, M. Caprioli, A. Gambirasio, F. Locatelli, E. Macerata, E. Mossini, P. Salmoiraghi, V. Vavassori, M. Mariani, E. Bombardieri.
ECMP 2020, 3rd European Congress of Medical Physics.

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Marranconi Martino – medico)	25,088.49	25,088.49
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale d consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plasticheria, reagenti per genomica)	1,342.25	1,342.25
ALTRE VOCI DI SPESA ³		

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

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

<i>Dettaglio spese:</i> 1. NOLEGGIO DELTA4 PHANTOM PLUS, DOSEWIRE100 2. Servizio Politecnico di Milano per la preparazione e lo studio di sistemi chimici a gel per applicazioni innovative nell'ambito delle misure di dose in Radioterapia 3. Costi indiretti (10%)	63,113.06	63,113.06
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> Risorse umane Personale reclutato al 100% sulle attività dei progetti (Marranconi Martino – medico dal 01/09/2021 al 31/12/2021) Acquisto beni e servizi Reagenti e materiale d consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plasticheria, reagenti per genomica) Altro - Servizio Politecnico di Milano per la preparazione e lo studio di sistemi chimici a gel per applicazioni innovative nell'ambito delle misure di dose in Radioterapia. - Costi indiretti (10%)	71,456.20	71,456.20
TOTALE	161,000.00	161,000.00

Rozzano, 30/09/2021

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante

⁴ 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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

Progetto:

Pentraxina lunga PTX3 e patologia nodulare della tiroide: quale correlazione?

Attività:

La pentraxina lunga PTX3 è una molecola, componente del braccio umorale dell'immunità innata, che viene prodotta da cellule immunitarie e somatiche in risposta a stimoli infiammatori. Oltre a contribuire ai processi di difesa contro un ampio spettro di microrganismi patogeni (funghi, batteri e virus), è coinvolta in altri processi fisiopatologici. E' stato riscontrato un aumento dei livelli circolanti di PTX3 in diverse malattie autoimmuni e PTX3 sembra avere un ruolo nell'eziopatogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico. Inoltre PTX3 è coinvolta nel rimodellamento tissutale e nella deposizione della matrice extracellulare in modelli murini. Di grande importanza è stata inoltre la recente scoperta che PTX3 ha un ruolo di oncosoppressore estrinseco in modelli tumorali del topo nei quali agisce regolando l'infiammazione pro-tumorale. Nel carcinoma colorettole umano il gene di PTX3 viene metilato e silenziato.

Un tessuto dell'organismo in cui i processi patologici sovra-descritti frequentemente convergono è la tiroide. Nella popolazione generale, infatti, sono estremamente frequenti le persone affette da tiroiditi autoimmuni e da rimodellamento tissutale della ghiandola caratterizzato dallo sviluppo di noduli. Questi, in una percentuale significativa di casi, sono sede di carcinomi, tanto che il tumore della tiroide si posiziona al 4° posto per incidenza nella donna.

Da queste osservazioni nasce l'idea di esplorare il ruolo di PTX3 nella patologia tiroidea. Le evidenze scientifiche attualmente pubblicate in questo ambito sono molto limitate. Mediante test di espressione genica, sono stati osservati il coinvolgimento di PTX3 e di meccanismi di disregolazione delle metalloproteinasi nel carcinoma indifferenziato della tiroide. Inoltre è stata descritta, per il morbo di Basedow, un'elevazione dei livelli di PTX3 nei fibroblasti orbitari.

Chiari et al. hanno recentemente condotto uno studio di valutazione d'espressione di PTX3 su tessuto tiroideo umano in pazienti sottoposti a tiroidectomia per morbo di Basedow o per gozzo multinodulare. I risultati preliminari di questo lavoro hanno evidenziato un'iper-espressione di PTX3 nel tessuto tiroideo per entrambe le patologie a tre livelli: infiltrato immunitario, matrice

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

extracellulare e cellule epiteliali. I casi di tumori all'interno della casistica erano troppo limitati per studiare variazioni di espressione della molecola. Inoltre non è stato valutato se a questa iperespressione tissutale si associasse anche un'elevazione dei livelli plasmatici di PTX3. In continuità con questo lavoro, nel tentativo di dare risposta a queste domande rimaste aperte dall'osservazione dei livelli locali di PTX3, riteniamo interessante valutare i livelli plasmatici di PTX3 nei pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia nodulare (benigna o maligna) al fine di chiarire in che modo i processi infiammatori siano coinvolti nello sviluppo dei noduli tiroidei e per valutare se PTX3 sia un potenziale marcatore per lo sviluppo del carcinoma tiroideo.

OBIETTIVI

Obiettivo primario di questo studio è valutare se l'espressione plasmatica di PTX3 nei pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia nodulare della tiroide siano superiori rispetto ai valori normali.

Obiettivi secondari dello studio sono:

- Valutare se nel sottogruppo di pazienti con noduli sede di carcinoma tiroideo i valori plasmatici di PTX3 siano ulteriormente elevati, per esplorarne un potenziale ruolo di marcatore o fattore predittivo per il carcinoma della tiroide
- Valutare se dopo l'intervento di tiroidectomia i valori di PTX3 si normalizzano

Il progetto prevede di arruolare 50 pazienti con patologia nodulare benigna o maligna. Per ciascun paziente vengono eseguiti due prelievi ematici: uno prima dell'intervento chirurgico e uno 45 giorni dopo l'intervento. Dopo avere ottenuto l'autorizzazione del Comitato Etico, è iniziato l'arruolamento dei pazienti. Al momento 47 pazienti hanno completato l'iter, i rimanenti pazienti lo completeranno entro novembre 2021. Abbiamo già iniziato a misurare i livelli di PTX3 in un gruppo preliminare di soggetti. PTX3 risulta essere più alta nei soggetti con patologia nodulare rispetto ai controlli sani di riferimento. Dopo la conclusione dell'arruolamento completeremo le misure di PTX3 nei campioni raccolti dopo l'intervento chirurgico e valuteremo eventuali differenze nei livelli circolanti di PTX3 prima e dopo l'intervento chirurgico ed in presenza di patologia benigna o tumorale.

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plastiche, reagenti per genomica)	2,153.55	2,153.55

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Costi indiretti (10%)	215.36	215.36
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> Acquisto beni e servizi Reagenti e materiale d consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plasticheria, reagenti per genomica) Altro Costi indiretti (10%)	16,155.73	16,155.73
TOTALE	18,524.64	18,524.64

Rozzano, 30/09/2021

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante

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

⁴ 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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

Progetto:

Validazione di una Smart cutting guide a sensori inerziali per la chirurgia protesica di ginocchio

Attività:

L'equipe di chirurgia protesica 2 Humanitas San Pio X diretta dal Dr. Iacono e Ortopedia 3 di Humanitas Research Hospital diretta dal Prof. Marcacci ha iniziato uno studio clinico volto a valutare le possibili applicazioni di una *Smart Cutting Guide* a sensori inerziali per il corretto posizionamento della componente femorale sul piano sagittale e coronale nella chirurgia protesica di ginocchio.

L'emergenza pandemica in corso si è resa responsabile di un repentino e intenso decremento dell'attività chirurgica in elezione. I rigidi protocolli attuati dalla nostra struttura, messi in atto per arginare la diffusione del Coronavirus, sono stati causa di una riduzione degli interventi di protesica e pertanto di un rallentamento della fase chirurgica dello studio. Nonostante ciò lo studio è iniziato, e stata eseguita la randomizzazione e sono stati eseguiti i primi casi.

Attuale resta perciò il nostro interesse in questo campo di applicazione di nuove tecnologie alla chirurgia protesica di ginocchio, con l'obiettivo di apportare migliorie alla tecnica chirurgica stessa.

Se, infatti, il sistema EM dovesse dimostrarsi in grado di garantire un'uguale o superiore accuratezza nell'allineamento dell'impianto femorale, sarà verosimilmente possibile applicare questa tecnica di posizionamento basata su sensori inerziali in tutte le procedure di artroplastica totale di ginocchio, evitando l'apertura del canale midollare, quindi portando ad una minore perdita di sangue e ad un periodo inferiore di ospedalizzazione grazie ad un migliore stato clinico postoperatorio.

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0,00	0,00
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale d consumo (smart cutting guide)	0,00	0,00
ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. Clinical monitoring/eCRF per studio 2. Attivazione assicurazione per studio 3. Costi indiretti (10%)	0,00	0,00
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> Risorse umane Personale impiegato al 100% per le attività di progetto (Berardo Di Matteo - medico, Tommaso Bonanzinga – medico) Acquisto beni e servizi Reagenti e materiale d consumo (smart cutting guide) Altro Costi indiretti (10%)	46,080.70	46,080.70
TOTALE	46,080.70	46,080.70

Rozzano, 30/09/2021

Il Legale Rappresentante

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

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

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

⁴ 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.

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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

Progetto:

EPIDEMIOLOGIC CLINICAL, AND MOLECULAR CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY FAILURE AFFECTED BY 2019-NCOV: A RETROSPECTIVE-PROSPECTIVE COHORT STUDY
COINVOLGIMENTO MIOCARDICO NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI ED AFFETTI DA COVID-19 (CARDIOCOVID)

Attività:

Fondazione Humanitas per la ricerca ha contribuito in maniera rilevante all' identificazione di nuove strategie di prevenzione, diagnosi e cura del virus SARS-CoV-2.

Tali studi sono stati possibili grazie al progetto di organizzazione e implementazione di laboratori in ambito preclinico per la raccolta e la lavorazione di campioni biologici dedicati alla ricerca scientifica sul virus SARS-COV2.

Le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Commissione Europea hanno stabilito che qualsiasi operazione *non propagativa* riguardante il virus debba essere attuata in laboratori di classe BSL2, mentre qualsiasi tipo di lavorazione *propagativa* debba essere condotta all'interno di laboratori di classe BSL3. A seguito della classificazione del SARS-CoV-2 come virus appartenente alla classe biologica di rischio 3 e le conoscenze scientifiche in continua evoluzione, l'Istituto ha deciso di tutelare il proprio personale applicando ulteriori misure organizzative e organizzando la formazione specifica del personale coinvolto nel processo. Si è proceduto convertendo laboratori di classe BSL2 già presenti in laboratori BSL2+ Questa riqualifica prevede l'adozione

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

obbligatoria, al loro interno, di DPI peculiari ai livelli del BSL3.

Le matrici biologiche raccolte e i rispettivi laboratori di lavorazione sono le seguenti:
sangue-saliva-bronco lavaggi.

Per rendere possibile la realizzazione di tali progetti si è reso necessario acquisire i dispositivi di protezione per i 127 ricercatori della Humanitas Task Force COVID che si sono occupati della lavorazione dei campioni, il materiale di consumo che include la plastiche da laboratorio e i reagenti per l'estrazione degli emocomponenti dal campione. E' stato inoltre acquistato un congelatore a bassa temperatura modello thermo scientific TSX400V per la conservazione dei prodotti della lavorazione dei campioni di sangue.

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. Personale trasversale che collabora alle attività e rendicontato in quota parte (Achille Anselmo - tecnico, Sonia Valentino - tecnico, Alice Schiavi - staff)	105,923.11	105,923.11
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. Reagenti e materiale di consumo (anticorpi, reagenti per biologia cellulare e molecolare, plastiche, reagenti per genomica)	95,914.57	95,914.57
ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. TSX40086V ULTRACONGELATORE TSX400 -86C: quota ammortamento 2020 2. Costi indiretti (10%)	22,493.79	22,493.79
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> Altro TSX40086V ULTRACONGELATORE TSX400 - 86C: ammortamento residuo Costi indiretti (10%)	12,787.48	12,787.48
TOTALE	237,118.95	237,118.95

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

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

⁴ 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, 30/09/2021

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 2018
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA
Codice fiscale: 97408620157
Indirizzo sede legale: Via Manzoni, 113 – 20089 Rozzano (MI)
Referenti (nominativo, telefono, e.mail)
Danilo Petroni – 02/8224.2435 – danilo.petroni@humanitas.it
Stefania Ducoli – 02/8224.2414 – stefania.ducoli@humanitas.it

Progetto:

VALUTAZIONE DELL'IMPIEGO DI UN MODELLO DIGITALEI 3DDEL GINOCCHIO: PER LO STUDIO DELLA RICOSTRUZIONE DELLE LESIONI ISOLATE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE E DELLE LESIONI ASSOCIATE.- CONFRONTO CON LKA RADIOLOGIA TRADIZIONALE

Attività:

1. Obbiettivi principali

A - Ottenere modelli virtuali 3D mediante strumenti d'imaging processing trasformando i dati delle immagini DICOM ottenuti da RM in gruppi di pazienti con lesioni isolate del LCA e con lesioni complesse (lesioni meniscali e/o lesioni dell'apparato legamentoso del ginocchio) in modo da costruire un archivio dei pazienti operati a fianco delle immagini ottenute con la radiologia tradizionale

B- Valutare a posteriori sulla casistica di tutti i pazienti operati nell'arco di due anni, dei quali saranno misurati con metodi clinici e score quantitativi i risultati dell'intervento chirurgico, e confrontare se le informazioni ottenibili pre-operatoriamente con il modello 3 D virtuali avrebbero potuto avere incidenza sulla scelta della strategia operatoria

2. Obiettivo secondario

Valutare se particolari caratteristiche ricavabili dal modello di ginocchio virtuale, sia nel gruppo di pazienti con lesioni LCA isolate che nel gruppo di pazienti con lesioni complesse, possano assumere significato prognostico, ovvero predire la risposta all'intervento

METODOLOGIA

I FASE DELLO STUDIO (DURATA 2 ANNI)

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Durante tutto il primo e secondo anno avverrà l'arruolamento dei pazienti e il loro trattamento chirurgico, secondo le tecniche correnti di riparazione delle lesioni dei legamenti crociati e/o delle lesioni meniscali e legamentose a esse associati

I pazienti dello studio, che daranno il loro consenso a partecipare a questo tipo di osservazione, saranno sottoposti ai comuni esami di routine previsti per questo tipo d'intervento, incluse la valutazione cliniche, gli esami bioumorali, la valutazione anestesiológica e gli esami d'imaging

Gli esami d'imaging cui saranno sottoposti i pazienti saranno gli stessi esami standard cui vengono normalmente sottoposti questi malati come di normale pratica clinica

1) radiografie del ginocchio in carico (tele-rx arti inferiori in carico, rx ginocchio in due proiezioni, rosenberg view) e una risonanza magnetica pre-operatoria.

2) I pazienti eseguiranno inoltre per controllo una radiografia nell'immediato post-operatorio come di normale pratica clinica ed una RMN ad un anno dall'intervento chirurgico.

3) Le RM preoperatorie dei pazienti verranno anonimizzate e verranno sottoposte in parallelo al processo di ricostruzione digitale 3D dai Colleghi del Dipartimento di Ingegneria dell'Università degli studi di Bergamo, che utilizzando opportuni software ricostruiranno il modello geometrico tridimensionale del ginocchio, inclusi menischi e legamenti crociati, e dell'intero pivot centrale. Le immagini 3D del ginocchio virtuali non verranno utilizzate per decidere la tipologia dell'intervento chirurgico, né la strategia operatoria, ma verranno valutate a posteriori per confronto rispetto all'esito degli interventi studiati e valutati con procedure diagnostiche tradizionali

Criteri di inclusione

- Pazienti con lesione primaria del legamento crociato anteriore o recidiva di lesione del legamento crociato
- Pazienti con lesioni legamentose multiple
- Pazienti con lesione associate a lesioni del legamento crociato (meniscali-cartilaginee)
- Età 18-55 anni
- BMI < 30

Criteri di esclusione

- Infezione attiva, sepsi o osteomielite
- BMI > 30
- Gravidanza
- Pazienti che non sono in grado di seguire le istruzioni postoperatorie, come pazienti con determinate forme di malattia mentale
- Anatomia fortemente deformata o articolazione neuropatica, ad es. articolazione di Charcot.
- Paziente con deformità del ginocchio in varo o valgo che richiede osteotomia tibiale o femorale

II FASE DELLO STUDIO (DURATA 1 ANNO)

I pazienti sottoposti a intervento di ricostruzione del legamento crociato e dei trattamenti delle lesioni complesse associate verranno valutati clinicamente a 1-3- 6 -12 mesi dopo l'intervento chirurgico come da normale pratica clinica e 18 e 24 mesi i pazienti arruolati durante il primo anno.

A 6 mesi e a 12 mesi per la valutazione degli esiti degli interventi standard i pazienti 0, dovranno inoltre compilare i questionari soggettivi ed oggettivi per la valutazione della funzionalità del ginocchio e del dolore: IKDC, KOOS, VAS e TEGNER a 3-6-12-24 mesi
Con la stessa tempistica dovranno i pazienti compilaranno inoltre il questionario relativo alla qualità di vita SF12 a 6-12-24 mesi

I questionari utilizzati sono:

- Questionario KOOS: si tratta di un questionario di valutazione soggettiva completo, validato, che indaga sia l'attività quotidiana che quella sportiva, con 9 domande riferite al dolore, 7 ai sintomi, 17 alle funzioni ed attività della vita quotidiana, 5 per l'attività sportiva ed il tempo libero, 4 per la qualità di vita in relazione al problema fisico legato al ginocchio. Ad ogni domanda viene assegnato un punteggio e con formula dedicata si calcola il punteggio finale (da 0 – condizione grave, a 100- condizione buona)

- Questionario VAS o Visual Analogue Scale: si tratta di una scala visuo-analogica del dolore, validato, strumento di misurazione delle caratteristiche del dolore provato dal paziente. La scala consiste semplicemente in una striscia di carta di 10 cm che alle estremità presenta due "end points" che vengono definiti con "nessun dolore" ed il "peggior dolore che io possa immaginare". Il sanitario chiede al paziente di segnare in un punto della scala il dolore così come viene percepito in quel momento. L'intervallo tra i due estremi (end points) è segnato ogni centimetro e permette di attribuire un valore al disturbo soggettivo, il dolore, percepito dal paziente.

-Questionario Tegner: si tratta di un questionario soggettivo relativo all'attività sportiva del paziente, validato, prima dell'infortunio, poco prima della chirurgia e nel follow-up nel post-operatorio secondo i tempi precedentemente descritti e consiste in una scala da 0 a 9 (0 nessuna attività sportiva, 9 attività sportiva di tipo agonistica professionale)

-Quality of Life SF 12: si tratta di un questionario relativo alla qualità di vita, validato composto da 12 item (ricavati dai 36 del questionario originale SF-36) che producono due misure relative a due diversi aspetti della salute: salute fisica e salute mentale. L'SF-12 è formato da 4 scale (funzionamento fisico, ruolo e salute fisica, ruolo e stato emotivo, salute mentale) misurate da 2 item ciascuna e da 4 scale misurate ognuna da un item (dolore fisico, vitalità, attività sociali e salute in generale). Al soggetto viene chiesto di rispondere su come si sente e su come riesce a svolgere le attività consuete, valutando la giornata in cui compila il questionario e le 4 settimane precedenti

Detti questionari sono semplici, in modo che tutti i pazienti siano in grado di fornire risposte autonome, Il tempo medio di risposta a tutti i questionari si aggira mediamente su 30 minuti.

Questi questionari, analizzabili attraverso score numerico, permetteranno di valutare gli esiti dell'intervento classificando i pazienti in due gruppi: Buona Risposta; e Insoddisfacente Risposta a 6 e a 12 mesi.

L'analisi degli elementi raccolti dalla valutazione con precorso tradizionale, a confronto con gli elementi ottenibili con le immagini pre-operatorie 3D del ginocchio virtuale permetteranno di comprendere se la disponibilità di questo nuovo strumento avrebbe potuto orientare diversamente la strategia terapeutica

PERCORSO DEI PAZIENTI

La metodologia del presente studio è quella tipica dello studio osservazionale prospettico. Verranno arruolati tutti i pazienti con indicazione all'intervento chirurgico di artroscopia+ricostruzione legamento crociato anteriore e trattamento di eventuali lesioni associate

Gli esami pre e post operatori richiesti sono quelli standard previsti nelle Cliniche Gavazzeni Spa.

Non verranno eseguite procedure, o interventi o somministrazioni di farmaci, o interventi sul paziente, non previste dai protocolli standard attualmente adottati

Dopo aver spiegato dettagliatamente al paziente lo scopo dello studio, questo firmerà un consenso informato.

I pazienti verranno sottoposti ad intervento chirurgico secondo la tecnica chirurgica standard, non dipendente dallo studio osservazionale.

Gli interventi chirurgici rientrano nella normale routine operatoria della clinica secondo le scelte specifiche degli operatori

Le radiografie pre e post-operatorie di controllo come di consueto, verranno eseguite con tecnica standard nel post-operatorio come da normale pratica clinica, così come la risonanza magnetica post-operatoria.

Le RM pre-operatorie con le immagini che permettono agli Ingegneri del Dipartimento di Ingegneria della Università degli Studi di Bergamo, verranno anonimizzate e i dati saranno elaborati indipendentemente dal percorso clinico, e le immagini 3 D virtuali del ginocchio serviranno a posteriore per costruire un data base di ginocchia virtuali , confrontare gli elementi ricavabili da queste analisi, con quelli utilizzati per impostare la strategia chirurgica, in modo da capire se questo approccio possa fornire elementi aggiuntivi per migliorare il risultato terapeutico.

La raccolta dei dati relativi ai pazienti in studio avviene in forma anonima attraverso l'utilizzo di:

- tabella che comprende tutti i dati di interesse relativi alle caratteristiche del paziente
- questionari validati che vengono somministrati al paziente nel periodo preoperatorio e a distanza di 6 , 12, 24 mesi dall'intervento. I questionari post-operatori vengono proposti o in occasioni di visite programmate oppure per via telefonica, con consenso del paziente.

DIMENSIONE CAMPIONARIA

La dimensione campionaria dei pazienti osservati è calcolata in base al flusso dei pazienti dell'Ospedale che vengono sottoposti a questo tipo di intervento, ovvero almeno 60 pazienti/anno, per un totale di almeno 120 pazienti

VALUTAZIONE STATISTICA

L'analisi statistica è di natura descrittiva.

Sulla base dei questionari somministrati ai pazienti, che si traducono in scale numeriche di risposta, e sulle valutazioni clinico-morfologiche tradizionali, sarà possibile arbitrariamente classificare i pazienti a 6 e 12 mesi dall'intervento in due gruppi : Buona Risposta; e Insoddisfacente Risposta .

La revisione della casistica al termine dell'arruolamento utilizzando gli elementi raccolti con la ricostruzione 3D del "ginocchio virtuale" permetterà di valutare se disponendo di queste informazioni aggiuntive il Chirurgo avrebbe potuto modificare la strategia dell'intervento, e la misura della percentuale nel gruppo di pazienti con Insoddisfacente Risposta.

Su questa base sarà anche possibile valutare se alcune particolari caratteristiche morfologiche ottenibili con la ricostruzione virtuale 3D possano essere considerate elementi prognostici di successo del trattamento, ovvero di Buona o Insoddisfacente risposta. L'analisi della associazione tra caratteri riscontrabili nel modello di ginocchio virtuale e la percentuali di Buona o Insoddisfacente Risposta calcolati con score numerico viene condotta con test di significatività Chi quadro, che analizza se la ipotesi nulla è significativamente compatibile

Spese sostenute ²

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
DI FUNZIONAMENTO		
Risorse umane <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
Acquisto beni e servizi <i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
ALTRE VOCI DI SPESA ³		
<i>Dettaglio spese:</i> 1. N/A	0.00	0.00
ACCANTONAMENTI PROGETTI PLURIENNALI ⁴		
<i>Dettaglio spese:</i> Risorse umane Personale al 100% sulle attività di progetto (borsista TBD per 24 mesi) Acquisto beni e servizi Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, per prestazioni extra GCP, ecc.) Altro - Acquisizione di software mimics - CRO/assicurazione/data management - Costi indiretti (10%)	100,000.00	100,000.00
TOTALE	100,000.00	100,000.00

Rozzano, 30/09/2021

Il Legale Rappresentante

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

² Evidenziare la loro riconduzione alle finalità ed agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario.

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

⁴ 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.

Il Legale Rappresentante