

# ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

## CONSIGLIO DIRETTIVO

### DELIBERAZIONE N. 12216

Il Consiglio Direttivo dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, riunito in Roma in data 24 febbraio 2012 alla presenza di n. 32 dei suoi componenti su un totale di n. 34;

- premesso che, in base all'art. 2 del proprio Statuto, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare promuove, coordina ed effettua la ricerca scientifica nel campo della fisica nucleare, subnucleare, astroparticellare e delle interazioni fondamentali, nonché la ricerca e lo sviluppo tecnologico pertinenti all'attività in tali settori, prevedendo forme di sinergia con altri enti di ricerca e il mondo dell'impresa;
- premesso che, nel perseguimento della propria missione, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, promuove e partecipa a collaborazioni, stipula convenzioni in materia di studio, ricerca e servizi con enti, società ed imprese pubbliche e private, promuove e provvede alla formazione scientifica e alla diffusione della cultura nei settori istituzionali;
- premesso che nello svolgimento dei propri compiti istituzionali l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare ha sviluppato e dispone di conoscenze, competenze e tecnologie che possono trovare applicazione anche in altri settori e, in particolare, in quello delle applicazioni al campo medicale di tecnologie tipiche della fisica delle particelle;
- premesso che, in base all'articolo 2 del Decreto Legislativo n. 127 del 4 giugno 2003, il Consiglio Nazionale delle Ricerche è ente pubblico nazionale con il compito di svolgere, promuovere, diffondere, trasferire e valorizzare attività di ricerca nei principali settori di sviluppo delle conoscenze e delle loro applicazioni per lo sviluppo scientifico, tecnologico, economico e sociale del Paese, perseguendo l'integrazione di discipline e tecnologie diffuse ed innovative anche attraverso accordi di collaborazione e programmi integrati;
- visti gli intensi rapporti di collaborazione in atto tra le due Istituzioni;
- premesso che l'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche è l'Istituto del CNR che svolge attività di ricerca, di valorizzazione e trasferimento tecnologico e di formazione a carattere fortemente multidisciplinare, proponendosi di studiare i fenomeni biologici a diverse scale di risoluzione, dal livello molecolare al livello d'organo, utilizzando le diverse tecnologie oggi disponibili;
- vista la proposta formulata dal Direttore dei Laboratori Nazionali del Sud con

comunicazione del 7 febbraio 2012, relativa alla stipula di un Accordo di Collaborazione Scientifica con l'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare del CNR per attività di ricerca nel campo della Fisica medica e della radiobiologia;

- visto lo schema di Accordo di collaborazione trasmesso con la citata comunicazione e allegato alla presente deliberazione di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- visto, in particolare, l'articolo 6 del citato Accordo secondo il quale *“Ogni attività e/o iniziativa del presente accordo sarà previamente concordata in appositi atti e/o Accordi di collaborazione specifici che, fermo restando le disposizioni previste dal presente accordo, regolamenteranno nel dettaglio il caso specifico e che dovranno essere approvati dalle Parti secondo i rispettivi regolamenti interni”*;
- premesso che lo schema di Accordo di Collaborazione scientifica di cui alla presente deliberazione non comporta alcun onere finanziario per l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e che gli oneri derivanti dall'attivazione di specifiche iniziative troveranno copertura con apposite deliberazioni adottate dal Consiglio Direttivo;
- su proposta della Giunta Esecutiva;
- con n. 32 voti favorevoli;

#### DELIBERA

Di approvare lo schema di “Accordo di Collaborazione Scientifica tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e l'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche”, allegato alla presente deliberazione di cui costituisce parte integrante e sostanziale. Il Presidente, o persona da lui delegata, è autorizzato a negoziarlo e sottoscriverlo.

## ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

TRA

L'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, con sede a Frascati (RM), Via Enrico Fermi, 40, (di seguito denominato INFN), C.F. 01642860017e P.IVA 02302610106 rappresentato dal Presidente, Prof. Fernando Ferroni.

E

L'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (di seguito denominato IBFM-CNR), con sede a Segrate (MI) - Palazzo LITA, Via F.lli Cervi n. 93, P.I. 02118311006 e C.F. 80054330586, rappresentato dal Direttore, Prof.ssa Maria Carla Gilardi.

### PREMESSO

- a. che è nell'interesse di entrambi gli Enti succitati sviluppare collaborazioni scientifiche volte all'approfondimento delle conoscenze fisico mediche, al perfezionamento e sviluppo delle metodiche di diagnosi e cura e all'aggiornamento professionale;
- b. che l'INFN svolge attività di ricerca nel campo della fisica subnucleare, nucleare e astro particellare, nonché lo sviluppo tecnologico pertinente alle attività in tali settori;
- c. in particolare ai Laboratori Nazionali del Sud di Catania vengono portate avanti attività di ricerca nel campo della fisica nucleare e subnucleare applicata alla medicina con particolare riferimento alla radioterapia e all'imaging funzionale
- d. che l'IBFM-CNR ha una Unità Operativa di supporto con sede presso il Laboratorio di Tecnologie Oncologiche LATO, Cefalù;
- e. che l'IBFM-CNR svolge attività di ricerca, di valorizzazione e trasferimento tecnologico e di formazione a carattere fortemente multidisciplinare, proponendosi di studiare i fenomeni biologici a diverse scale di risoluzione, dal livello molecolare al livello d'organo, utilizzando le diverse tecnologie oggi disponibili;

- f. che le attività di ricerca di cui sopra sono congruenti con l'attività istituzionalmente svolta dall'INFN e dall'IBFM-CNR.

### **CONSIDERATO**

Il reciproco interesse delle Parti a collaborare per lo svolgimento di attività di ricerca, nel campo della "*Fisica Medica e Radiobiologia*".

### **SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE**

#### **ARTICOLO 1**

Le premesse fanno parte integrante del presente accordo.

#### **ARTICOLO 2**

Scopo del presente accordo è lo svolgimento da parte dei contraenti di ricerche nel campo "*Fisica Medica e Radiobiologia*", come indicato nell'allegato 1. Tali ricerche saranno incentrate sullo sviluppo ed ottimizzazione di tecnologie radioterapiche tramite metodi Monte Carlo e misure sperimentali, sullo studio della produzione di nuclei radioattivi per l'impiego in medicina nucleare e sullo studio degli effetti radiobiologici da irraggiamento con particelle cariche pesanti.

#### **ARTICOLO 3**

L'INFN indica quale proprio Responsabile Scientifico del presente accordo di collaborazione scientifica il Dr Giacomo Cuttone. L'IBFM-CNR indica quale proprio Responsabile Scientifico del presente accordo di collaborazione scientifica il Dr. Giorgio Russo.

L'eventuale sostituzione del Responsabile Scientifico del presente accordo di una delle due parti, sentita anche l'altra parte contraente, dovrà essere comunicata all'altra parte contraente stessa.

#### **ARTICOLO 4**

Le parti contraenti si impegnano a mettere a disposizione proprio personale per le attività oggetto del presente accordo nei limiti della relativa disponibilità e tenuto conto delle attività istituzionali delle parti contraenti stesse. Il personale così coinvolto potrà

svolgere le attività oggetto del presente accordo di collaborazione presso le sedi di entrambi gli Enti contraenti.

#### **ARTICOLO 5**

Nell'ambito di dette attività, con lo scopo di contribuire alle ricerche in oggetto e alla formazione di specialisti, potranno essere incluse, con modalità da concordarsi, attività relative a tirocinio, tesi di laurea, master, dottorato e post-dottorato.

#### **ARTICOLO 6**

Ogni attività e/o iniziativa del presente accordo sarà previamente concordata in appositi atti e/o Accordi di collaborazione specifici che, fermo restando le disposizioni previste dal presente accordo, regolamenteranno nel dettaglio il caso specifico e che dovranno essere approvati dalle Parti secondo i rispettivi regolamenti interni.

#### **ARTICOLO 7**

La definizione dei contenuti degli Accordi di collaborazione di cui al precedente articolo 6 sarà a cura dei Responsabili Scientifici di cui all'art. 3 del presente accordo, secondo i termini e le modalità concordate dagli stessi. Fermo restando che ogni contraente resterà proprietario del preesistente know-how dallo stesso detenuto, tutti i risultati totali o parziali dello svolgimento delle ricerche conseguiti in collaborazione e tutte le informazioni ad essi relative resteranno di proprietà comune delle parti. Nel caso in cui le parti conseguano in comune, in piena ed effettiva collaborazione e cooperazione, risultati degni di protezione brevettuale o forme di tutela analoghe, il regime dei risultati è quello della comproprietà in pari quota, salvo che si possa stabilire una diversa ripartizione della titolarità sulla base di un'accertata diversità dell'importanza del contributo da ciascuna parte prestato al conseguimento del risultato inventivo. E' salva, in ogni caso, la titolarità esclusiva delle conoscenze tecniche, brevettabili e/o non brevettabili, conseguite autonomamente, ancorché conseguite nell'ambito delle attività dirette alla realizzazione della presente collaborazione.

L'eventuale brevettazione dei risultati conseguiti in comune, in piena ed effettiva collaborazione, ovvero la gestione delle invenzioni conseguite in comune, in piena ed effettiva collaborazione, saranno oggetto di separato accordo tra le parti; in questo caso, per la pubblicazione dei risultati si applicheranno le disposizioni di cui all'articolo

seguente.

#### **ARTICOLO 8**

L'eventuale pubblicazione dei risultati dello svolgimento delle ricerche di cui al presente accordo e dei relativi atti e/o Accordi di collaborazione specifici sarà preventivamente concordata tra i Responsabili scientifici di cui all'art. 3 del presente accordo, che in ogni caso si atterranno alla seguente disciplina.

Nell'ipotesi di risultati realizzati congiuntamente, in piena ed effettiva collaborazione, costituiti da contributi delle parti omogenei ed oggettivamente non distinguibili, le parti si impegnano ad effettuare congiuntamente le pubblicazioni, ancorché contenenti dati e informazioni resi noti da una parte all'altra confidenzialmente. In tal caso le pubblicazioni dovranno riportare gli autori in conformità alle leggi nazionali ed internazionali.

Nell'evenienza di risultati realizzati e costituiti da contributi delle parti autonomi e separabili, ancorché organizzabili in forma unitaria, ogni parte potrà autonomamente pubblicare e/o rendere noti i risultati dei propri studi, ricerche e prove sperimentali, riconoscendo il contributo dell'altra parte per la definizione e realizzazione dello svolgimento delle ricerche. Tuttavia, se tali pubblicazioni contengono dati ed informazioni resi noti da una parte all'altra in via confidenziale, le parti devono chiedere preventiva autorizzazione alla parte svelante ed hanno l'obbligo di citare nelle eventuali pubblicazioni gli autori in conformità alle leggi nazionali ed internazionali. La pubblicazione dei risultati può essere temporaneamente differita al tempo necessario per la tutela giuridica di eventuali risultati inventivi.

#### **ARTICOLO 9**

Le parti dichiarano il proprio interesse, a formulare congiuntamente, nell'ambito del presente accordo e con l'eventuale coinvolgimento di Enti terzi, progetti di ricerca per i quali possano essere reperite specifiche risorse finanziarie. L'eventuale realizzazione di questi progetti sarà oggetto di specifici accordi.

#### **ARTICOLO 10**

Ciascuna parte provvederà alle coperture assicurative di legge del proprio personale che, in virtù del presente accordo, verrà chiamato a frequentare le sedi di esecuzione

delle attività. Anche a tal fine, tramite i Responsabili del presente accordo, verrà comunicato a ciascun soggetto contraente l'elenco nominativo del personale che accede alle sedi di esecuzione delle attività e che partecipa alle attività di ricerca concordate. Il personale di entrambe le Parti contraenti è tenuto ad uniformarsi ai regolamenti disciplinari e di sicurezza in vigore nelle sedi di esecuzione delle attività attinenti al presente accordo, nel rispetto reciproco della normativa per la sicurezza dei lavoratori di cui al D.lgs 81/2008 e successive modificazioni e integrazioni, osservando in particolare le disposizioni del responsabile del servizio prevenzione e protezione.

Sarà cura di entrambi gli enti contraenti rendere edotto il personale impegnato a qualsiasi titolo nelle attività oggetto del presente accordo circa la valutazione dei rischi, relativi agli spazi di cui all'art. 4 del presente accordo.

Il personale di entrambi i contraenti, compresi eventuali collaboratori esterni degli stessi, comunque designati, sarà tenuto, prima dell'accesso nei luoghi di pertinenza delle Parti, sedi di espletamento delle attività, ad acquisire le informazioni riguardanti le misure di sicurezza, prevenzione, protezione e salute.

La disponibilità di dispositivi di protezione individuale (DPI), in relazione ai rischi specifici presenti nella struttura ospitante, sono garantiti dal Responsabile del Laboratorio ospitante; tutti gli altri obblighi ricadono sul responsabile della struttura/ente di provenienza.

#### **ARTICOLO 11**

Ogni parte si impegna a non utilizzare a scopo pubblicitario il nome e/o logo dell'altra parte, fatti salvi specifici accordi tra le parti.

#### **ARTICOLO 12**

Il presente accordo non comporta alcun onere finanziario tra le parti contraenti, salvo quelli che eventualmente saranno determinati negli appositi atti e/o Accordi specifici di cui all'art. 7 da concordare in base alla normativa e ai regolamenti vigenti delle parti, previa approvazione dei competenti organi delle stesse.

#### **ARTICOLO 13**

Il presente accordo di collaborazione avrà la durata di 4 (quattro) anni a decorrere dalla data di stipula e potrà essere rinnovato, previo accordo fra le parti contraenti.

L'IBFM-CNR e l'INFN potranno recedere dal presente accordo in qualunque momento con 6 (mesi) di preavviso, da comunicare mediante lettera raccomandata con avviso di ricevimento. In ogni caso le attività in corso dovranno essere portate a compimento nei termini concordati, secondo gli atti e/o contratti specifici stipulati.

#### **ARTICOLO 14**

Ogni controversia che dovesse insorgere fra le Parti Contraenti in relazione all'interpretazione ed esecuzione del presente accordo sarà competenza del Foro di Roma.

#### **ARTICOLO 15**

Il presente accordo è soggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art.4 Tariffa Parte Seconda annessa al DPR 26/4/1986 N.131.

#### **ARTICOLO 16**

Le Parti dichiarano reciprocamente di essere informate (e, per quanto di ragione, espressamente acconsentire) che i "dati personali" forniti, anche verbalmente per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione del presente accordo, vengano trattati esclusivamente per le finalità dell'accordo, mediante consultazione, elaborazione, interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e inoltre, per fini statistici, con esclusivo trattamento dei dati in forma anonima, mediante comunicazione a soggetti pubblici, quando ne facciano richiesta per il perseguimento dei propri fini istituzionali, nonché a soggetti privati, quando lo scopo della richiesta sia compatibile con i fini istituzionali del INFN e del CNR, consapevoli che il mancato conferimento può comportare la mancata o la parziale esecuzione dell'accordo.

Titolari per quanto concerne il presente articolo sono le Parti come sopra individuate, denominate e domiciliate.

Le Parti dichiarano infine di essere informate sui diritti sanciti dall'art. 7 del D.Lgs. 30/6/2003 n.196.

Letto, approvato e sottoscritto

## ALLEGATO 1

### PROGETTI DI RICERCA

#### **Progetto 1.**

#### **Identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti nella risposta/resistenza al trattamento adroterapico.**

Nel laboratorio di proteogenomica e colture cellulari LATO vengono svolte attività di ricerca finalizzate allo studio dei meccanismi molecolari alla base di un processo patologico. Il laboratorio si avvale dell'utilizzo di strumenti all'avanguardia nel loro settore applicati alla proteomica, genomica e all'allestimento di colture cellulari oltre che di ricercatori altamente qualificati.

Uno dei campi applicativi del laboratorio approfondisce studi di radiobiologia, una branca delle scienze biomediche in stretto rapporto multidisciplinare con le scienze fisiche e le scienze biologiche, che studia gli effetti provocati dalle radiazioni quando esse interagiscono con un sistema biologico. Questa disciplina ha diversi campi applicativi correlati all'impiego di radiazioni ionizzanti e radiazioni non ionizzanti, quali la radioterapia non oncologica, la radioprotezionistica, l'imaging e particolarmente l'oncologia clinico-radioterapeutica e radiochemioterapica.

La radiosensibilità e la radioresistenza delle neoplasie e dei tessuti sani rappresenta un problema clinico essenziale ed è oggetto di ricerca in campo radiobiologico. Nel corso degli anni sono stati studiati differenti aspetti relativi a questo fenomeno, che oggi risulta più chiaro ma non ancora del tutto.

Negli ultimi anni è stato mostrato dalla comunità scientifica un considerevole interesse verso gli effetti biologici causati dall'utilizzo di trattamenti adroterapici<sup>1,2</sup>. La terapia adronica (o adroterapia), è una forma particolare di radioterapia che utilizza, anziché i raggi X, fasci di particelle dette adroni (principalmente protoni e ioni carbonio). Trattamenti clinici con protoni sono effettuati già da alcuni decenni in varie nazioni, affiancati di recente da quelli con ioni carbonio ormai una realtà in Giappone e Germania<sup>3,4</sup>. I fasci di adroni carichi rispetto ai raggi X o gamma sono caratterizzati da una migliore distribuzione della dose nel bersaglio e da un maggiore effetto letale nei tessuti trattati<sup>5</sup>. Tali caratteristiche sembrano essere più evidenti negli ioni carbonio che nei protoni. L'approfondimento degli effetti radiobiologici provocati dagli adroni è essenziale per lo sviluppo di questo tipo di trattamenti e la valutazione dei vantaggi arrecati al paziente. Metodiche radioterapiche avanzate, come l'adroterapia, consentono dunque la riduzione della quota di insuccessi nel controllo locale dei tumori primari. Il migliore risultato terapeutico adroterapico è legato alla somministrazione nella zona tumorale da trattare di una dose più elevata del fascio di protoni senza però aumentare quella dei tessuti sani adiacenti (dunque meno effetti collaterali), ed inoltre legato alla capacità di trattare tessuti che manifestano una radioresistenza nei confronti delle radioterapie classiche. Per queste caratteristiche i protoni sono potenzialmente utili per il trattamento della gran parte delle neoplasie nelle quali è indicato l'uso della radioterapia (ad eccezione dei tumori ad elevata radiosensibilità in cui le basse dosi richieste rendono equivalente l'uso di qualsiasi fascio).

Alcune condizioni alla base della radioresistenza tumorale, fra cui l'ipossia, sono state ampiamente descritte nei più recenti lavori sperimentali e clinici; altri aspetti altrettanto importanti come la radiosensibilità intrinseca delle cellule neoplastiche rimangono di più difficile esplorazione.

La ricerca condotta in campo genetico-molecolare ha consentito l'individuazione di "pathways" principalmente responsabili delle risposte cellulari al danno indotto da radiazioni: tra cui la morte cellulare programmata per apoptosi, le vie di regolazione del ciclo cellulare e il riparo del danno al DNA. Inoltre l'identificazione di diversi polimorfismi genetici associati alla suscettibilità al cancro, alla radioresistenza/radiosensibilità, ha consentito di affrontare il problema da molteplici punti di vista. Le conoscenze nel campo radiobiologico possono quindi fornire nuovi approcci di ricerca al fine di sviluppare innovativi test predittivi di radiosensibilità dei tumori e dei tessuti sani, e di conseguenza una maggiore individualizzazione di appropriati trattamenti terapeutici.

Al fine di identificare e comprendere i meccanismi molecolari coinvolti nella risposta/resistenza al trattamento adroterapico, ci proponiamo di studiare gli effetti di tali radiazioni su modelli cellulari *in vitro*.

E' noto che la sopravvivenza cellulare è maggiore se una stessa dose viene somministrata in più frazioni piuttosto che in una frazione unica. Inoltre irraggiamenti ripetuti di uguali frazioni di dosi, producono un effetto di morte cellulare uguale a quello riscontrato dopo ogni trattamento se il danno provocato è stato completamente riparato tra la frazione precedente e la successiva<sup>6,7,8</sup>.

Di particolare interesse è dunque lo studio dei processi biologici causati dal trattamento adroterapico condotto sia con fasci di protoni che con ioni carbonio a differenti energie per confrontare le possibili modalità di trattamento e le risposte da associare alle caratteristiche biologiche del tumore. Per tali scopi, saranno oggetto di studio linee cellulari di carcinoma mammario sia non tumorigeniche (MCF10) che tumorigeniche immortalizzate con differente grado di aggressività (MCF7; SKBR3; MDA-MB231). Verranno pertanto studiate le curve di crescita/sopravvivenza cellulare in seguito al trattamento adroterapico; verrà valutato il danno al DNA provocato da diverse condizioni di irradiazione, analizzati e confrontati i differenti profili di espressione genica e proteica relativi ai modelli cellulari sottoposti/non sottoposti al trattamento. Infine l'analisi delle vie metaboliche maggiormente coinvolte potrebbe permettere l'identificazione di biomarcatori prognostici/predittivi di risposta all'approccio adroterapico scelto.

I risultati ottenuti da queste indagini verranno confrontati con altri dati relativi a studi radiobiologici attualmente in corso presso il laboratorio di Proteogenomica LATO, atti a valutare gli effetti di diversi trattamenti IORT (radioterapia intraoperatoria) su sistemi biologici.

I dati ottenuti applicati alla pratica clinica consentirebbero dunque un trattamento personalizzato al singolo paziente.

#### **Bibliografia**

1. Maalouf M, Alphonse G, Colliaux A, Beuve M, Trajkovic-Bodennec S, Battiston-Montagne P, Testard I, Chapet O, Bajard M, Taucher-Scholz G, Fournier C, Rodriguez-Lafrasse C. Different mechanisms of cell death in radiosensitive and

- radioresistant p53 mutated head and neck squamous cell carcinoma cell lines exposed to carbon ions and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2009** May 1, 74, 1, 200-9.
2. Beuve M, Alphonse G, Maalouf M, Colliaux A, Battiston-Montagne P, Jalade P, Balanzat E, Demeyer A, Bajard M, Rodriguez-Lafrasse C. Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2008** 1, 71, 2, 635-42.
  3. Pascal Pommier, Yi Hu, Marie-Hélène Baron, Olivier Chapet, Jacques Balosso, Particle therapy: carbon ions. *Bulletin du Cancer* **2010**, 97, 7, 819-29.
  4. Mauro Belli, Barbara Caccia, Martino Grandolfo, Sandro Onori and Maria Antonella Tabocchini, Istituto Superiore di Sanità-Project. Development of the use of protons in oncological therapy. Report on research activities in the fields of biophysics, radiobiology, dosimetry and development of software packages and treatment planning. *Rapporti ISTISAN 04/40* **2004**.
  5. Gérard JP, Thariat J, Giraud P, Cosset JM, Past, present and near future of techniques in radiation oncology . *Bull Cancer* **2010**, 97, 7,743-51.
  6. Belli M, Bettega D, Calzolari P, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Durante M, Favaretto S, Gialanella G, Grossi G, Marchesini R, Moschini G, Piazzola A, Poli G, Pugliese M, Sapura O, Scampoli, P, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Tallone L, Tiveron, P. Inactivation of human normal and tumour cells irradiated with low-energy protons. *International Journal of Radiation Biology* **2000**; 76, 6, 831-839.
  7. Antonelli F, Bettega D, Calzolari P, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Durante M, Favaretto S, Grossi G, Marchesini R, Pugliese M, Scampoli P, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA, Tallone L, Tiveron P. Inactivation of human cells exposed to fractionated doses of low energy protons: relationship between cell sensitivity and recovery efficiency. *J Radiat Res* **2001**, 42, N4, 347-59.
  8. Suzuki M, Kase Y, Kanai T, Ando K. Change in radiosensitivity with fractionated-dose irradiation of carbon-ion beams in five different human cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol.Phys* **2000**, 48, 251-8.

## **Progetto 2**

### **Sviluppo ed Impiego del metodo Monte Carlo – GEANT4 in Radioterapia**

Oggigiorno circa il 52% dei pazienti oncologici viene sottoposto a radioterapia almeno una volta nel corso del trattamento, o in modalità esclusiva o in associazione ad altri approcci terapeutici (chemioterapia, chirurgia, ecc.).

Lo sviluppo tecnologico, con le tecniche IMRT, IGRT ed Adroterapiche, mira a migliorare la radioprotezione del tessuto sano attraverso una precisa definizione della dose di radiazione. Questo comporta la necessità di disporre di strumenti di calcolo accurati nella ricostruzione della distribuzione di dose, anche in presenza di significative disuniformità tissutali provocate dalla presenza di osso e/o aria lungo il percorso della radiazione.

È ormai generalmente accettata l'idea che il metodo Monte Carlo rappresenti uno dei più potenti e precisi strumenti per la valutazione delle dosi rilasciate in un trattamento di radioterapia. Esso permette l'accurata ricostruzione delle distribuzioni di dose in tre dimensioni in qualunque geometria e materiale, in sistemi che presentano forti disomogeneità e anche nel caso di modalità di trattamento molto complesse (in termini di numero di fasci adoperati, di geometrie adottate, ecc.). La versatilità e l'alta affidabilità che caratterizzano i codici basati sul metodo Monte Carlo fa sì che essi siano particolarmente indicati per lo sviluppo e l'ottimizzazione dei sistemi di accelerazione, trasporto, collimazione e distribuzione della dose in condizioni cliniche.

L'elevata accuratezza e le sue numerose potenzialità hanno spinto negli ultimi anni ricercatori, fisici medici e radioterapisti a considerare l'approccio Monte Carlo una possibile base sia per la realizzazione di sistemi di piani di trattamento (TPS) più accurati e realistici (rispetto a quelli oggi generalmente adoperati nella pratica clinica) e sia per la progettazione e realizzazione di complessi sistemi di accelerazione, e trasporto di fasci clinici per radioterapia.

Esistono diversi codici Monte Carlo general purpose sviluppati per simulare il trasporto di particelle attraverso la materia: EGS4<sup>1</sup> (Nelson et al 1985), EGSnrc<sup>2</sup> (Kawrakow 2000), BEAM (simulazione della testata di un acceleratore, Rogers et al 1995), PENELOPE<sup>3</sup> (Salvat et al 1996), ETRAN/ITS (Berger e Seltzer 1987), MCNP (Hendricks 1984), FLUKA, GEANT4, ecc.

L'implementazione dei suddetti codici nei TPS per radioterapia ci permette di aumentare la precisione nel calcolo delle grandezze d'interesse quali dose, fluenza, ecc. D'altra parte, l'alto grado di accuratezza che li caratterizza implica lunghi tempi calcolo, talvolta non accettabili, che rappresentano la principale limitazione di questa metodologia. Per tale ragione, l'impiego dei codici MC è attualmente circoscritto a verifiche dei piani di trattamento, specie in configurazioni particolari. A questo si aggiunge la loro complessità di utilizzo che, di fatto, non ne facilita la diffusione ed eventuale commercializzazione.

Al fine di permettere un uso clinico dell'approccio Monte Carlo all'interno di un TPS, sono stati sviluppati dei software dedicati, caratterizzati da tempi di simulazione più ragionevoli ma non ancora ottimizzati.

<sup>1</sup> [www-personal.umich.edu/~bielajew/NewStuff/EGS/EGSfrontpage.html](http://www-personal.umich.edu/~bielajew/NewStuff/EGS/EGSfrontpage.html)

<sup>2</sup> [irs.inms.nrc.ca/software/egsnrc/](http://irs.inms.nrc.ca/software/egsnrc/)

<sup>3</sup> [www.nea.fr/dbprog/penelope-2003.pdf](http://www.nea.fr/dbprog/penelope-2003.pdf)

Fra questi, alcuni fra i maggiormente diffusi sono:

- Macro Monte Carlo (MMC) - Implementazione di questo algoritmo (eMC) per il calcolo della dose per fasci di elettroni nel TPS Eclipse (Varian);
- Voxel Monte Carlo (VMC++ e XVMC) - Implementazione dell'algoritmo XVMC per il calcolo della dose per fasci gamma nel TPS iPlan (BrainLAB) e dell'algoritmo VMC++ per il calcolo della dose per elettroni nel TPS Oncentra (Nucletron);
- PenFast - ISOGRAY (Dosisoft) basato su Penelope per elettroni e gamma utilizza questo algoritmo pre il calcolo della dose;
- DPM - Implementazione di un algoritmo MC per il calcolo della dose per fasci di elettroni nel TPS Eclipse Pinnacle (Philips);
- PEREGRINE - Implementazione di un approccio MC per il calcolo della dose per fasci gamma nel TPS CORVUS (Nomos);
- Super Monte Carlo (SMC);
- MCDOSE.

Il campo di applicazione dei software elencati è principalmente relativo alla radioterapia convenzionale mentre niente è disponibile sul mercato nel caso di tecniche avanzate, come IORT e Gamma Knife, o nel campo dell'adroterapia con fasci di protoni/ioni.

Si sottolinea, infine, che l'utilizzo dei metodi Monte Carlo è anche rilevante per lo studio e l'ottimizzazione di innovativi sistemi per radioterapia e per la progettazione di strumentazioni ed apparati particolarmente complessi, dove l'elevato numero di parametri in gioco e la varietà dei processi da considerare rendono i tradizionali algoritmi analitici insufficienti ad ottenere l'appropriato grado di riproducibilità.

Un primo campo di azione prevede lo sviluppo di applicativi Monte Carlo, per la simulazione di tecniche avanzate di radioterapia, che fanno uso di diversi tipi di radiazione (fotoni, elettroni, protoni e ioni). La scelta di tecniche avanzate ad alta complessità risiede nel fatto che poco è ancora stato sviluppato in questo caso, a differenza del caso della radioterapia convenzionale. Considerando l'accuratezza dei codici Monte Carlo, si vogliono fornire una serie di applicazioni che consentano all'utilizzatore di poter calcolare con un alto grado di precisione le grandezze di interesse (dose, fluenza, ecc.), personalizzando l'applicazione di interesse in base alle specifiche tecniche che possono differenziare un apparato dall'altro.

Un secondo campo di azione prevede lo sviluppo di software di parallelizzazione e remotizzazione delle suddette applicazioni. Le metodiche di parallelizzazione consentiranno di ridurre quanto più possibile i tempi di calcolo che rappresentano la più grossa limitazione dei metodi Monte Carlo.