

Boron Neutron Capture Therapy Research activities in Pavia

S. Altieri^{1,2}, S.Bortolussi², I.Postuma², N.Protti^{1,2}, S.Fatemi^{1,2}, M.Carante^{1,2}, F.Ballarini^{1,2}, C.Ferrari³, L.Cansolino^{3,4}

¹Department of Physics, University of Pavia, via Bassi 6, 27100 Pavia, Italy

²National Institute for Nuclear Physics (INFN), section of Pavia, via Bassi 6, 27100 Pavia, Italy

³Department of Clinico-Surgical Sciences, Experimental Surgery Laboratory, University of Pavia, via Ferrata 9, 27100 Pavia, Italy

⁴IRCCS S. Matteo Foundation, V.le Golgi 19, 27100 Pavia, Italy

E-mail: saverio.altieri@unipv.it

University of Pavia has a long tradition in the research concerning the application of neutron to medicine, in particular in the cancer treatment by Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) using the Triga Mark II research nuclear reactor. Some years ago BNCT was applied to treat two terminal patients affected by disseminated hepatic metastases not surgically operable. Presently, the research is very active at a preclinical level to extend the application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) to other diffuse tumours as limb osteosarcoma, pulmonary tumours and mesothelioma. An irradiation position with low gamma background dedicated to the irradiation of cell cultures and small animals has been characterized with neutron activation techniques,

both dosimetric and microdosimetric.

A strong collaboration has been built between researchers of Italian National Institute for Nuclear Physics (INFN), different Italian Universities and some International Institutions and Laboratories working in various aspects of BNCT as the development of new boron carriers, more selective than the ones currently employed, the boron concentration measurement in biological samples by alpha spectrometry and autoradiography, the development of a Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) system based on CdZnTe (CZT) semiconductor detector, toxicity and effectiveness tests of the new carriers performed both *in vitro* and *in vivo*.

Presently, the group is devoting many efforts to install at the Italian Hadrontherapy Center in Pavia (CNAO) a clinical BNCT facility based on the INFN RFQ proton accelerator. An updated state of these various activities will be presented.

Particelle cariche e morte cellulare: a cosa servono i modelli biofisici?

Francesca Ballarini^{1,2}, Mario P. Carante^{1,2}, Laura Pederzoli¹

¹Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Fisica ²INFN, Sezione di Pavia

e-mail:

francesca.ballarini@unipv.it

Nell'ambito degli effetti biologici radioindotti saranno discusse diverse versioni di un modello biofisico, implementato come codice di simulazione Monte Carlo, originariamente sviluppato per le aberrazioni cromosomiche e successivamente esteso alla morte cellulare, con particolare attenzione alle particelle cariche. Il modello, denominato BIANCA (Biophysical ANALYSIS of Cell death and chromosome Aberrations) [1], si basa su tre assunzioni principali: 1) le Cluster Lesions (CLs) del DNA producono frammenti cromosomici indipendenti; 2) il *mis-rejoining* (ricongiungimento errato) di tali frammenti entro una distanza di soglia d , o il loro *un-rejoining* (ricongiungimento mancato), porta ad aberrazioni cromosomiche; 3) alcune aberrazioni (tipicamente dicentrici, anelli e delezioni) portano a morte cellulare clonogenica. Il numero medio di CLs per Gray e per Dalton è il primo parametro del modello, che viene "aggiustato" mediante confronti con dati sperimentali. Quanto al secondo e ultimo parametro, mentre nella versione iniziale era dato dalla distanza di soglia d , nella versione più recente (BIANCA II) [2] è dato dalla probabilità che un frammento cromosomico rimanga *un-rejoined* anche in presenza di potenziali "partners" entro d , il cui valore è determinato dalla distanza

18tra coppie di cromosomi adiacenti.

Il confronto tra simulazioni e dati sperimentali ha fornito indicazioni su alcune questioni aperte. In particolare i risultati hanno suggerito che: a) sia la complessità dei DSB iniziali, legata a *clusters* di deposizioni energetiche su scala sub-micrometrica, sia la loro "prossimità" su scala micrometrica, giocano un ruolo importante; b) anche i *clusters* di DSB su scala del kilo-base-pair, oltre che quelli su scala del base-pair, possono essere un esempio di DSB complessi; c) almeno per alcuni tipi di cellule, la morte clonogenica è spiegabile con la formazione di dicentrici, anelli e delezioni. Sebbene entrambe le versioni abbiano fornito curve di sopravvivenza cellulare in accordo con i dati sperimentali considerati, la versione BIANCA II ha permesso una migliore riproduzione delle singole categorie di aberrazioni cromosomiche, suggerendo una probabilità di *un-rejoining* maggiore di zero; inoltre l'approccio adottato in BIANCA II per la distanza di soglia d è più consistente con quanto riportato in letteratura. La versione BIANCA II è stata quindi applicata per caratterizzare la dipendenza dalla profondità in tessuto dell'efficacia biologica di fasci di ioni terapeutici, inclusi i protoni utilizzati a Catania per i melanomi oculari; questi risultati saranno oggetto di un'altra presentazione [3].

Acknowledgements: questo lavoro è stato parzialmente supportato dall'INFN (progetto

"ETHICS", resp. naz. L. Manti, resp. loc. F. Ballarini)

Referenze

1. F. Ballarini, M.P. Carante, *Chromosome aberrations and cell death by ionizing radiation: evolution of a biophysical model. Radiat. Phys. Chem. (2016), in press*
2. M.P. Carante and F. Ballarini, *Calculating Variations in Biological Effectiveness for a 62 MeV Proton Beam. Front. Oncol. 6:76 (2016)*
3. M.P. Carante and F. Ballarini, *Efficacia biologica di un fascio terapeutico di protoni: un approccio modellistico, this issue*

Evaluation of Therapeutic Carbon-beam irradiation in combination with the telomeric G-quadruplex ligand RHPS4 in glioblastoma cells.

Berardinelli F.^{1,2}, Sgura A.^{1,2}, Facchetti A.³, Ciocca M.³, Antocchia A.^{1,2}

¹Dip. Di Scienze, Università "Roma Tre", Roma (Italy)

²INFN, Sezione di Roma Tre, Roma (Italy)

³Medical Physics Unit, CNAO Foundation, Pavia (Italy)

G-quadruplex (G4) interacting agents are molecules able to bind and stabilize non canonic DNA helical structures located in genomic G-rich regions such as telomeres, leading to telomere destabilization and block of cell proliferation. Among them, the pentacyclic acridine RHPS4 is one of the most potent and specific telomeric G4 ligand, very effective as single agent in cancer control as shown *in vitro* and *in vivo* settings. As previously shown, this

compound is not only a promising chemotherapeutic in single agent treatment but is also able to radiosensitize cancer cells to low-LET ionizing radiations as X-rays.

The aim of this experiment is to characterize the effect of RHPS4 in combination with charged particles used in adrontherapy, in particular C-ions, in a radioresistant glioblastoma cell line. For this purpose, U-251 cells were grown for 120 hrs in the presence of 0.2 M RHPS4 and then irradiated either with X-rays (250 keV, 6mA) or with C-ions ($\frac{1}{2}$ SOBP e 42 keV/um, CNAO facility) and different biological endpoints, such as cell survival (0.5-4 Gy), DSBs rejoining (2 and 4 Gy, 4 and 24 hrs) and induction of chromosome aberrations (1 and 2 Gy; 24 hrs), were evaluated. Overall, data indicate that, as observed for X-rays, RHPS4 agent radiosensitizes glioma cells to C-ions, thus reducing cell survival, delaying the kinetic of DSBs rejoining and increasing the rate of chromosomal aberrations such as dicentric and in particular telomeric fusions.

Thorotrast problem: analytical and simulation study of multi-hit short-time correlations in the absorption of alpha radiation from a thorium dioxide *in vivo* source.

Andrea Bianconi

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione dell'Università degli Studi di Brescia

Background: The time distribution of the α particles emitted by a small thorium dioxide contamination in liver (the thorotrast problem, see [1,2]) presents statistical correlations on time scales ranging from 0.1 s to 1 week [3,4], due to serial decays of the thorium series. This increases the frequency of multiple-hit events on a nearby cell nucleus. Microbeam experiments have shown that multiple-hit events on cell nuclei present a larger mutagenic potential than single hits [5]. We present an analytical and simulation study on the role of such events [6].

Methods: (A) Two sets of arrangements of spherical sources and targets have been analyzed with analytical methods, within the framework of a simplified stationary problem with a unique α particle range. (B) A more realistic numerical simulation code has been applied to reproduce a few specific cases, with special emphasis on the case of a cell nucleus within 20 μm of a spherical source with a diameter of 20 μm .

Results: Defining "short time" a period ranging from 1 s to 1 hour, 2-hit events are by far more significant than events with a larger number of hits. The largest 2-hit/1-hit frequency ratio is attained in source target configurations where neither the source nor the source-target distance are much larger than the target. The region where cell nuclei are affected by 2-hit events is

rather small, and in it the radiation flux is strong enough to reduce the average cell life to a few days. This seriously limits but does not cancel the mutagenic potential of short-time 2-hit events.

Referenze

1. N.Becker, D.Liebermann, H.Wesch, G.V.Kaick, "Mortality among Thorotrast-exposed patients and an unexposed comparison group in the German Thorotrast study", *European Journal of Cancer*, 1259-1268 (2008).
2. Y.Yamamoto, N.Usuda, T.Takatsuji, Y.Kuwahara, and M.Fukumoto, "Long incubation period for the induction of cancer by thorotrast is attributed to the uneven irradiation of liver cells at the microscopic level", *Radiat. Res.* 171, 494503 (2009).
3. A.Bianconi, M.Corradini, M.Leali, E.Lodi Rizzini, L.Venturelli and N.Zurlo, "Thorotrast: Analysis of the time evolution of its activity concentration, in the 70 years following the chemical purification of Thorium", *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 29, Issue 5, 520-530 (2013).
4. A.Bianconi, "Thorotrast and in vivo thorium dioxide: Numerical simulation of 30 years of α radiation absorption by the tissues near a large compact source", *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 30, 489-496 (2014).
5. Miller R.C., Randers-Pehrson G., Geard C.R., Hall E.J., and Brenner D.J., "The oncogenic transforming potential of the passage of single α particles through mammalian cell nuclei". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 19-22 (1999).
6. A.Bianconi, work in preparation.

Whole Ventricular Irradiation of pediatric patients with germinoma: the irradiation technique of the Proton therapy Center - Trento.

Nicola Bizzocchi¹, Francesco Fracchiolla¹, Barbara Rombi¹, Marco Schwarz^{1,2}, Francesco Fellin¹, Maurizio Amichetti¹, Sabina Vennarini¹

¹APSS, Centro di Protonterapia, Trento

²TIFPA, Via Sommarive 14, Trento

Introduction: In children with a localized intracranial germinoma, the complex clinical target volume, defined as whole ventricle system and tumor bed, and the excellent long-term survival after induction chemotherapy and radiotherapy led us to investigate the possible dosimetric advantage of a new beam arrangement for a whole ventricular irradiation proton therapy (PT) with pencil beam scanning (PBS).

Methods: We planned, in a typical clinical case, two proton PBS treatments in RayStation (RS - RaySearch). Two beam arrangements were compared: the first (P1), the most widespread used in PT facilities around the world, with two opposite lateral fields; the second (P2), developed in our center, with three beams: one direct-posterior field and two oblique cranio-caudal fields (gantry 90/270° and $\pm 45^\circ$ of couch rotation). Each plan was optimized with the Single Field Uniform Dose (SFUD) technique. The most important objectives during

the optimization were 1. the target coverage (the 98% of the volume had to receive the 98% of the prescribed dose: 24 Gy, 1.6 Gy/fraction) and 2. the normal tissues sparing: temporal lobes, hippocampi and normal brain tissue.

Results: Each plan reached the PTV coverage prescribed: $D98_{PTV-P1} = 23.66\text{Gy}$ and $D98_{PTV-P2} = 23.64\text{Gy}$. The maximum dose was lower than 106% of the prescription dose for both the plans. The volume of hippocampal sum and temporal lobes irradiated with low doses (5 and 10 Gy) was lower with P2 beam arrangement, conversely, using the three fields approach, the volume of normal brain tissue irradiated with low doses was higher.

Conclusions: In order to improve the neurocognitive and the quality of life outcomes of the treatment, at Trento CPT, considering the favorable dosimetric data on the hippocampi and temporal lobes of the 3-fields approach, we apply this arrangement in the clinics that, if confirmed, could become our standard.

Prime valutazioni delle capacità di risposta del sistema DoPET nel monitoraggio dei trattamenti presso il centro di protonterapia di Trento

L. Brombal(1), N. Belcari(2), M.G. Bisogni(1), L. Cristoforetti(3), N. Camarlinghi(2), A. Del Guerra(2), F. Fracchiolla(3), R. Longo(1), M. Morrocchi(1), R. Righetto(3), V.

Rosso(2), M. Schwarz (3,4), G. Sportelli(2)

1 Dipartimento di Fisica, Università di Trieste e INFN sez. di Trieste

2 Dipartimento di Fisica "E. Fermi", Università di Pisa e INFN sez. di Pisa

3 Dipartimento di Protonterapia, Ospedale di Trento, Trento

4 TIFPA INFN, Trento

Le tecniche di radioterapia che prevedono l'impiego di particelle cariche offrono dei vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale data la possibilità di erogare una dose altamente conforme al volume da trattare. Tuttavia, rispetto all'impiego di fotoni, questi trattamenti sono molto più sensibili a incertezze nella localizzazione spaziale a causa del ripido profilo di dose. Piccole inaccurately dovute a variazioni anatomiche, posizionamento del paziente e incertezze di range, possono causare severi sovra/sottodosaggi nel tessuto bersaglio o un aumento di dose negli organi a rischio.

Ad oggi, la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è la tecnica più utilizzata per il monitoraggio del trattamento. Le immagini PET sono basate sulla rivelazione di raggi-gamma (511keV) provenienti dall'annichilazione e+e-. Il positrone deriva da radionuclidi instabili β^+ generati dall'interazione del fascio con il tessuto irraggiato: l'acquisizione del segnale avviene quindi senza aumentare la dose somministrata al paziente.

In quest'ottica il prototipo DoPET, sviluppato dalla

sezione INFN di Pisa, è stato testato presso il centro di protonterapia di Trento. Il detector consente l'acquisizione dei dati durante e immediatamente dopo il trattamento (*in-treatment*), evitando il washout del segnale e non richiedendo il riposizionamento del paziente.

I risultati che verranno presentati sono stati ottenuti irraggiando dei fantocci in PMMA con diverse

sequenze: in tutte le condizioni il sistema si è dimostrato in grado di rivelare differenze di range nell'ordine del millimetro lungo la direzione del fascio. Inoltre è stato compiuto uno studio sulla qualità del segnale in funzione del tempo di acquisizione: con i parametri di irraggiamento utilizzati sono state ottenute delle immagini di qualità sufficiente entro 1 minuto dal termine dell'erogazione del fascio.

Tale risultato è di particolare rilievo in quanto un sistema di monitoraggio *in-treatment* non deve aumentare significativamente il tempo di occupazione della sala di trattamento. Questi primi risultati incoraggiano a proseguire la caratterizzazione del sistema operando in condizioni cliniche per valutare la capacità di rivelare differenze di range operando anche con materiali eterogenei e fantocci antropomorfi.

Efficacia biologica di un fascio terapeutico di protoni: un approccio modellistico

Mario P. Carante^{1,2}, Francesca Ballarini^{1,2}

¹Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia

²INFN-Sezione di Pavia

E-mail:

mariopietro.carante01@universitadipavia.it

Sebbene nella pratica clinica venga solitamente assegnato un valore costante di 1.1 all'RBE dei protoni, molti studi radiobiologici mostrano un aumento dell'efficacia biologica nella regione distale del picco di Bragg allargato (SOBP), dovuto alla presenza di protoni aventi energia minore e quindi LET maggiore [1]. In questo contesto è stata sviluppata una versione migliorata del modello biofisico BIANCA (Biophysical ANalysis of Cell death and chromosome Aberrations), chiamata BIANCA II; tale versione è stata applicata al calcolo della probabilità di morte cellulare e aberrazioni cromosomiche lungo il fascio di protoni da 62 MeV utilizzato presso la facility CATANA dei Laboratori Nazionali del Sud (LNS-INFN) per il trattamento dei melanomi oculari [2]. Il modello, che sarà discusso in dettaglio in un'altra presentazione [3], è basato su poche semplici assunzioni che attribuiscono un ruolo centrale al danno complesso al DNA e al ricongiungimento di frammenti cromosomici, mediato dai cosiddetti "proximity effects".

Il modello, implementato nella forma di un codice Monte Carlo in grado di fornire curve dose-risposta simulate direttamente confrontabili con dati sperimentali, è stato applicato alla sopravvivenza di cellule normali AG01522 irraggiate con il fascio di Catania. I livelli calcolati di morte cellulare e aberrazioni cromosomiche a diverse profondità lungo il profilo di dose del SOBP hanno mostrato un incremento significativo nella regione distale e un elevato livello di danno anche oltre la discesa distale della dose fisica, con possibili conseguenze per i tessuti sani; le simulazioni sono state ripetute anche per cellule V79, che sono piuttosto radioresistenti. Ciò ha permesso di caratterizzare la dipendenza della variazione di efficacia biologica lungo il SOBP, oltre che dalla profondità, anche da altri fattori quali la radiosensibilità del bersaglio, lo specifico endpoint biologico e il livello di dose considerato. I risultati ottenuti hanno suggerito che assumere un valore di RBE costante per i protoni sia una scelta sub-ottimale. Più in generale approcci come quello del codice BIANCA, che calcola direttamente la sopravvivenza cellulare senza utilizzare valori sperimentali di RBE, spesso soggetti a incertezze intrinseche, possono rappresentare una valida strategia alternativa per calcolare i profili di dose biologica.

Acknowledgements: questo lavoro è stato parzialmente

supportato dall'INFN (progetto "ETHICS"; resp. naz. L. Manti, resp. loc.: F. Ballarini)

Referenze

1. F. Tommasino and M. Durante, Proton Radiobiology. Cancers, 7, 353-381 (2015).
2. M.P. Carante and F. Ballarini, Calculating Variations in Biological Effectiveness for a 62 MeV Proton Beam. Front. Oncol. 6:76 (2016)
3. F. Ballarini, M.P. Carante, L. Pederzoli, Particelle cariche e morte cellulare: a cosa servono i modelli biofisici?, *this issue*

Acceleratore TOP-IMPLART: caratterizzazione del fascio di protoni da 27 MeV

P. Anello¹, E. Basile¹, E. Cisbani¹, S. Colilli, C. De Angelis¹, G. Esposito, F. Ghio¹, F. Giuliani¹, M. Lucentini¹, C. Notaro¹, C. Placido¹, F. Santavenere¹, A. Spurio¹, A. Ampollini², G. Bazzano², P. Nenzi², L. Picardi², C. Ronsivalle², V. Surrenti², E. Trinca², M. Vadrucchi²
A nome della collaborazione "TOP-IMPLART"

¹Istituto Superiore di Sanità (ISS)

²ENEA-Frascati, Roma

Nell'ambito del progetto TOP-IMPLART, il centro ENEA-Frascati, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto Regina Elena collaborano alla realizzazione di un acceleratore lineare compatto di protoni, con energia finale di 150 MeV dedicato alla cura dei tumori. L'acceleratore si compone di un iniettore commerciale a 7 MeV, operante a 425 MHz e

una sequenza di strutture acceleranti operanti a 3 GHz. L'attuale linea di fascio è costituita da 3 moduli acceleranti, in grado di erogare un fascio di protoni di energia variabile da 18 a 27 MeV e una corrente impulsata (durata dell'impulso 4 μ s e frequenza di ripetizione 10 Hz) da 0.5 a 35 μ A. Il fascio può essere utilizzato anche a bassa energia (fra 3 e 7 MeV) con impulsi più lunghi tra 20 e 60 μ s e a frequenza di ripetizione fino a 60 Hz su una linea ausiliaria basata su un magnete curvante a 90° che indirizza in verticale il fascio prodotto dall'iniettore.

In questo lavoro saranno presentati i risultati di una prima caratterizzazione del fascio da 27 MeV eseguita con sistemi 2D (camera a ionizzazione dedicata e film gafchromici EBT3) per misure di distribuzione di dose, profili, ecc. e dosimetri ad alanina per misure di dose. I primi risultati della camera a ionizzazione, sviluppata dall'ISS come prototipo del dose delivery monitor, sembrano validare l'impostazione progettuale. Tale camera permette di misurare il profilo trasverso di intensità del fascio per ciascun impulso, con una risoluzione spaziale migliore di 0.8 mm, attraverso un catodo realizzato da pad in tecnologia micro-pattern, connesse alternativamente da strip lungo i due assi x/y. Questo disegno è stato adottato per massimizzare l'uniformità di campo elettrico, ridurre lo spessore efficace della camera e

permettere la lettura contemporanea dei due assi. L'elettronica dedicata adatta real-time il guadagno di ciascun canale a seconda della carica raccolta permettendo di ottenere una dinamica di almeno 10^4 , con una sensibilità di circa 100 fC, risposta di qualche ns e virtualmente priva di tempo morto; la camera a ionizzazione è stata caratterizzata e tarata.

Nell'ambito di una caratterizzazione completa del fascio di protoni erogato dall'acceleratore TOP-IMPLART, presso l'ISS si sta realizzando un sistema per la misura dell'energia del fascio e della sua distribuzione costituito da una camera di scattering che ingloba un bersaglio e un rivelatore al silicio.

Acknowledgments

Il progetto TOP-IMPLART è totalmente finanziato da Lazio Innova – Regione Lazio.

La Protonterapia quale metodica di re-irradiazione: esperienza iniziale del Centro di Protonterapia di Trento

Francesco Dionisi, Marco Cianchetti, Dante Amelio, Daniele Scartoni, Irene Giacomelli, Marco Schwarz, Francesco Fracchiolla, M. Amichetti

Centro di Protonterapia, Ospedale di Trento, APSS, Trento

Introduzione: La irradiazione di tumori precedentemente irradiati è sempre stata considerata una pratica delicata e di difficile

applicazione che le nuove ed avanzate metodiche di radioterapia permettono di utilizzare con maggiore frequenza. Grazie alle sue favorevoli peculiarità fisico/dosimetriche, la protonterapia (PT) si presta ad essere considerata una soluzione terapeutica dal favorevole rapporto rischio/beneficio. Tali vantaggi permettono il suo uso in situazioni complesse (vicinanza ad organi a rischio precedentemente irradiati, volumi grandi e/o complessi, necessità di dosi elevate per garanzia di controllo locale). Il suo utilizzo può tradursi in benefici clinici sia sulle tossicità acute che a lungo termine favorendo una migliore compliance al trattamento ed una migliore qualità di vita nei lungo sopravvissuti. Con il presente lavoro si riporta l'iniziale esperienza clinica del centro di Protonterapia di Trento in un gruppo eterogeneo di neoplasie precedentemente trattate.

Metodi: Da novembre 2014 a giugno 2016, sono stati trattati a scopo di re-irradiazione 44 pazienti su un totale di 159 (27%), 27 maschi e 17 femmine, con la tecnica ad erogazione attiva spot scanning in uso presso il nostro centro; l'età media era di 56 anni (range 29-84) e le sedi trattate encefalo (18), capo-collo (13), pelvi (9), altro (4). Il performance status sec. Karnofsky era variabile tra 70 e 100; il tempo trascorso dalla prima irradiazione tra 4 e 360 mesi (media 42). Ai pazienti è stato garantito un piano di

backup con fotoni in collaborazione con la Fisica sanitaria dell'ospedale di Trento.

Risultati: I pazienti erano stati precedentemente trattati nella stessa sede, con tecniche radianti diverse, una (n. 38 casi, 86%) o due (n. 6 casi, 14%) volte per una dose variabile da 50 Gy a 70 Gy in frazionamento convenzionale o 12 - 25 Gy in ipofrazionamento. Il trattamento con protoni è stato erogato, tenendo conto dei constraints cumulativi ed eseguendo, nella maggior parte dei casi un piano somma, alla dose totale mediana di 50.4 GyRBE (range 30 - 70 GyRBE) con frazionamento convenzionale di 1.8-2 GyRBE.

La PT è stata ben tollerata e nessuno dei pazienti ha richiesto la sospensione della radioterapia. Secondo la scala delle tossicità acute/subacute-CTCAE v.4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) sono stati registrati 3/44 (7%) eventi avversi di grado 3.

Conclusioni: La compliance riportata è stata buona con insorgenza di limitati effetti collaterali acuti/subacuti. Tali risultati clinici, seppur preliminari, confermano la sicurezza della esecuzione del trattamento radiante con protoni quale metodica di re-irradiazione presso il Centro di PT di Trento.

Misure di caratterizzazione di fascio presso la sala sperimentale del centro di protonterapia di Trento

Silvia Fabiano^{1,2}, Stefano Piffer^{1,4}, M. Rovituso¹, S. Lorentini³, M. Durante¹, F. Tommasino^{1,4}

¹ Trento Institute for Fundamental Physics and Applications (TIFPA), National Institute for Nuclear Physics (INFN), Povo, Italy

² Laboratori Nazionali del Sud (LNS), National Institute for Nuclear Physics (INFN), Catania, Italy

³ Protontherapy Department, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento, Italy

⁴ Department of Physics, University of Trento, Povo, Italy

Nei primi mesi del 2016 sono stati completati i lavori di adeguamento della sala sperimentale presso il centro di protonterapia di Trento. Nella sala sperimentale, gestita dal centro INFN TIFPA, è disponibile un fascio di protoni con caratteristiche simili al fascio utilizzato nelle due sale di trattamento, dove gli irraggiamenti terapeutici hanno avuto inizio nell'Ottobre 2014.

Nel corso del 2016 è iniziata l'attività di caratterizzazione del fascio, premessa necessaria per l'allestimento e l'ottimizzazione delle future attività sperimentali. Obiettivo di questa prima fase è la messa a punto di una libreria contenente i parametri di fascio in termini di profilo (dimensioni e forma), divergenza, risoluzione in termini di energia ed intensità. Le misure disponibili e la collaborazione con gruppi esterni dimostrano come il fascio allo stato attuale possa già essere utilizzato per alcune tipologie di esperimenti (e.g. test di

rivelatori, danneggiamento di elettronica).

Allo stesso tempo, sono in corso misure di dosimetria a cui seguiranno nei prossimi mesi i primi esperimenti di radiobiologia. Una volta a regime, la sala sperimentale sarà utilizzata per lo svolgimento di un ampio spettro di esperimenti, spaziando dalla fisica alla ricerca spaziale, fino alla radiobiologia pre-clinica.

Clinical application of a Monte Carlo algorithm in dosimetric verification of pencil beam scanning Protontherapy treatments

Francesco Fracchiolla¹, Marco Schwarz^{1,2}

¹ APSS, Centro di Protonterapia, Trento

² TIFPA, INFN, Trento

Purpose: to show clinical application of a Monte Carlo (MC) dose calculation algorithm for dosimetric verification of a protontherapy treatment plan. We show, also, how this solution has a positive impact on the clinical routine in terms of treatment rooms occupation time with no loss in terms of reliability and quality of the verification process.

Methods: In the plan verification procedure we verify the dose of each treatment field at three depths in water equivalent material using an array of ionization chambers. The

comparison with the dose calculated by the Treatment Planning System (TPS) is performed via the γ analysis (3%,3mm); the minimum acceptable passing rate (PR) of points with a γ lower than 1 is set at 90%. 43 patients were selected with a broad spectrum of tumor lesions (in terms of volume, histology, fractionation, number of treatment fields, tumor depth) and the MC algorithm, previously characterized and validated [1], was used to simulate the actual patient specific measurements. 315 simulations were compared with the measurements.

Results: the PR of the comparisons between MC and measurements was very high: the median PR over 315 comparisons was 99.23%, the interval of 80° percentile is [96.41% - 99.97%] and the minimum PR was 90.01%: no result was below the threshold of 90%. 171 comparisons between TPS1 and measurements gave a median of 95.72%, an 80° percentile PR interval of [81.29% - 99.19%] and a minimum of 38.45%. While comparison between TPS2 and measurements gave a median of 98.20%, an 80° percentile interval of [94.07% - 99.93%] and a minimum PR of 86.08%. The three populations were statistically different with a high significance level ($p < 0.001$). A measurement at a single depth and the simulation of the remaining depths let us to reduce the occupancy of the treatment room at a third of the time.

Conclusions: We developed a MC algorithm to support and facilitate 'patient specific QA' of protontherapy treatments. Given the high agreement with patient specific QA measurements we started to use it in clinical practice as an independent dose calculation tool in order to verify treatment plans optimized in TPS and to decrease the number of measurements, thus reducing the occupation time of gantry rooms.

Reference

[1] Fracchiolla F. et al. 2015, *Characterization and validation of a Monte Carlo code for independent dose calculation in proton therapy treatments with pencil beam scanning*, Phys. Med. Biol. 60 8601-19

I miRNA come biomarcatori di esposizione alle radiazioni

Paola Giardullo^{1,2}, Barbara Tanno, Gabriele Babini, Simona Leonardi, Ilaria De Stefano, Emanuela Pasquali, Andrea Ottolenghi, Anna Saran and Mariateresa Mancuso

¹*Department of Radiation Physics, Guglielmo Marconi University, Rome, Italy;*

²*Department of Sciences, Roma Tre University, Rome, Italy*

I microRNA (miRNA) sono delle piccole molecole di RNA non codificante, della lunghezza di 19-25 nucleotidi che modulando l'espressione genica di centinaia di geni bersaglio, controllano una vasta gamma di funzioni cellulari, tra cui la risposta al

danno da radiazioni. Un singolo miRNA è in grado di influenzare un gran numero di trascritti genici e la sua alterata espressione cellulare può determinare un cambiamento generale nella fisiologia della cellula portando alla deregolazione di numerosi pathway molecolari che potrebbero contribuire, separatamente o sinergicamente, all'instaurarsi di un fenotipo cellulare di natura maligna.

Con lo scopo di determinare se la regolazione epigenetica ad opera dei miRNA gioca un ruolo nella tumorigenesi indotta da radiazioni, sono stati utilizzati topi eterozigoti per il gene *Patched1* (*Ptch1*^{+/-}) predisposti alla tumorigenesi e estremamente radiosensibili. Essendo il medulloblastoma il principale tumore radioindotto in questo modello animale, abbiamo effettuato un'analisi del miRNoma, mediante Next Generation Sequencing, delle cellule precursori dei granuli (da cui ha origine il medulloblastoma), isolati e purificati dal cervelletto di topi WT e *Ptch1*^{+/-}, a 2-3 giorni di vita postnatale, sia in condizioni di non irraggiamento che dopo irraggiamento con 1Gy di raggi X, mediante un approccio *ex-vivo*.

I miRNA differenzialmente espressi tra i diversi gruppi sperimentali sono stati utilizzati per condurre un'analisi bioinformatica volta ad individuare le vie di segnalazione maggiormente coinvolte nella risposta alle

radiazioni. I risultati ottenuti mostrano un ruolo chiave esercitato da un sotto gruppo di miRNAs il cui profilo di espressione è modulato sia dall'irraggiamento di per sé, sia dalla deregolazione della via di segnalazione di Sonic Hedgehog (miRNA-7a, miR-17, miR-34a, miR-144 e miR-486). Questi miRNA sono coinvolti in diverse funzioni biologiche tra cui danno al DNA, inibizione della senescenza e aumento della sopravvivenza cellulare.

Un importante risultato riguarda l'individuazione di un potenziale biomcatore, il miR-34, di esposizioni alle radiazioni e di tumori radioindotti; questo miR risulta, infatti, up-regolato in maniera dose-dipendente dopo l'irraggiamento e down-regolato nei tumori spontanei.

Questi risultati identificano i miRNA come potenziale strumento per una sempre migliore definizione del danno indotto sia dalle basse dosi che dalle diverse qualità di radiazione utilizzate in radioterapia e potrebbero, in futuro, avere importanti ricadute per la salute dell'uomo.

Studio degli effetti dell'uso combinato di fasci terapeutici di particelle cariche e radiosensibilizzanti in cellule tumorali umane coltivate *in vitro*

Bettega D.^{1,2}, Calzolari P.^{1,2}, Ciocca M.³, Facoetti A.³, Lafiandra M.^{1,2}, Marchesini R.¹, Molinelli S.³, Pignoli E.⁴, Vischioni B.³

¹ *Università degli Studi di Milano*

² *Istituto Nazionale di Fisica*

Nucleare - sezione di Milano

³ *Centro Nazionale di Adroterapia*

Oncologica (CNAO) - Pavia

⁴ *Fondazione IRCCS Istituto*

Nazionale dei Tumori - Milano

Nell'ambito delle terapie oncologiche è crescente l'interesse per trattamenti che abbinino alle radiazioni l'utilizzo di agenti chimici potenzialmente radiosensibilizzanti. L'obiettivo di questo tipo di trattamenti è quello di ottenere un miglior controllo locale del tumore e di ridurre la probabilità di formazione di metastasi. In letteratura sono stati pubblicati numerosi studi sull'uso concomitante di fasci terapeutici di fotoni e diversi agenti chimici, ma attualmente ben pochi dati sono disponibili sull'azione combinata di adroni e agenti chimici radiosensibilizzanti.

In questo lavoro si descrivono i risultati di uno studio radiobiologico condotto su fasci terapeutici di fotoni e di protoni, ed alcuni dati preliminari relativi a fasci di ioni Carbonio, utilizzando cellule umane tumorali coltivate in vitro, trattate o meno, durante le 24 ore precedenti l'irraggiamento, con il chemioterapico Etoposide B, un agente microtubulo-stabilizzante.

I principali obiettivi dello studio sono:

- determinare l'efficacia dei fasci di adroni rispetto ai fotoni, per le linee cellulari studiate (RBE)

- studiare la modalità di interazione delle diverse radiazioni con Etoposide B per valutare se sia additiva o sinergica.

Sono stati utilizzati i fasci terapeutici di adroni di CNAO (Pavia) e di fotoni presso l'Istituto Tumori di Milano. Lo studio è stato condotto su linee cellulari umane di glioblastoma multiforme (U251MG), adenocarcinoma polmonare a cellule non piccole (A549) e medulloblastoma pediatrico (DAOY). I principali effetti biologici studiati sono il mantenimento della capacità proliferativa (sopravvivenza clonogenica), la crescita e l'invasività cellulare.

I risultati ottenuti hanno mostrato che:

- l'RBE dei protoni dipende fortemente dalla linea cellulare e, per glioblastoma multiforme e per adenocarcinoma polmonare, è risultata maggiore del valore 1.1 attualmente usato nella pratica clinica.

- Il chemioterapico Etoposide B aumenta la citotossicità dei fasci di protoni e di fotoni e l'effetto del trattamento combinato è più che additivo.

Peculiarità tecnico-organizzative ed impegno temporale della tecnica di irradiazione cranio-spinale in ambito pediatrico presso il Centro di Protonterapia di Trento

Mirko Lipparini, Giovanni Fava, Anna Pellizzari, Sabina Vennarini, Paolo Farace, Maurizio Amichetti, Barbara Rombi.

Da Settembre 2015 a Luglio 2016, sono stati trattati 11 pazienti, 9 in sedazione profonda, con la tecnica craniospinale (CSI) con protoni che, rispetto alle tecniche più avanzate di fotoni, permette di ridurre la dose agli organi a rischio (OAR) localizzati anteriormente ai corpi vertebrali (tiroide, cuore/grossi vasi, polmoni, intestino, reni e gonadi). La CSI con pencil-beam scanning è una tecnica protonica complessa che richiede una fase preparatoria ed esecutiva lunga ed impegnativa ed una stretta interazione tra diverse figure professionali e, quando indicato, anche di un team esperto di Anestesia per garantire immobilità assoluta del paziente attraverso la sedazione profonda quotidiana per tutta la durata del trattamento (N. 30 sedute).

Il trattamento si sviluppa in diverse fasi:

- 1) Preparazione di un sistema di immobilizzazione personalizzato con sottocollo e maschera testa-spalle che richiede un tempo medio di circa 20 minuti
- 2) Esecuzione della CT di planning che prevede l'acquisizione della CT di centratura, in assiale, dal vertice fino alla fine della cauda equina con tagli di 2 mm ed individuazione dell'isocentro encefalo e relativi allineamenti marcati sul corpo del paziente. Il tempo richiesto è in media di 55 minuti.

3) (Contouring con delineazione di almeno due volumi target: a) intero sacco durale e radici nervose con o senza corpo vertebrale, b) definizione del boost di sovradosaggio sul letto chirurgico e/o residuo e sulle aree metastatiche con relativi tessuti sani e OAR. Tale operazione prevede circa 3 giorni di lavoro continuativi da parte del medico.

4) Pianificazione secondo la tecnica dei campi ancillari [1] con un tempo medio di almeno 3 giorni.

5) Verifica del piano e QA di almeno tre giorni.

6) Il trattamento che prevede una fase di verifica del posizionamento (set-up) e la fase del beam on time (tempo di irradiazione); il tempo mediamente impiegato per il setup è di 27 minuti e il tempo di irradiazione medio (beam on time) è di 32 minuti.

In entrambi i momenti sono costantemente valutati i parametri vitali attraverso l'utilizzo di monitor multi-parametrici, se il paziente è in sedazione, e la perfetta immobilità del paziente attraverso un sistema di telecamere mobili. Il tempo medio complessivo in sala di trattamento, per seduta, è di circa 80 minuti in sedazione e 67 minuti senza anestesia.

Grazie al notevole sforzo delle diverse figure professionali, si è potuta implementare la tecnica CSI con protoni in uso presso il Centro di Trento dimostrandone la fattibilità e la sicurezza.

Referenze

[1] Farace et al, Acta Oncol 2015; 54:1075-8.

Range Monitoring in Particle Therapy by means of Charged Secondary Particle Tracking

G. Battistoni¹, F. Collamati², E. De Lucia², R. Faccini^{3,4}, P. M. Frallicciardi⁵, C. Mancini-Terracciano^{3,4}, M. Marafini^{4,6}, L. Mattei¹, S. Muraro¹, R. Paramatti⁴, V. Patera^{4,6,7}, L. Piersanti^{4,7}, D. Pinci⁴, A. Rucinski^{4,7}, A. Russomando^{3,4,8}, A. Sarti^{2,6,7}, A. Sciubba^{4,6,7}, E. Solfaroli Camillocci^{3,4}, M. Toppi², G. Traini^{3,4}, C. Voena⁴

¹INFN - Sezione di Milano, Italy

²Laboratori Nazionali di Frascati dell'INFN, Frascati, Italy

³Dipartimento di Fisica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

⁴INFN - Sezione di Roma, Italy

⁵Istituto di ricerche cliniche Ecomedica, Empoli, Italy

⁶Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "E. Fermi", Roma, Italy

⁷Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per Ingegneria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

⁸Center for Life Nano Science@Sapienza, Istituto Italiano di Tecnologia, Roma, Italy

One of the limitations of Particle Therapy (PT) is related to the uncertainty on the range of primary beam particles. The implementation of an on-line monitoring system would contribute to a more precise

treatment planning and provide a feedback on the quality of the beam delivery, allowing the reduction of the safety margins around the tumor region and increasing the overall treatment efficacy. The interaction of charged hadrons with the patient tissues produces secondary radiation, neutral and charged, that can be exploited for range monitoring applications. To this purpose a novel approach under study, particularly suited for heavy ($Z > 1$) ion therapy, is based on the detection of charged secondary particles: they can be efficiently tracked and a correlation of their longitudinal emission profile with the beam range inside the target can be attained on-line, during the PT treatment. In order to verify the feasibility of this monitoring approach, an experimental campaign has been performed using ion beams (He, C, O) at therapeutic energies impinging on a thick, beam stopping, tissue-equivalent target (PMMA). The measurements of the production of charged secondary particles emitted at large angle with respect to the incoming ion beam (60° and 90°) are reported in this contribution. The results confirmed that a range monitoring technique based on the detection of charged secondaries is suited for the implementation in a clinical routine. These results put the basis for the development of a dedicated tracking detector, the Dose Profiler (DP), whose

design and achievable performances (spatial resolution on the beam range determination) will be reviewed.¹²¹²

Interplay between osteosarcoma irradiated cells and mesenchymal stem cells

Luisa Milazzo^{1,3}, Francesca Vulcano^{1,3}, Valentina Dini^{2,3}, Giuseppe Esposito^{2,3}, Pasquale Anello², Adele Giampaolo¹, Hamisa Jane Hassan¹, Maria Antonella Tabocchini^{2,3}

¹*Oncology Department, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

²*Technology and Health Department, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

³*INFN-Roma1, Rome, Italy*

Mesenchymal stem cells (MSCs) are non-hematopoietic multi-potent stem-like cells that are capable of differentiating into both mesenchymal and non-mesenchymal lineages. MSC derived from a wide variety of tissues (bone marrow, umbilical cord, adipose tissue, muscle, dental pulp, etc.) have received extensive attention in the field of bone tissue regeneration due to their biological capability to differentiate into osteogenic lineages.

MSC can play an important role in influencing the tumor microenvironment and may affect the response of the healthy tissue during radiation therapy.

We have investigated the interplay between MSC and osteosarcoma cells (Saos-2 cell line) in terms of osteogenic differentiation response of the

MSC to signals from irradiated osteosarcoma cells. Saos-2 cells were exposed to two doses of γ -rays, namely 0.5 Gy and 2 Gy, using the γ -irradiation facility (Cs-137 Gammacell Exactor, Nordion) at the Istituto Superiore di Sanità. After 24h of culture, the Saos-2 conditioned medium (Saos-2 CM) was collected and used to evaluate the osteogenic differentiation of the MSC after 7 day-incubation. To this purpose a commercial osteogenesis differentiation kit (Gibco) has been used. Differentiation was measured evaluating alkaline phosphatase (ALP) activity: ALP activity is weak in undifferentiated MSC and very high in differentiated osteoblasts.

Preliminary results indicated a dose-dependent decrease in osteogenic differentiation of the MSC incubated with CM from 0.5 Gy and 2 Gy irradiated Saos-2. To get more insights on the inhibitory mechanism, the production of IL-6 by MSCs, promoted by osteosarcoma irradiated and un-irradiated cells, is under investigation.

Further experiments are ongoing after incubation with conditioned medium from Saos-2 irradiated with charged particles.

Acknowledgments:

This work is partly supported by INFN (ETHICS experiments).

Sensitizing radio-resistant cancer cells to ionizing radiation through miRNA-based treatments

Celeste Piotto, Alberto Biscontin,
Maddalena Mognato
*Università degli studi di Padova,
Dipartimento di Biologia*

Radiotherapy represents one of the leading approaches in cancer therapy, however, therapeutic resistance to ionizing radiation (IR) is the primary factor that limits the effectiveness of radiotherapy. IR kills tumor cells mainly by inducing DNA double-strand breaks (DSBs) causing reproductive cell death; however, the efficient repair of DSBs in tumor cells frequently prevents successful treatment. The possibility to affect DNA DSB repair may represent an efficient way to sensitize human cells to IR induced killing. To this purpose, microRNAs (miRNAs) could have an important role in tumor radio-sensitivity. MiRNAs are endogenous non-coding RNA molecules that suppress gene expression by binding to the complementary sequence in the 3'-untranslated region (UTR) of target transcripts. Therefore, the delivery into cells of synthetic miRNAs that mimic miRNAs targeting genes of DNA DSB repair can perturb the process making the cells more sensitive to IR. We constructed luciferase vectors containing the 3'UTR of *RAD51*, *DNA-PKcs* and *LIG1* genes, involved respectively in homologous recombination (HR), in classical non-homologous end joining (c-NHEJ) and in alternative non-homologous end joining (a-NHEJ) and by luciferase assays we selected and validated

miRNAs targeting such genes. Then, we over-expressed these miRNAs in radio-resistant cancer cells before exposing the cells to γ -irradiation. Our results clearly show that clonogenic cell survival after irradiation is significantly decreased in miRNA-transfected cells than in mock-transfected control cells.

References

Mognato M, Celotti L., MicroRNAs used in combination with anti-cancer treatments can enhance therapy efficacy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 15 (13), 1052-1062, 2015.

Di Francesco A, De Pittà C, Moret F, Barbieri V, Celotti L, Mognato M. The DNA-Damage Response to γ -radiation is affected by miR-27a in A549 cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 14: 17881-17896, 2013.

Girardi C, De Pittà C, Casara S, Sales G, Lanfranchi G, Celotti L, Mognato M. Analysis of miRNA and mRNA expression profiles highlights alterations in ionizing radiation response of human lymphocytes under modeled microgravity. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31293.

Irradiazione cranio-spinale pediatrica presso il Centro di Protonterapia di Trento: risultati clinici preliminari

Barbara Rombi¹, Sabina Vennarini¹, Bizzocchi Nicola¹, Linda Meneghello², Chiara Bonazza², Dino Pedrotti³, Paolo Farace¹, Roberto Righetto¹, Marco Schwarz¹, M. Amichetti¹

¹Centro di Protonterapia, Ospedale di Trento, Italia

² Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Chiara, Trento-Italia

³ Dipartimento di Anestesia, Ospedale di Trento, Italia

Introduzione L'irradiazione con protoni dell'asse cranio-spinale (CSI), rispetto alle tecniche più avanzate che utilizzano fotoni, riduce l'irradiazione di organi a rischio e tessuti sani localizzati anteriormente ai corpi vertebrali. Tale vantaggio dosimetrico può tradursi in riduzione di tossicità a lungo termine e minore incidenza di secondo tumore radio-indotto. La CSI erogata con la tecnica pencil-beam scanning utilizza per l'irradiazione del cranio tre campi: due latero-laterali angolati in senso cranio-caudale di $\pm 15^\circ$ per ottimizzare la copertura della lamina cribiforme con risparmio dei cristallini e uno diretto posteriore. Il target spinale viene coperto con due campi diretti postero-anteriori. I campi di giunzione craniale e caudale sono pianificati secondo la tecnica dei campi ancillari [1]. Con il presente lavoro si riportano i risultati clinici preliminari del primo anno di attività su un gruppo eterogeneo di tumori pediatrici trattati con questa innovativa e complessa tecnica.

Materiale/Metodi

Da Settembre 2015 a Luglio 2016, sono stati trattati con questa tecnica 11 pazienti (6 maschi e 5 femmine) di età media 8,3 anni (range, 4-19). L'istologia del tumore era rappresentata dai seguenti casi: 7 medulloblastoma ad alto rischio (MBL-HR), 2 medulloblastoma rischio standard (MBL-RS), 1 tumore glioneuronale diffuso (GNT) e 1 epndioma disseminato. Nove pazienti sono stati trattati in sedazione

profonda. La dose totale erogata è stata di 23.4-36 Gy (1.8 Gy/die/frazione) a seconda del rischio clinico e della disseminazione di malattia attraverso il liquor cefalo-rachidiano.

Risultati

La protonterapia (PT) è stata ben tollerata e nessun caso ha richiesto interruzioni del trattamento. Secondo la scala delle tossicità acute-CTCAE v.4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) non sono stati registrati eventi avversi di grado \geq G3. Le RM di controllo post-PT disponibili hanno mostrato nel gruppo MBL-HR remissione completa di malattia (3 pz) e remissione parziale (1 pz) mentre il paziente con GNT è stabile. Non vi sono ad oggi segni di tossicità a lungo termine a carico dei tessuti sani irradiati.

Conclusioni

La compliance al trattamento è stata eccellente con insorgenza di minimi effetti collaterali acuti e a basso grado di tossicità. Tali risultati clinici, seppur preliminari, confermano la sicurezza della esecuzione del trattamento radiante con protoni presso il Centro di PT di Trento.

Referenze

[1] Farace et al, Acta Oncol 2015; 54:1075-8.

Fragmentation and lateral scattering of 120 and 200 MeV/u ^4He ions in water targets

M. Rovituso^{1,2}, C. Schuy¹, S. Brons³, T. Thessonier³, M.A. Cortés

Giraldo⁴, R. Pleskac¹, S. Fabiano^{2,5}, A. Gonzalez Montoro⁶, D. Schardt¹, M. Krämer¹, E. Scifoni^{1,2}, M. Durante^{1,2} and U. Weber¹

¹ GSI, Darmstadt, Germany; ² TIFPA, Trento, Italy; ³ HIT, Heidelberg, Germany; ⁴ University of Sevilla, Spain; ⁵ University of Catania, Italy; ⁶ University of Valencia, Spain

Introduction: In the last years ^4He ions have been reconsidered for cancer particle therapy as they potentially represent a good compromise between protons and ^{12}C ions under several aspects. From a physical point of view, in fact, the energy straggling for Helium ions is less than for protons, and the fragmentation tail is much reduced when compared to Carbon ions.

Motivation: In order to introduce ^4He ions in particle therapy, the development of a dedicated treatment planning system (i.e. TRiP98 [1]) is necessary, for which basic physics information, such as the characterization of the beam lateral scattering and fragmentation cross sections are required. This work provides a study of fragmentation cross section and lateral scattering of 120 and 200 MeV/u ^4He ions interacting with water targets.

Material and methods: All the experiments were performed at the experimental beam line of Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT, Heidelberg, Germany), using ^4He beams

of 120 and 200 MeV/u. The attenuation in water of the primary beam flux and the build up of secondary fragments was studied. Differential yields and energy spectra of all particle kinds have been measured at different angles. A ΔE -E telescope system was used for particle identification and the Time-of-Flight (TOF) technique was used to get the kinetic energy spectra.

A direct measurement of the beam dose profile was performed by using a two dimensional (2D) Ionization Chamber (IC) array and radiographic films to get information not only on the core of the radial dose distribution but also on its halo.

Results: The study of the attenuation of the primary beam flux delivered information on the total fragmentation cross section and it was compared to the transport calculation of TRiP98 showing a good agreement.

The angular distributions and the kinetic energy spectra of the secondary fragments showed a much broader distribution than the primary beam, especially for protons. The lateral profile of scattered ^4He ions in water was described by a Gauss-Rutherford function [2], that described successfully not only the core but also the halo of the distribution caused by nuclear reactions.

References

[1] Krämer, M. et al., " Helium ions for radiotherapy? physical and

biological verification of a novel treatment modality" . Med. Phys. 43 (2016).

[2] Bellinzona, V. E. et al., " On the parametrization of lateral dose profiles in proton radiation therapy." Phys. Med. 31 (2015).

Studio della risposta di TLD-100 a fasci di elettroni e risultati preliminari sulla dipendenza dall'energia

F. Savino¹, M. Pugliese¹, V. D'Avino², S. Clemente³, C. Oliviero³, R. Pacelli⁴, R. Liuzzi², L. Cella².

(1) Dipartimento di Fisica "Ettore Pancini" – Università di Napoli Federico II.

(2) Istituto di Biostrutture e Bioimmagini - CNR - Napoli.

(3) Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

(4) Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate - Università di Napoli Federico II

La dosimetria a termoluminescenza è una tecnica diffusamente utilizzata in radioterapia. Tra i vari tipi di dosimetri a termoluminescenza (TLD) disponibili in commercio i dosimetri al fluoruro di litio drogati con magnesio e titanio (LiF:Mg,Ti – TLD-100) sono i più utilizzati per la dosimetria *in vivo* su pazienti durante trattamenti di radioterapia, ma trovano larga applicazione anche in molti altri campi quali dosimetria personale, monitoraggio ambientale e dosimetria spaziale [1]. Principali vantaggi sono basso segnale di fading (5% all'anno), il loro numero atomico efficace, Z_{eff} , pari a 8.2 confrontabile con quello del

tessuto umano, 7.4, e le dimensioni ridotte (3.1 x 3.1 x 0.89 mm) che permettono il loro utilizzo nella misura di dosi in punti singoli. Essi presentano una risposta lineare in un intervallo di dosi abbastanza ampio, in particolare, l'andamento della risposta termoluminescente in funzione della dose assorbita risulta lineare nell'intervallo 10^{-2} – 10 Gy se esposti a fasci di fotoni. La risposta dei TLD a fasci di fotoni erogati da classici acceleratori lineari usati per scopi clinici, è stata largamente studiata, ma dato l'utilizzo sempre più diffuso di fasci di elettroni per scopi terapeutici, è stata studiata la risposta termoluminescente a fasci di elettroni, confrontandola con quella ottenuta utilizzando un fascio di fotoni [2].

In questo lavoro sono stati utilizzati TLD-100 prodotti dalla Harshaw Company. I TLD sono stati irraggiati a fasci di fotoni da 6 MV e 10 MV e a fasci di elettroni erogati dall'acceleratore lineare Truebeam (Varian Medical System). Per entrambi i tipi di fasci, è stata studiata la risposta dei TLD al variare della dose assorbita (0-10 Gy) e del dose-rate. L'andamento della risposta in funzione della dose assorbita è stata ottenuta dividendo i 40 TLD in gruppi di 9. Ogni gruppo è stato irraggiato con un singolo valore di dose nel range 0-10 Gy in step di 2 Gy e valutata la risposta dei dosimetri. Saranno esposti i risultati ottenuti dai due modelli, mettendo in evidenza la dipendenza della risposta TL

dall'energia e dal dose-rate per la scelta della curva di calibrazione. Inoltre, saranno messi a confronto gli andamenti ottenuti esponendoli a fasci di fotoni e a fasci di elettroni.

Referenze:

[1] Kron T. *Applications of thermoluminescence dosimetry in medicine*. Radiation Protection Dosimetry, 85:333-340, 1999.

[2] *Clinical electron-beam dosimetry: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 25*. Medical Physics 18, 73 (1991).

Biological effects in irradiated cardiac tissue after carbon ions irradiation: a new procedure for cardiac ablation treatment in a pig model

Palma Simoniello¹, Nadine Erbe^{2,3}, H. Immo Lehmann⁴, Christian Graeff³, Douglas Packer⁴, Marco Durante⁵, Claudia Fournier²

¹Università degli Studi di Napoli Parthenope Italy

²GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt Germany

³Technische Universität Darmstadt, Germany

⁴Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

⁵Trento Institute for Fundamental Physics and Application, Trento, Italy

Cardiac arrhythmias are common causes of mortality in the Western world. Catheter ablation in which energy is locally applied in the heart to destroy the origin of the arrhythmia represents a therapeutic alternative to drug

treatment. Catheter ablation carries risks for a number of complications like thromboembolic events and pulmonary vein stenosis. This motivates investigation of alternative, non invasive treatments for arrhythmia ablation using beams of ionizing radiation. Carbon ions, which are successfully used for radiotherapy of deep seated and radio resistant tumors, allow for irradiation with high volume conformity, sparing critical structures and enabling irradiation of small volumes. The aim of our study is to investigate the biological effects of exposure of small cardiac volumes to high doses (25-55 Gy) using a pig model. Three main cardiac ablation targets have been chosen, atrioventricular node, pulmonary vein and left ventricular free wall.

In order to investigate the biological effects cardiac tissue samples were taken 3 and 6 months after irradiation, from the target area, and from areas of the entrance channel of the beam, and out of the irradiation field. Macroscopic examination was performed on the hearts and on the organs close to the entrance channel: no irradiation-induced side effects in organs at risk such as skin, esophagus, aorta or trachea were observed. Scar formation in the target areas was detected concomitantly to electrophysiological changes in conductivity. Histological analysis showed in the tissue of sham irradiated animals the

expected well-organized structure of cardiomyocytes, whereas the analysis of tissue taken from the target area in irradiated animals revealed vascular, inflammatory and fibrotic changes.

The overall results of the project have shown the feasibility of non-invasive arrhythmia ablation using scanned carbon ion beams. The goal of the ongoing examination of the tissue is to describe induced lesions, and to underlying cellular and molecular changes that cause the desired effects of the treatment, i.e. the interruption of conductivity in the target structures. Our investigations on the biological effects in the targeted areas will complement the medical and technical part of the study and will be reported.

Supported by DFG (GRK 1657)

Model-based approach for quantitative estimate of normal tissue toxicity risk after photon and proton irradiation of left-side breast cancer patients

F. Tommasino^{1,2}, M. Durante², V. D'Avino³, R. Liuzzi³, M. Conson⁴, P. Farace⁵, G. Palma³, M. Schwarz^{2,5}, R. Pacelli⁴, L. Cella³

¹ *Department of Physics, University of Trento, Povo, Italy*

² *Trento Institute for Fundamental Physics and Applications (TIFPA), National*

Institute for Nuclear Physics (INFN), Povo, Italy

³ *Institute of Biostructures and Bioimaging, National Research Council (CNR), Naples, Italy*

⁴ *Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University School of Medicine, Naples, Italy*

⁵ *Protontherapy Department, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento, Italy*

Purpose: The recent larger scale availability of Pencil Beam Scanning (PBS) in proton-beam therapy (PBT) is expanding the spectrum of cancers that might benefit from proton irradiation, including left-side breast cancer (BC). Aim of this study is to apply normal tissue complication probability (NTCP) models to quantify the gain expected in left-side BC with proton PBS in view of the improved physical selectivity.

Materials and Methods: Ten left-side BC patients were randomly selected from our clinical database. Intensity modulated photon and proton treatment (IMRT and IMPT) plans were calculated with iso-tumor-coverage criteria and according to RTOG 1005 guidelines. Proton plans were computed with and without skin optimization. Several published NTCP models for multiple end-points and severity were employed to estimate the risk of toxicity for relevant organs-at-risk (OARs): lung, skin, heart and its substructures.

Results: Dosimetric results show that, with the same

level of tumor coverage, protons attain significant OARs dose sparing compared with photons. The proton sparing capability is particularly evident for the left anterior descending artery. By NTCP model-based analysis, an overall reduction in the cardiopulmonary toxicity risk prediction can be observed for all IMPT compared to IMRT plans: the percentage risk reduction from protons varies in the range 10%-50% depending on the considered endpoint. Acute skin NTCP evaluation suggests that toxicity comparable to photon or even lower is expected when the skin is included into proton optimization strategy. *Conclusions:* The performed analysis provides quantitative risk estimates supporting PBT for left-side BC irradiation due to lower risk of cardiac and pulmonary morbidity. We also showed that PBT can be safely applied without increasing the risk of severe acute radiation induced skin toxicity. The applied approach might be relevant on the long term for the setup of cost-effectiveness evaluation strategies based on NTCP predictions.

Impatto socio-economico nella pianificazione del trattamento clinico del medulloblastoma nella prospettiva del decisore pubblico. Analisi costo-utilità per protonterapia vs terapie convenzionali.

M. Vadrucchi, M. Rao, L. Picardi, C. Ronsivalle

ENEA - Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development, Development of Particle Accelerators and Medical Applications Laboratory, Physical Technologies for Safety and Health Division, Via Enrico Fermi, 45, 00044 Frascati RM, Italy.

Tra i tumori del sistema nervoso centrale nei bambini, il medulloblastoma è il più comune e la radioterapia (RT) è l'opzione standard per bambini sotto i 3 anni di età. L'impatto degli effetti collaterali legati a tale trattamento è divenuto più rilevante nel tempo, proprio al crescere del successo terapeutico della RT. Gli eventi avversi radio-indotti (EAR) sono molteplici e rilevanti: dai deficit cognitivi, ai secondi tumori indotti dalle radiazioni. Tali problemi sono così rilevanti che analisi costo-efficacia/costo-utilità si rendono necessarie al fine di valutare il reale impatto socioeconomico dei diversi tipi di trattamenti sui pazienti e le loro famiglie e sulla collettività nel suo complesso.

Questo lavoro opera un confronto tra le terapie basate su protoni (PT) e radioterapie convenzionali (RT). Il vantaggio chiave della PT risiede nella selettività balistica che consente di irradiare con estrema precisione l'area bersaglio minimizzando al contempo i danni ai tessuti sani.

È stata eseguita un'analisi costo-utilità utilizzando un modello di Markov su una popolazione di pazienti pediatrici affetti da medulloblastoma trattati con

PT e RT. È stato considerato il rischio di eventi avversi facendo riferimento alla letteratura internazionale [1] utilizzando i costi delle prestazioni cliniche sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale Italiano.

I criteri utilizzati per classificare i due tipi di trattamento sono il rapporto incrementale costo-efficacia e la disponibilità a pagare: in particolare i costi sono calcolati come in [1] (dalla costruzione degli impianti fino alla gestione degli EAR nel corso della vita dei pazienti).

Il risultato dell'analisi costo-utilità mostra una netta prevalenza della PT sulla RT. È stata eseguita una simulazione di impatto macroeconomico, in termini di valore aggiunto ed occupazione generate, aggregando i dati relativi al numero medio di pazienti trattati in Italia. In questo modo si è ottenuto un primo ordine di valutazione del reale impatto economico per la collettività della costruzione di impianti di PT nella prospettiva del decisore pubblico chiamato ad operare scelte di economia sanitaria sotto i vincoli di bilancio.

Riferimenti

[1] - R.B. Mailhot et al - CE di PT rispetto al PHT nella gestione del Pediatric medulloblastoma - 2013