



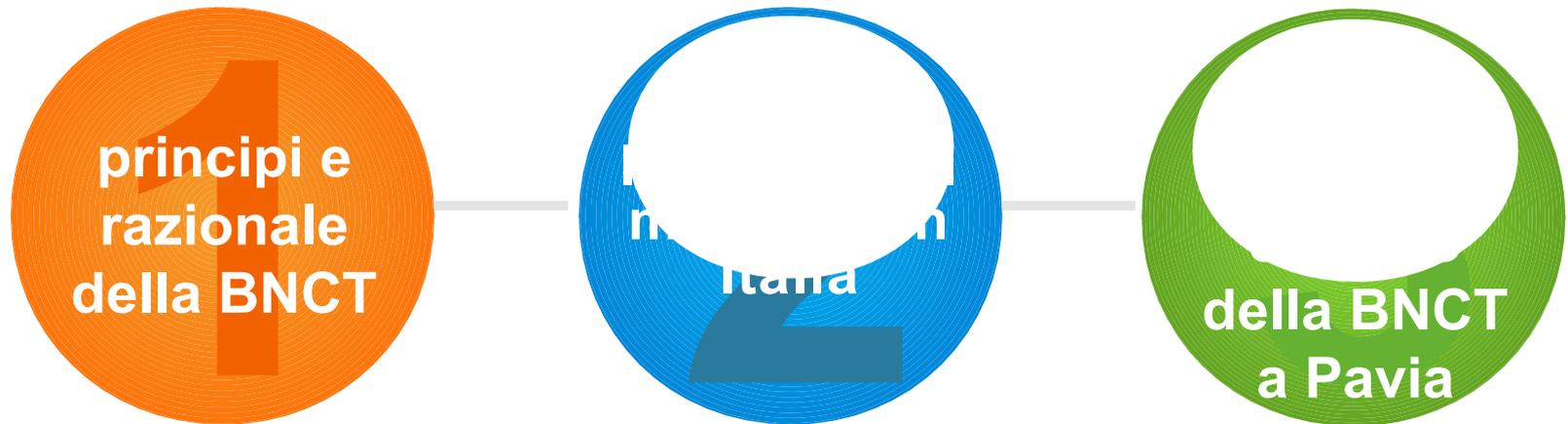
La Fisica Nucleare incontra la Medicina e la Biologia:  
**la Terapia per Cattura Neutronica con  
Boro (Boron Neutron Capture Therapy  
BNCT)**



dott.ssa Nicoletta Protti  
Dipartimento di Fisica, Università di Pavia  
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), sezione di  
Pavia

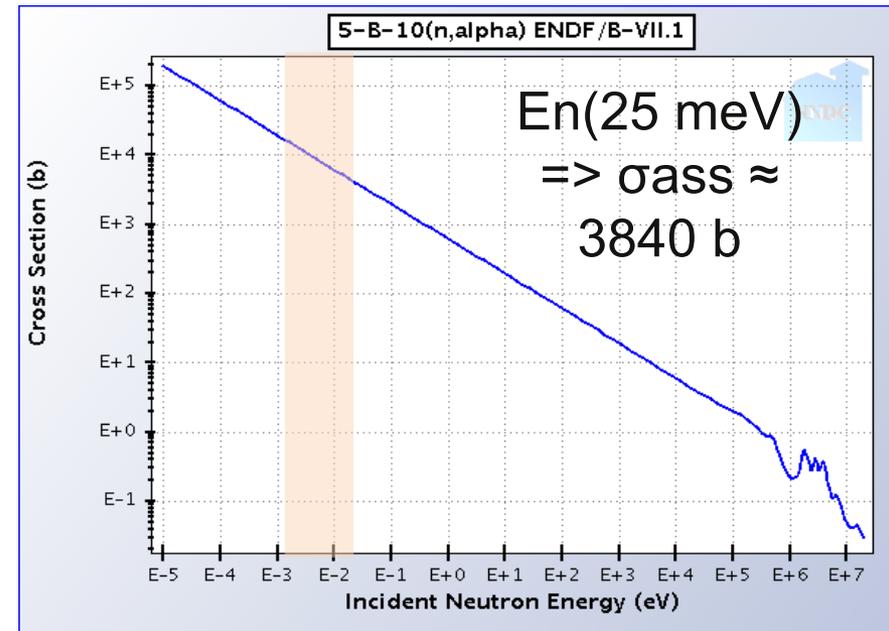
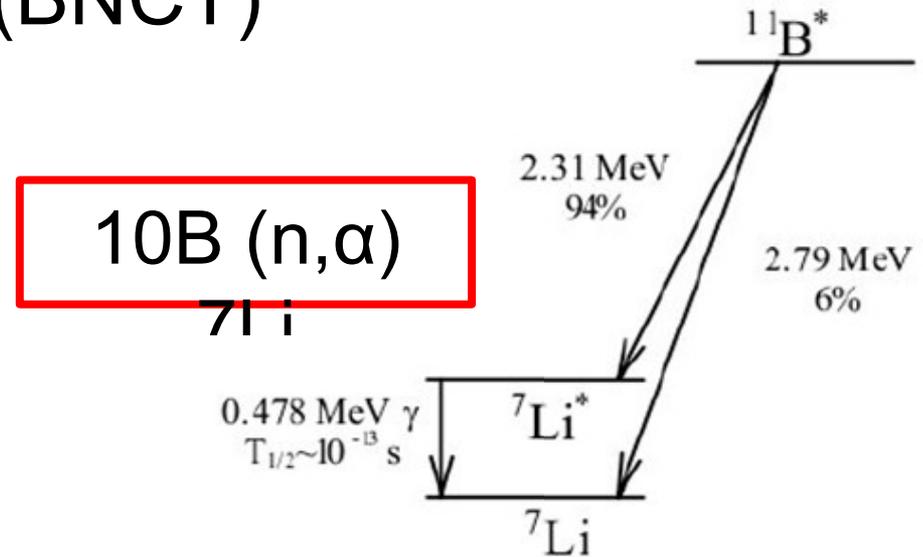
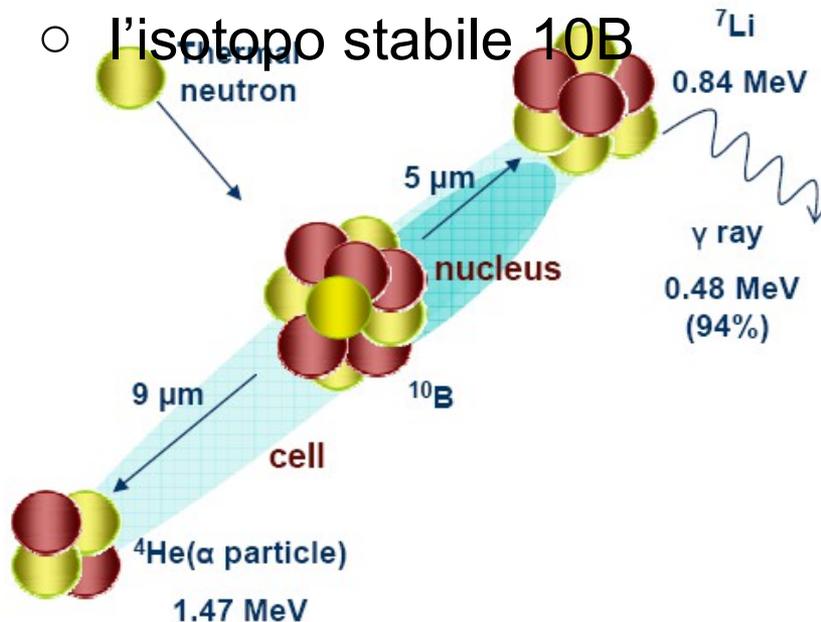


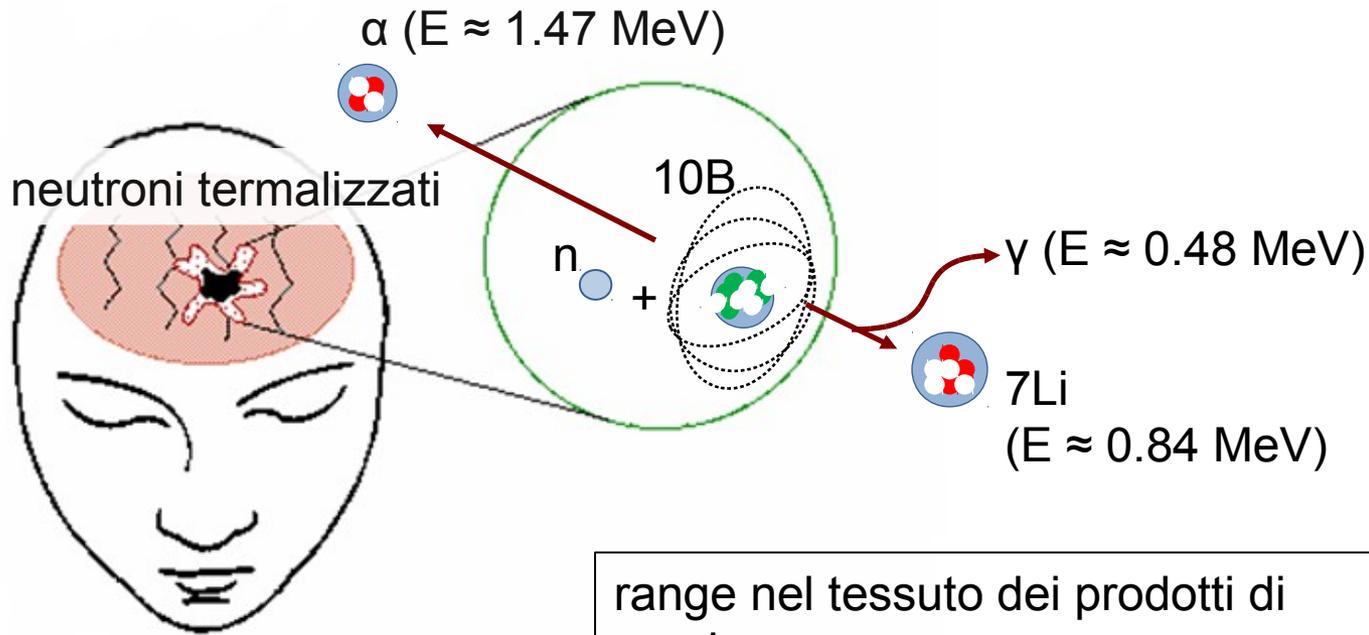
# Indice



# Principi della Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

- chemioterapia attivata
- azione sinergica di:
  - un campo di neutroni di bassa energia ( $E = 25 \text{ meV}$  nel sito tumorale)
  - l'isotopo stabile  $^{10}\text{B}$





range nel tessuto dei prodotti di reazione:

$$R(\alpha) = 9 \mu\text{m}$$

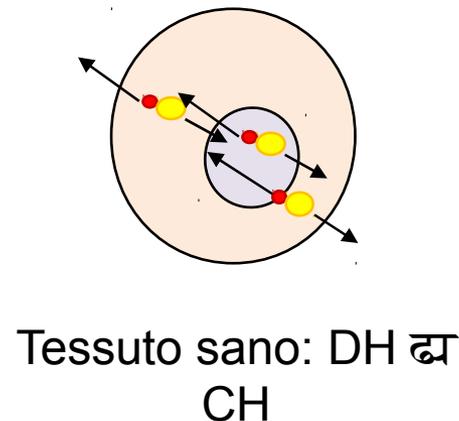
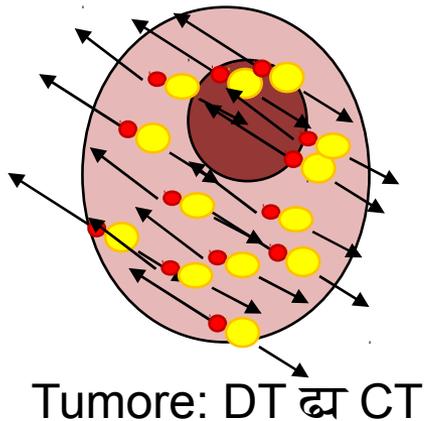
$$R(^7\text{Li}) = 5 \mu\text{m}$$

( $\varnothing$  medio cellulare  $\approx 10 \mu\text{m}$ )

radiazione  
secondaria di alto  
LET

# BNCT: il razionale terapeutico

- “... The rationale for BNCT is a physical **selectivity** at the cellular level .” (Wambersie et al., 1999)

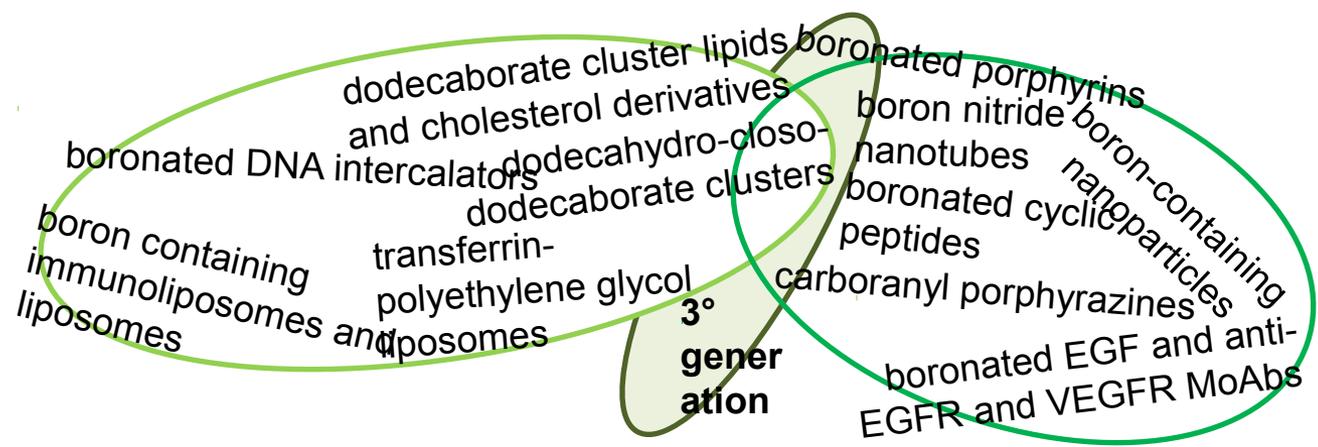


se  $CT > CH \Rightarrow$  dose letale SOLO nelle cellule tumorali  
 $R = CT/CH =$  indice di fattibilità della terapia  
 $\rightarrow$  pratica clinica:  $CT \geq 30 \text{ ppm}$   $R > 3$

BNCT per tumori

# L'attuale frontiera: nuovi veicolanti del 10B

- Bassa tossicità e assorbimento da parte del tessuto sano, quantificato da rapporti di concentrazione tumore:sano (T:H) e tumore:sangue (T:B) ~ 3
- Concentrazione nel tumore  $\geq 20$  ppm (in termini di 10B)
- Rapido rilascio dal sangue e dai tessuti sani, persistenza e stabilità nel tumore durante l'irraggiamento
- Uso clinico, seconda generazione: BSH (Sodium Borocaptate), BPA (Boro-PhenilAlanina) -> entrambi **NON SODDISFANO** le richieste!



# Indice

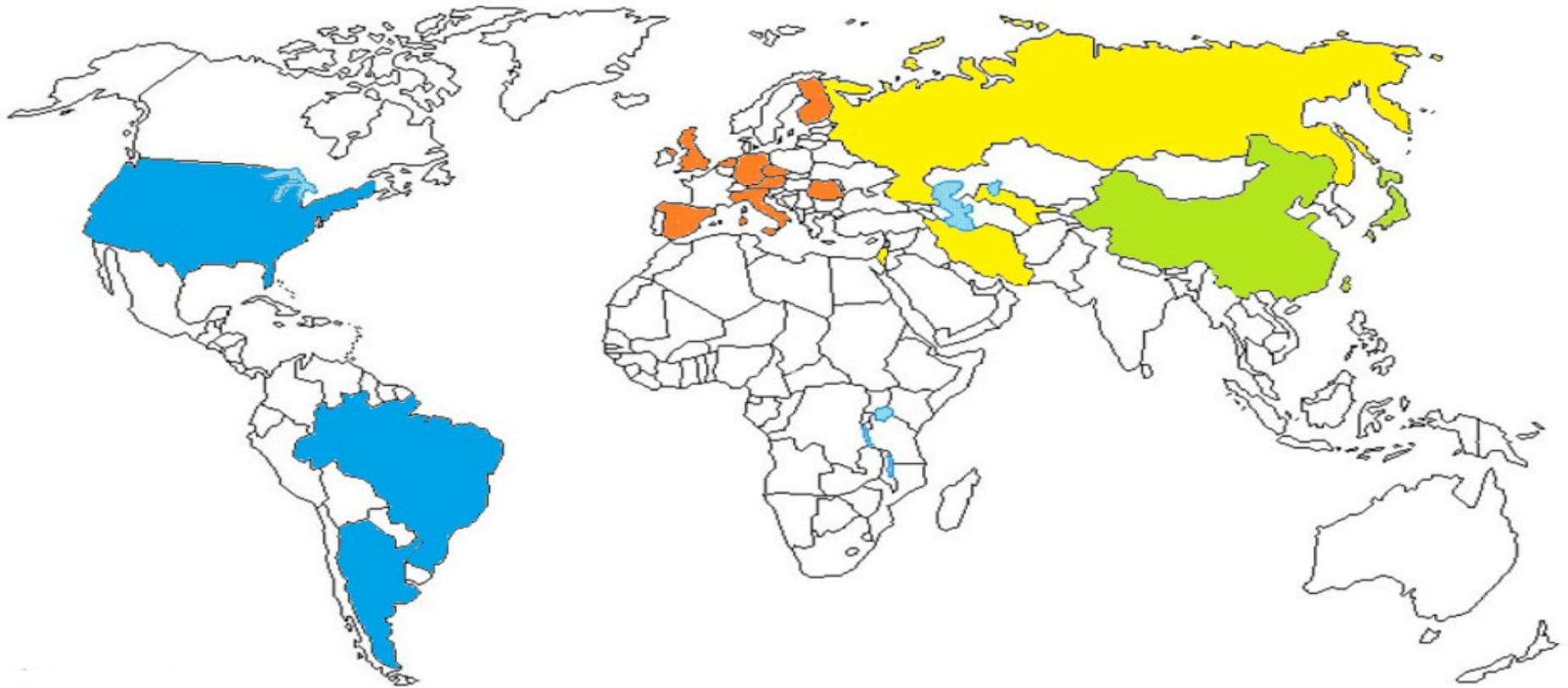
principi e  
razionale  
della BNCT

la  
nazionale  
italiana

pr  
fun  
na  
BNCT a  
Pavia



# Paesi impiegati in attività di ricerca in BNCT



# Trial clinici di BNCT, 1994-oggi



## ★ Trial clinici conclusi:

- Massachusetts Institute of Technology (MIT), phase I clinical trial NCT intracranial disease
- Brookhaven National Laboratory, phase I/II NCT glioblastoma (GBM)
- LVR-15 nuclear reactor, Řež, Czech Republic, phase I NCT GBM
- Studsvik BNCT facility, Nyköping, Sweden, phase II NCT GBM
- BNCT facility at High Flux Reactor (HFR), Petten, the Netherlands, phase I BNCT GBM
- LENA research reactor, Pavia, Italy, liver metastases patients treated inside the TAOrMINA project

## ◆ Trial clinici in corso:

- RA-6 reactor, Bariloche, Argentina, phase I/II BNCT melanoma clinical trials
- Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) and Japanes Research Reactor 4 (JRR-4), Japan, clinical results in head and neck malignancies and glioma malignancies
- FiR 1 BNCT facility, Espoo, Finland, phase I BNCT trial for malignant glioma & phase I/II BNCT trial for locally recurred head-and-neck cancer
- Tsing Hua Open-pool Reactor (THOR), National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, phase I/II BNCT trial for locally recurrent head-and-neck cancer

# BNCT "made" in Italy

Università di **TORINO**,  
dip. di Chimica I.F.M. e  
C.I.M.: nuovi veicolanti a  
base di carborani

INFN di **TORINO**,  
nuove sorgenti  
accelerator-based

Università di **PAVIA**, dip. di  
Fisica e dip. di Chirurgia  
Sperimentale:

- progetto TAOOrMINA (BNCT  
extracorporea di fegato affetto  
da metastasi da  
adenocarcinoma del colon)
- progetto WIDEST1 (BNCT per  
tumori diffusi nel pomone)
- progetto FIRB (BNCT per  
osteosarcoma)
- misura concentrazione 10B  
con NMR

C.N.R., **PISA**: micro 18F-  
FET PET/CT su modelli  
animali di glioma, nuovi  
TPS

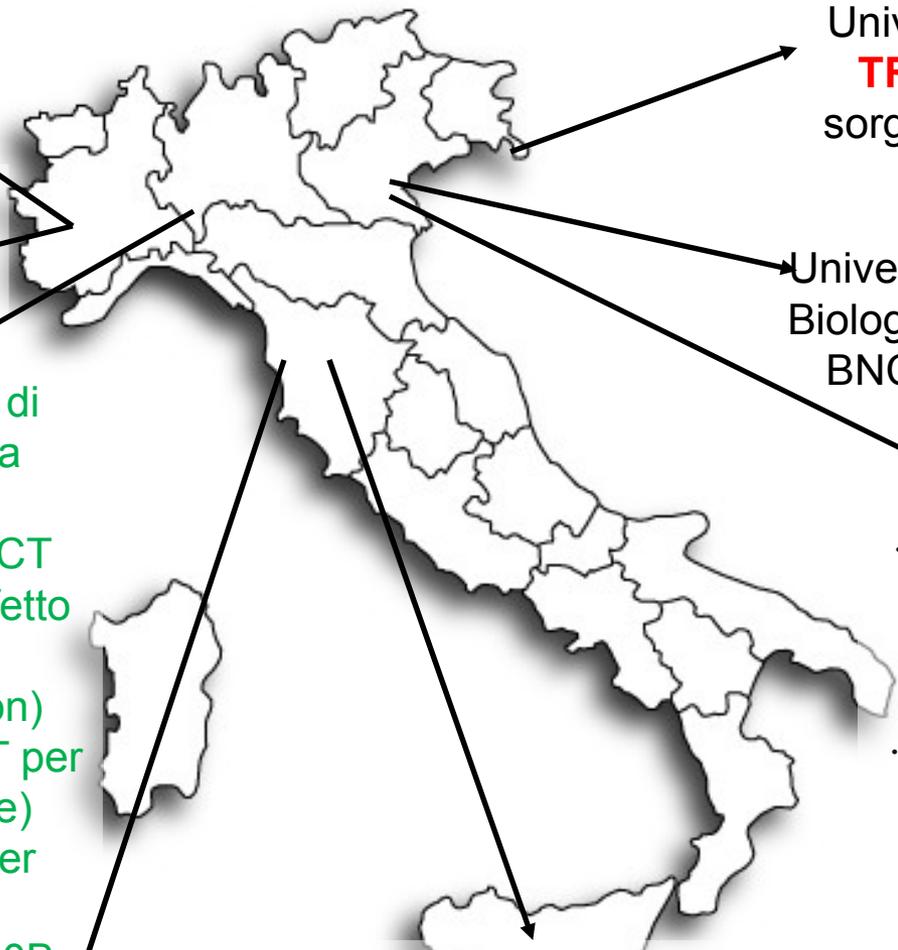
Università di **FIRENZE**,  
dip. di Chimica: nuovi  
veicolanti a base di  
liposomi

Università e INFN di  
**TRIESTE**, nuove  
sorgenti accelerator-  
based

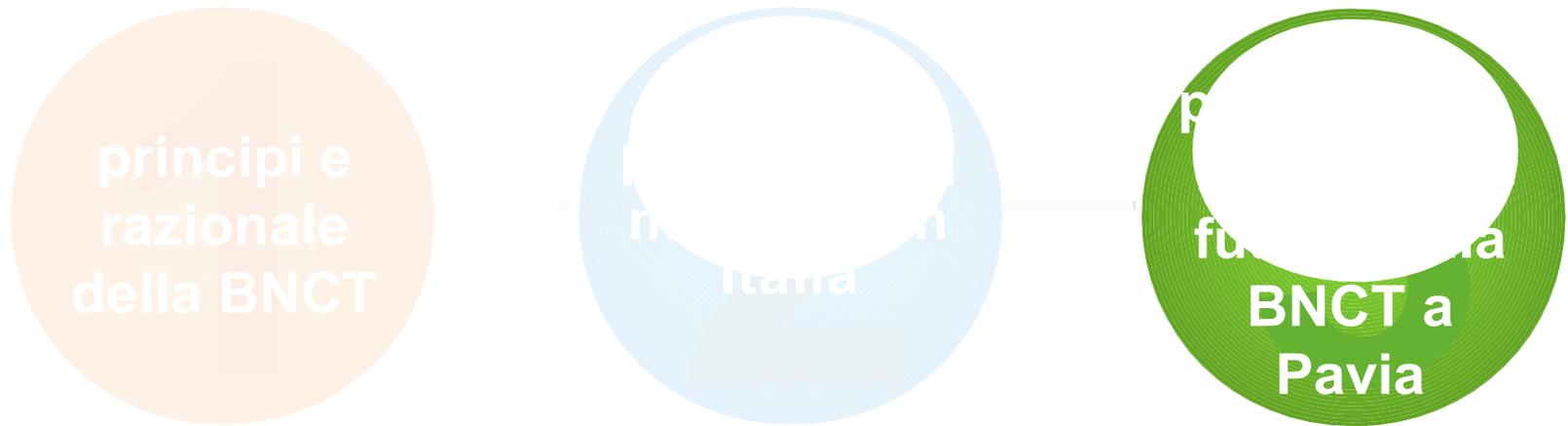
Università di **PADOVA**, dip. di  
Biologia: efficacia trattamento  
BNCT-PDT per melanomi

**INFN-LNL**:

- progetto WIDEST1 per  
lo sviluppo di  
microdosimetri dedicati  
per BNCT
- progetto MUNES per lo  
sviluppo di un  
acceleratore per BNCT



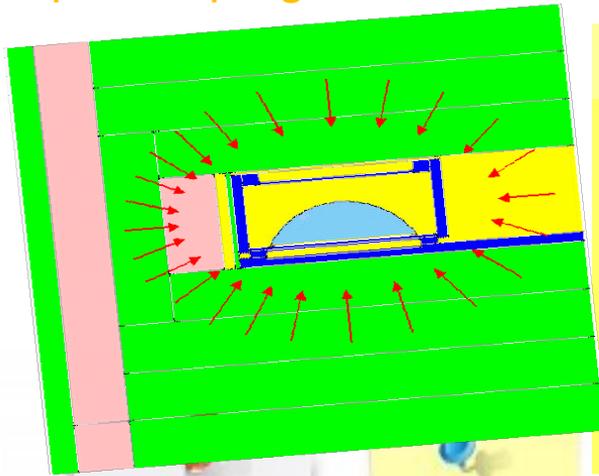
# Indice



# Passato della BNCT a Pavia

anni  
'80

- Trattamento Avanzato d'Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto: progetto TAOOrMINA



- METASTASI EPATICHE DA ADENOCARCINOMA DEL COLON (scarsa prognosi) => progetto TAOOrMINA : BNCT sul fegato espiantato, previa somministrazione di 10B

- 1) somministrazione della soluzione BPA-fruttosio nel fegato tramite il flusso ematico
- 2) concentrazione 10B misurata in biopsie
- 3) calcolo del piano di trattamento



# Passato della BNCT a Pavia

anni  
'80

- Trattamento **Avanzato d'Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto**: progetto TAOOrMINA



- 5) Raffreddamento e lavaggio
- 6) Trasporto presso il reattore nucleare



- 7) IRRAGGIAMENTO
- 8) Ritorno alla sala chirurgica
- 9) Re-impianto del fegato irraggiato

# Passato della BNCT a Pavia

- Trattamento Avanzato d'Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto: progetto TAO rMINA

... Due pazienti terminali, affetti da metastasi al fegato, sono stati trattati secondo il "metodo TAO rMINA" presso l'Università di Pavia e il Policlinico S.Matteo.

...

Dic.  
2001

Come riportato dal primo chirurgo, professor A.Zonta <<Il primo paziente era maschio, 48 anni, presentava 14 metastasi sincrone di un carcinoma del colon operato 7 mesi prima. La funzione epatica residua espressa come capacità di escrezione del galattosio (GEC) era pari a 63% (valore normale > 70%). L'intervento è stato eseguito nel dicembre 2001 ...

Lug.  
2003

Il secondo paziente era maschio, 39, con 11 metastasi sincrone bilobarie da un precedente carcinoma del retto rimosso chirurgicamente 9 mesi prima. Il paziente soffriva inoltre per una cardiomiopatia dilatativa con un volume di stroke del 40% (n.v. > 50%): la funzione cardiaca si era ulteriormente deteriorata per il regime chemioterapico seguito in precedenza, la GEC era del 58% ...

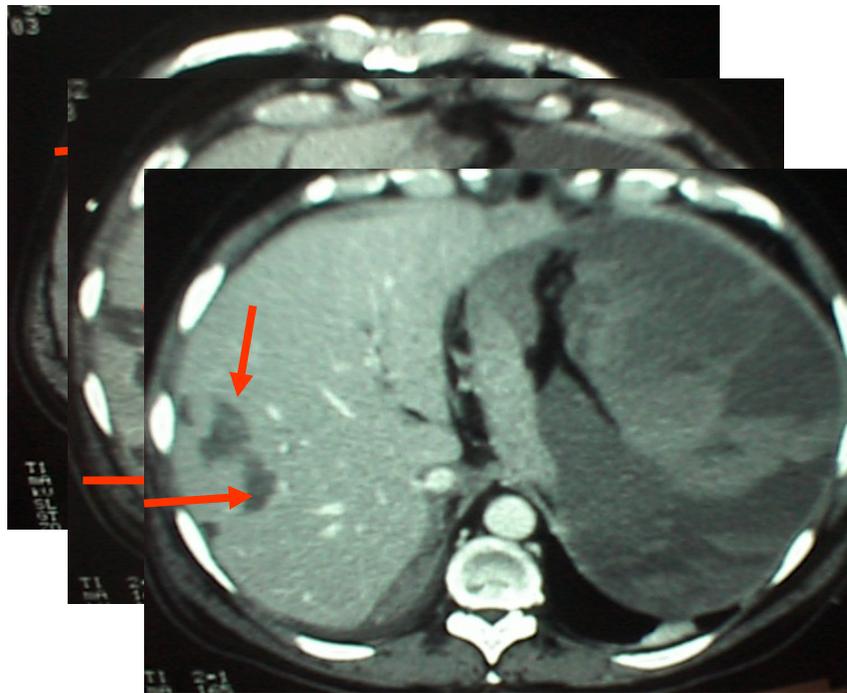
# Passato della BNCT a Pavia

- Trattamento Avanzato d'Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto: progetto TAO rMINA

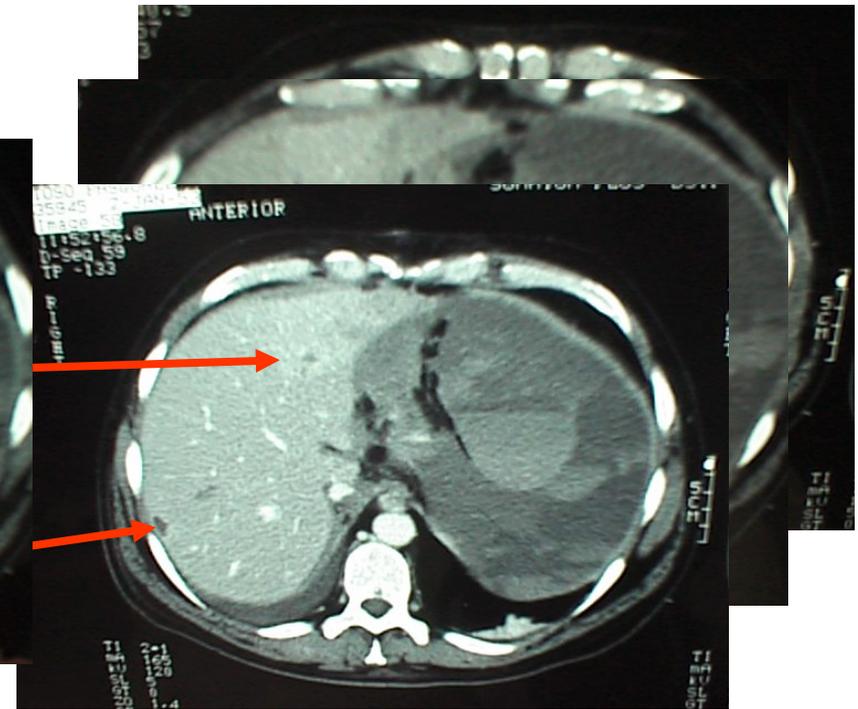
... La risposta all'intervento nei due pazienti è stata molto diversa... Il secondo paziente, per via di una complicazione vascolare... è stato rioperato nel 31° giorno post-operatorio (p.o.), ma un'improvviso fallimento cardiaco ne ha determinato la morte il 33° giorno p.o.

Nel primo paziente, tutte le anomalie e le alterazioni biochimiche sono scomparse entro alcune settimane dopo l'operazione e il paziente è stato dimesso al 40° giorno p.o. Il controllo della GEC postoperatoria dava un valore del 73%, con un miglioramento di 10 punti percentuali...

In entrambi i pazienti, a circa 10 giorni dall'operazione, le TAC evidenziavano un massiccio stadio di necrosi in corrispondenza delle sedi delle metastasi mentre il resto del fegato era in condizioni normali. In seguito le necrosi sono state sostituite da tessuto epatico normale.



primo paziente

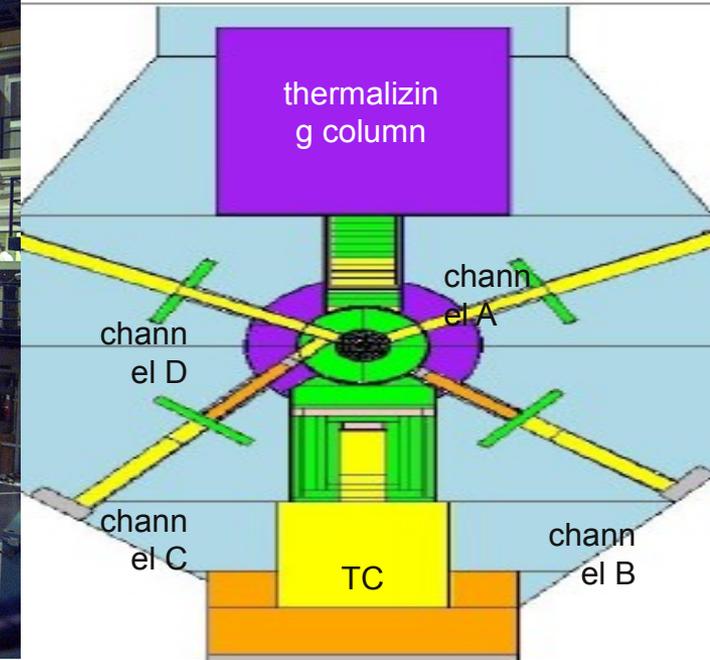
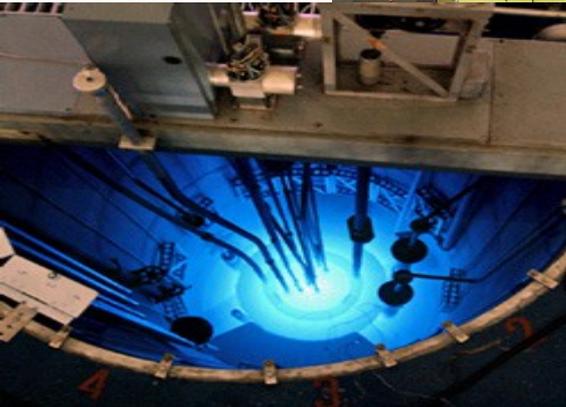
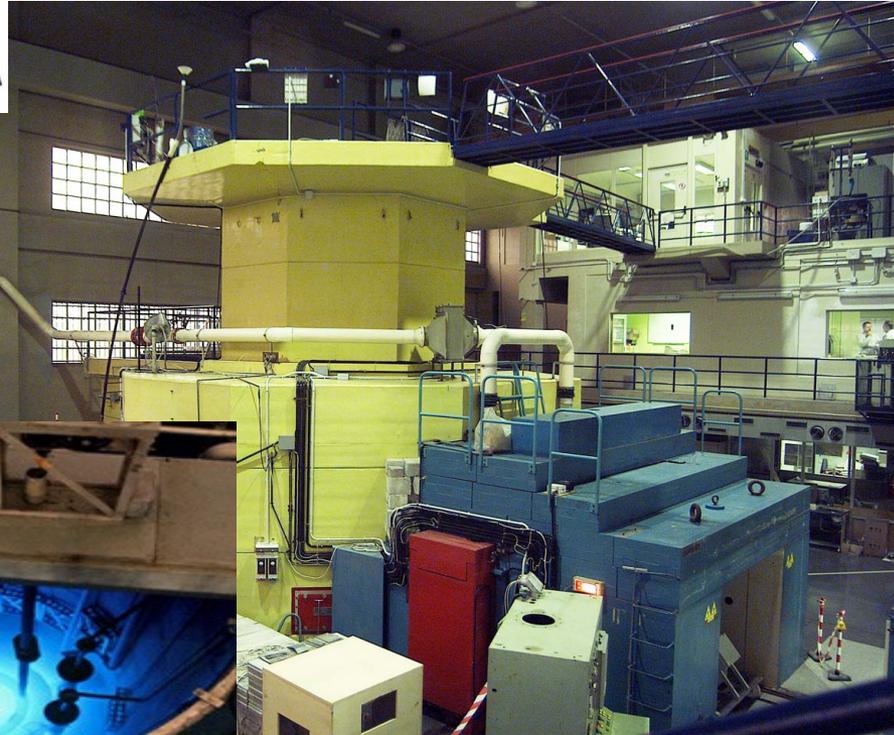


secondo paziente

Ago.  
2005

... Il primo paziente ... è sopravvissuto  
44 mesi con una buona qualità di vita; è  
deceduto a causa di una recidiva  
diffusa del tumore intestinale primario...

## 1. Thermal neutron facility @ Pavia TRIGA reactor



- Reattore termico open-pool; acqua leggera come moderatore e refrigerante

- Prima criticità: 15 novembre 1965
- Massima potenza a regime stazionario: 250 kW

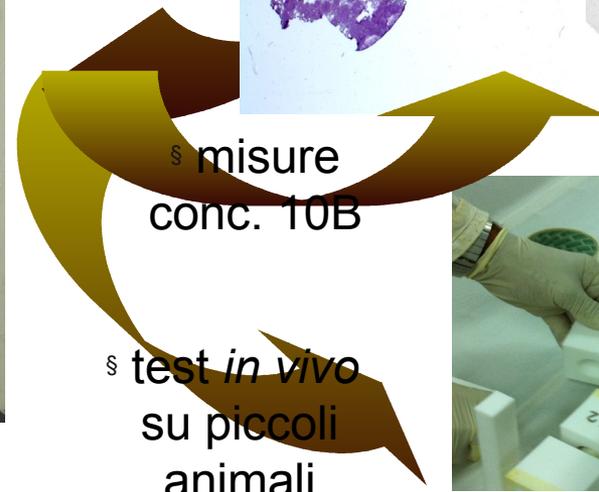
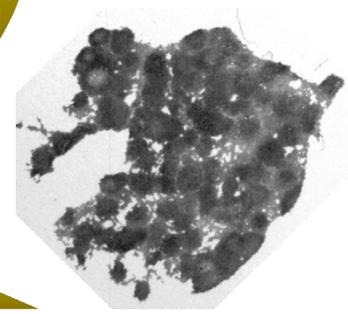
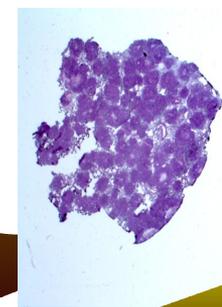
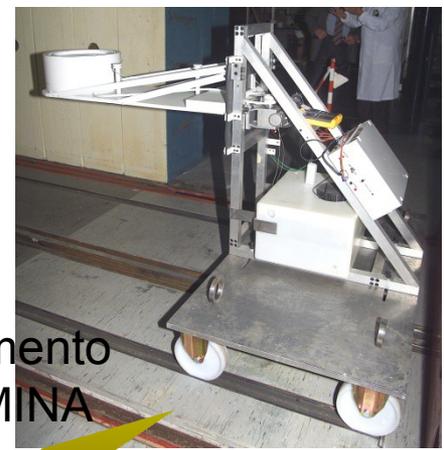
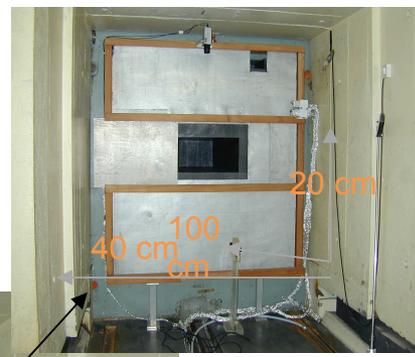
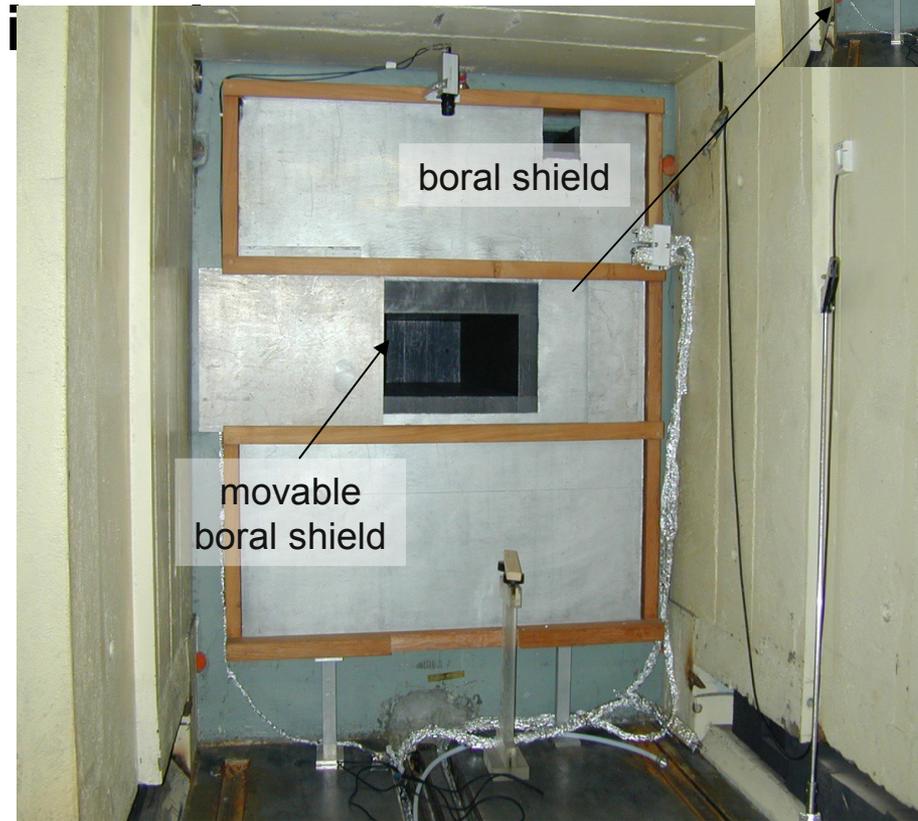
Irraggiamenti in-core  
( $10^{12} - 10^{13} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ):

- canale centrale
- canale rabbit

# Presente della BNCT a Pavia: l'eredità del progetto TAOrM

## 1. Thermal neutron facility @ reattore TRIGA di Pavia

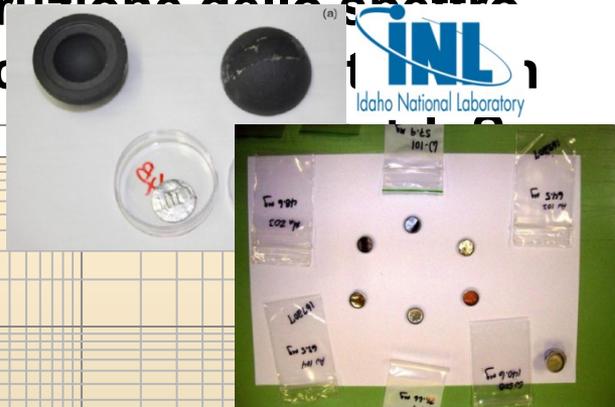
La camera di



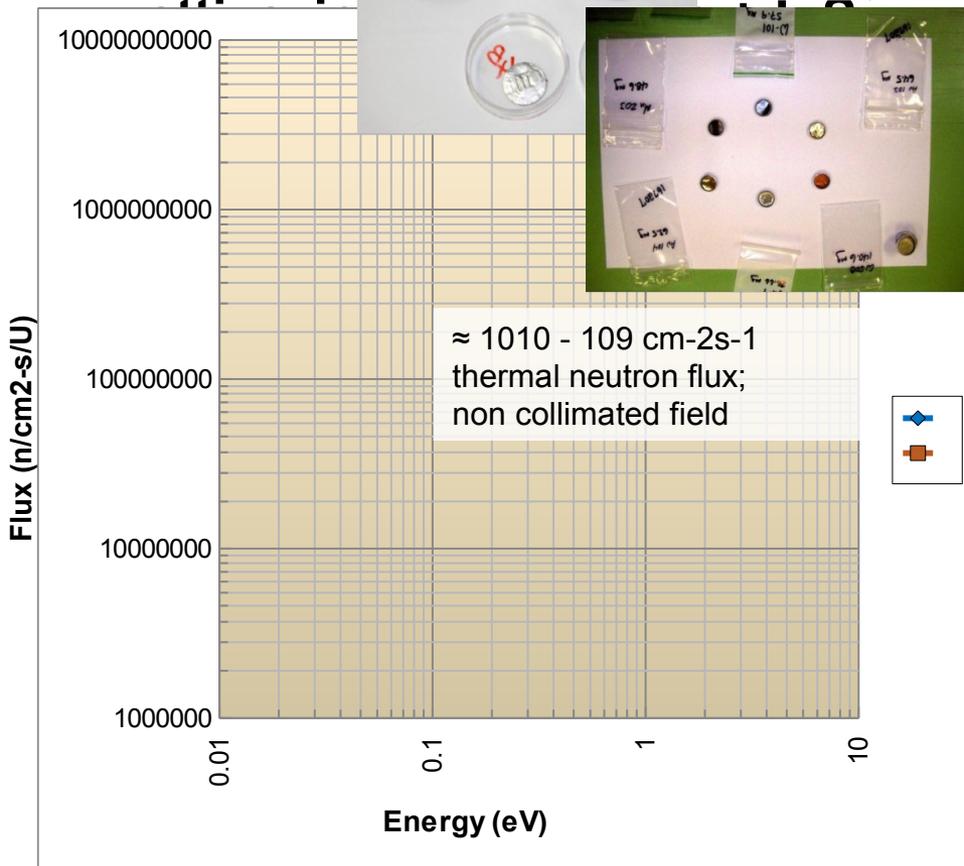
# Presente della BNCT a Pavia

## 1. Caratterizzazione della facility termica di Pavia

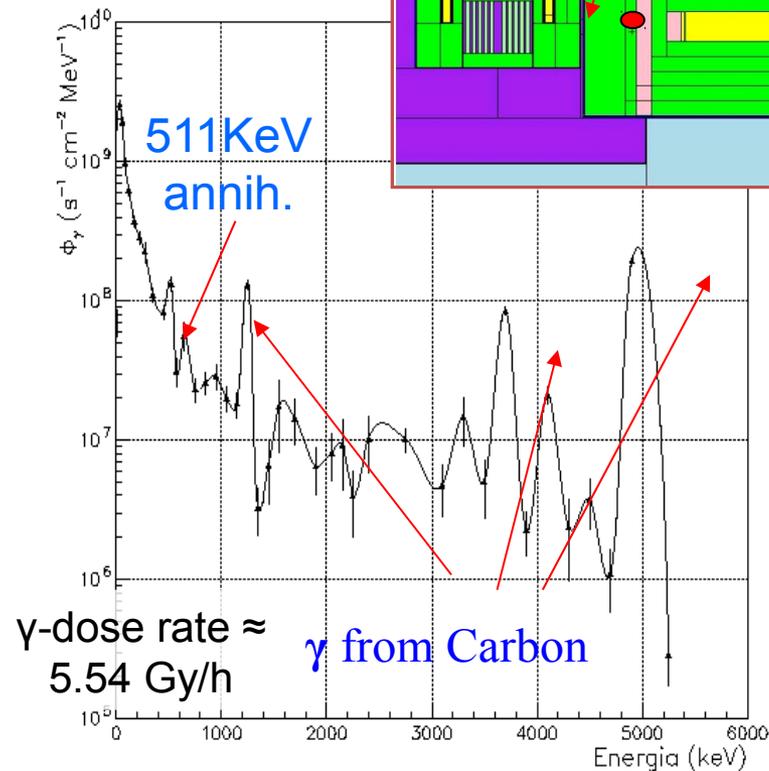
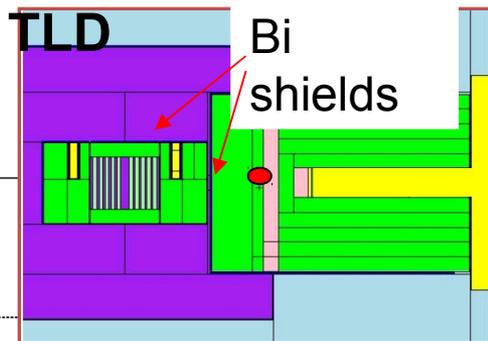
- Ricostruzione dello spettro  
neutronico



≈ 10<sup>10</sup> - 10<sup>9</sup> cm<sup>-2</sup>s<sup>-1</sup>  
thermal neutron flux;  
non collimated field

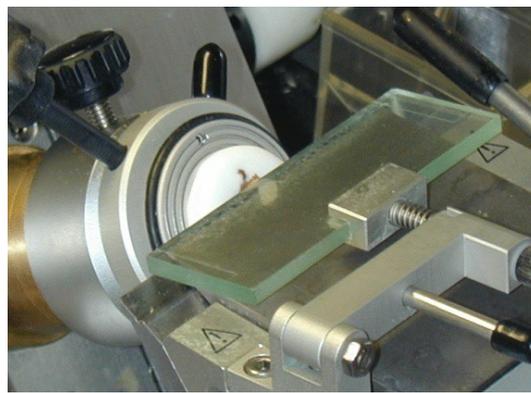


- Spettro  $\gamma$  in aria: calcoli M.C.  
E misure con TLD



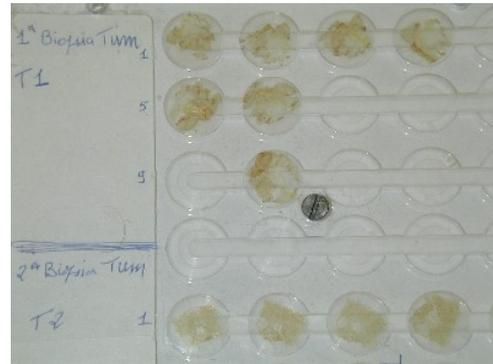
## 2. Tecniche di misura del 10B a Pavia

- Campione bioptico (da paziente, modello animale, ...)
- Taglio criostatico del campione (10-60  $\mu\text{m}$ )



$\alpha$ -spettrometria

auto-radiografia neutronica  
(qualitativa & imaging)



sezioni di tessuto depositate su dischetti di mylar



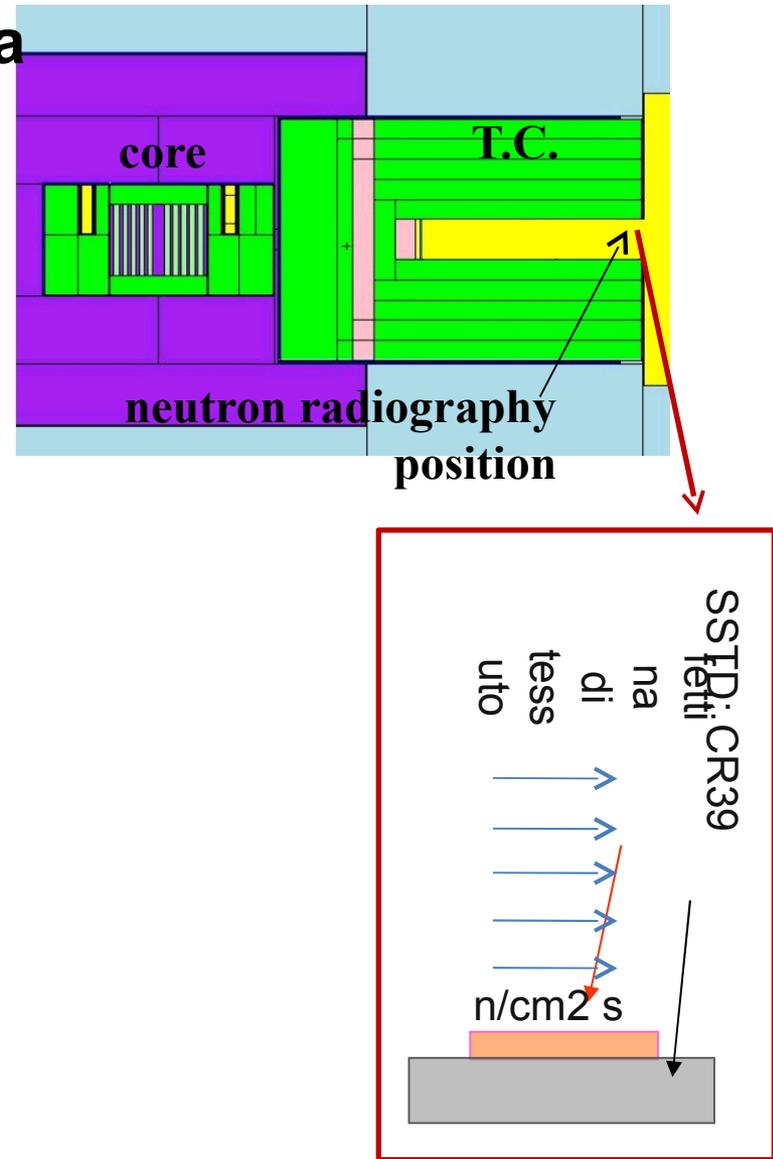
rappresentazione schematica di un campione per auto-radiografia

## 2. Auto-radiografia neutronica

- Solid State Track Detector (SSTD): CR39
- The thermal neutron flux in the irradiation position is  $2 \cdot 10^9$  n/cm<sup>2</sup> s; 10B concentration between 1 and 100 ppm can be pointed out with irradiation time around 30 minutes; with longer irradiation time 10B distribution maps can be obtained

NaOH etching procedure: concentration, temperature and time = parameters that optimize the boron imaging (quantitative vs qualitative)

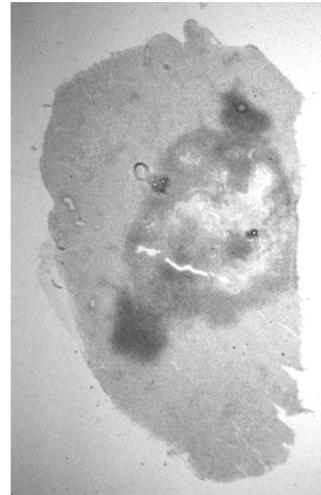
The images are acquired by a Leica stereomicroscope and then analysed



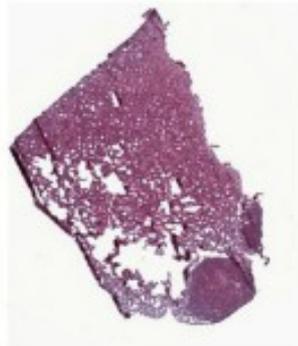
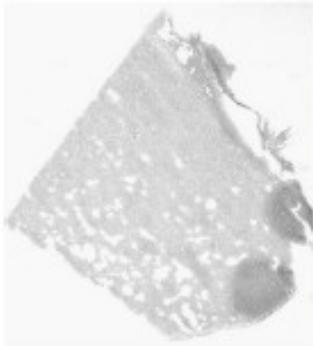
# Presente della BNCT a Pavia

## 2. Auto-radiografia neutronica Qualitativa

a

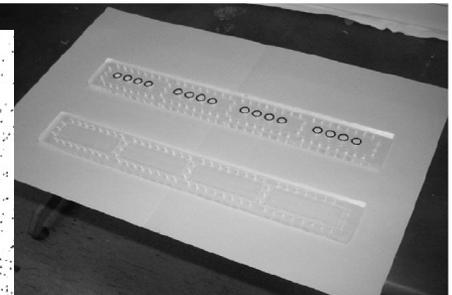
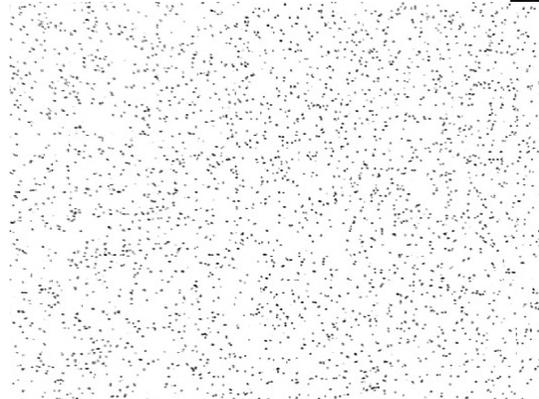


Metastasi epatiche umane + BPA-f (A.Zonta – Pv)

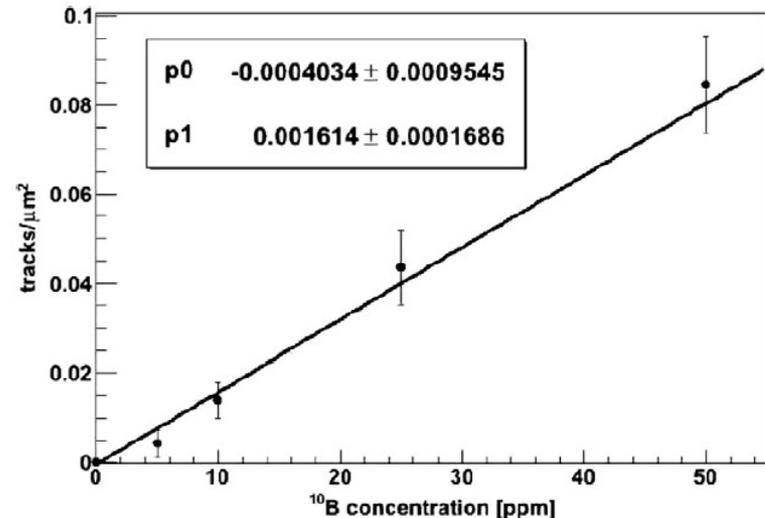


Metastasi polmonari murine + BPA-f (C.Ferrari – Pv)

## Quantitativa



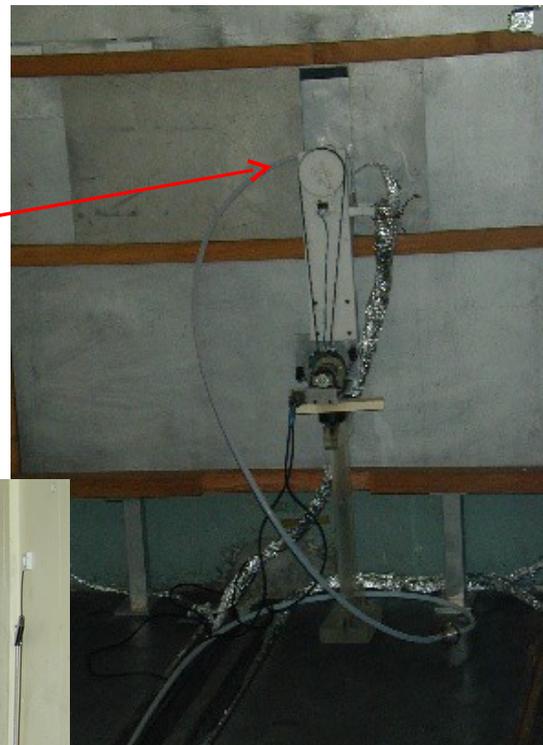
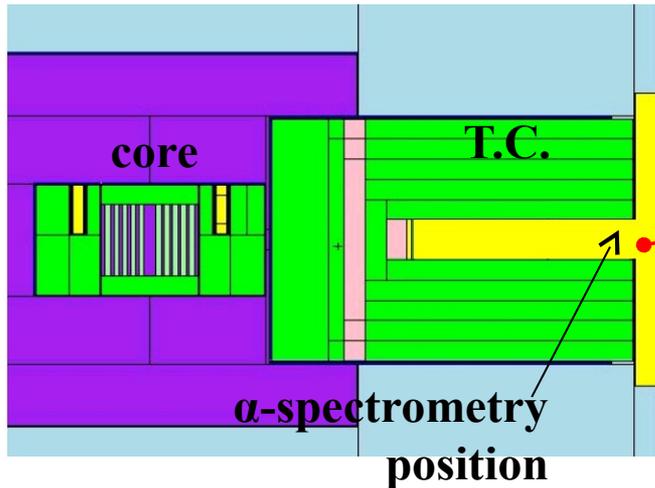
Campione LIQUIDO, 50 ppm  $^{10}\text{B}$ , fluenza  $\sim 5 \cdot 10^{10} \text{ cm}^{-2}$



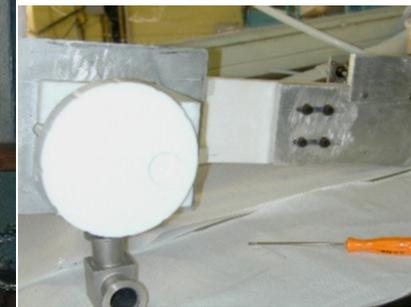
... supporto all' $\alpha$ -spettrometria

# Presente della BNCT a Pavia: l'eredità del progetto TAOrM

2.  $\alpha$ -spettrometria: tecnica non distruttiva, sotto vuoto, fettine solide da  $60\ \mu\text{m}$  su supporto di mylar



portacampioni  
in teflon (12  
posizioni)



supporto  
rotante con  
controllo  
remoto

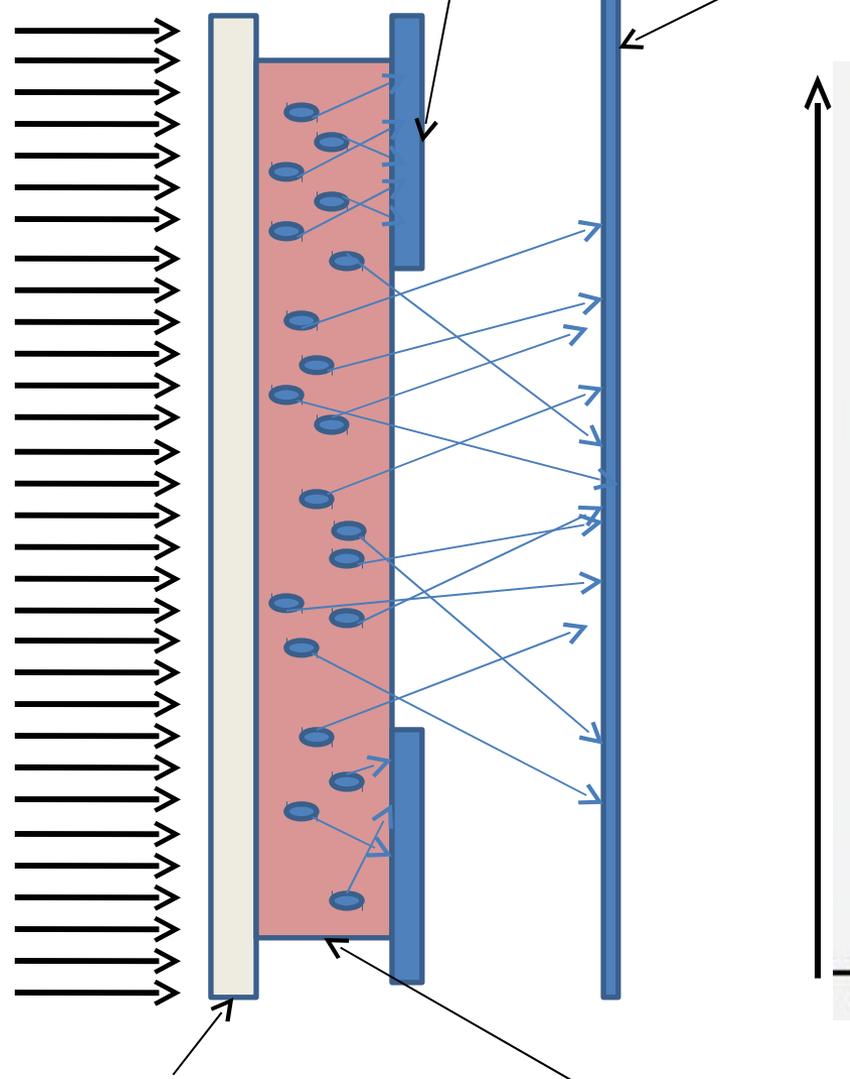


# Presente della BNCT a Pavia: l'eredità del progetto TAOrM

thermal neutron flux  
 $2 \cdot 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$

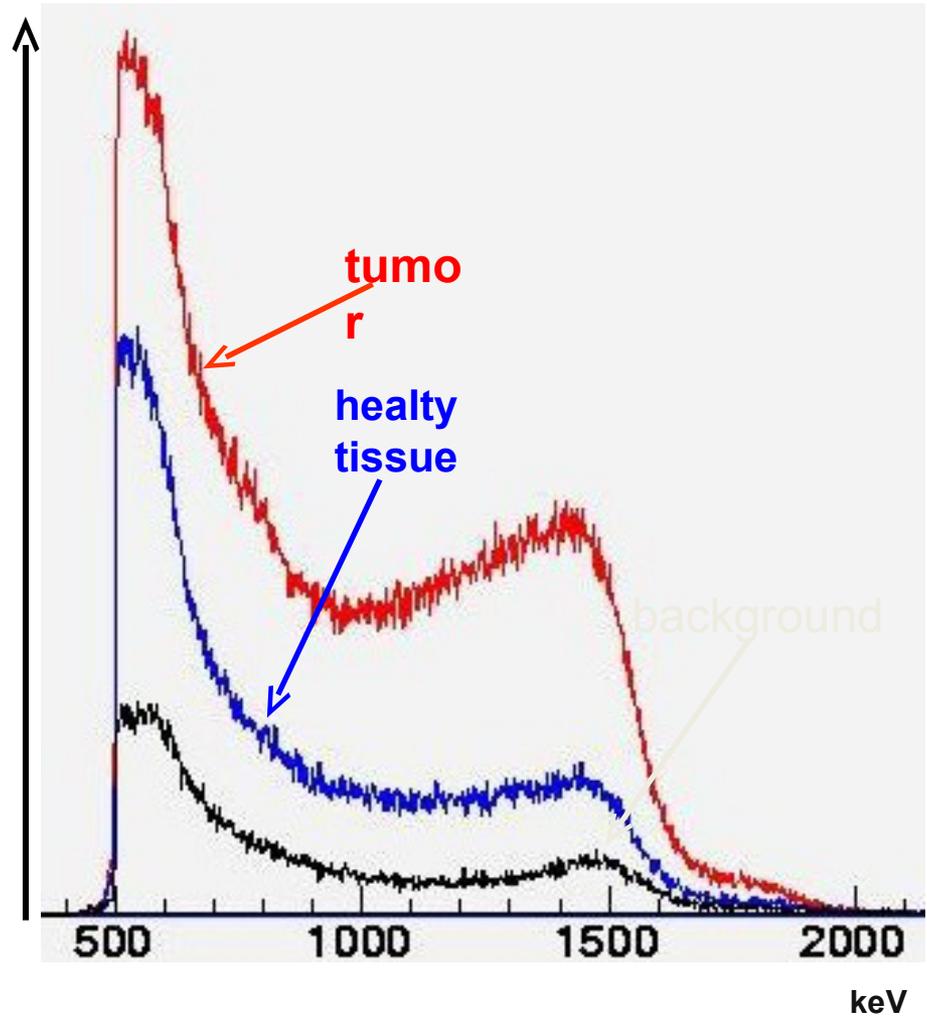
collimator

Si detector



mylar support

tissue sample with 10B



tumor

healy tissue

background

keV

# Presente della BNCT a Pavia: l'eredità del progetto TAOrM

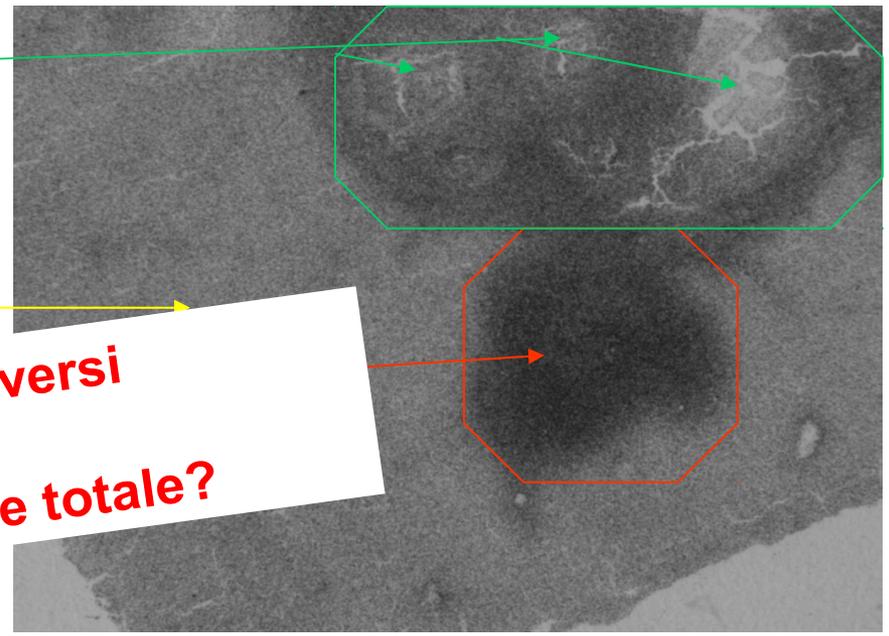
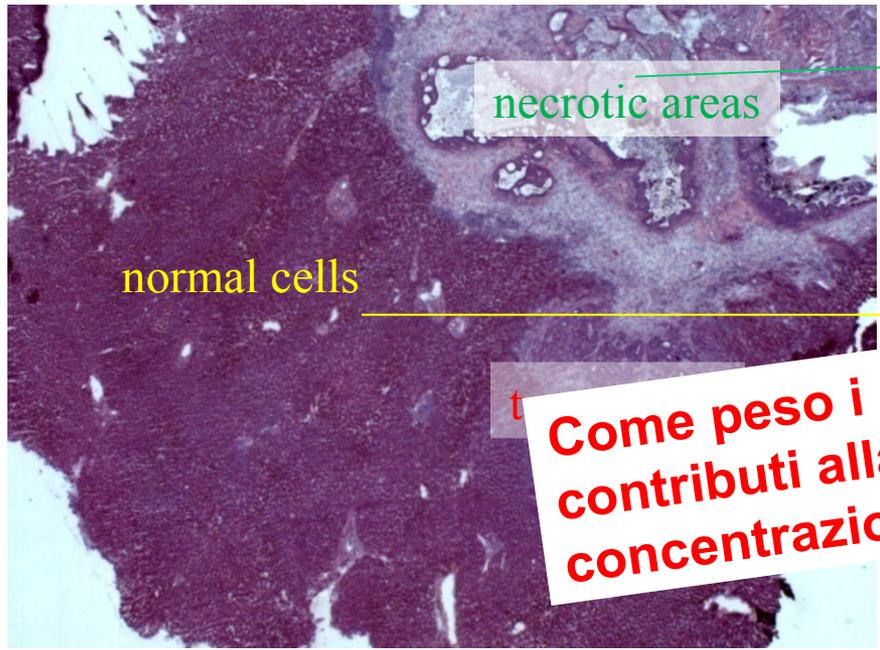
## IL CASO DEL CAMPIONE MISTO

All'interno di questo campione di metastasi epatiche umane si può notare come all'interno di un'area di pochi mm<sup>2</sup> si trovino: cellule tumorali, cellule normali, centri necrotici, ...

... L'auto-radiografia neutronica mostra quanto la concentrazione di <sup>10</sup>B vari all'interno dello stesso campione, dipendendo dal tipo di tessuto...

immagine istologica

immagine neutronigrafica



**Come peso i diversi contributi alla concentrazione totale?**



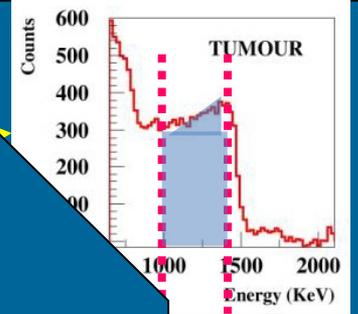
140  
120

$C_H$

$C_T$

$C_{T+H}$

healthy  
sample



TUMOUR  
AREA

HEALTHY  
TISSUE  
AREA

Le aree AT e AH vengono usate come “fattori di peso” per estrapolare la concentrazione nel solo tumore

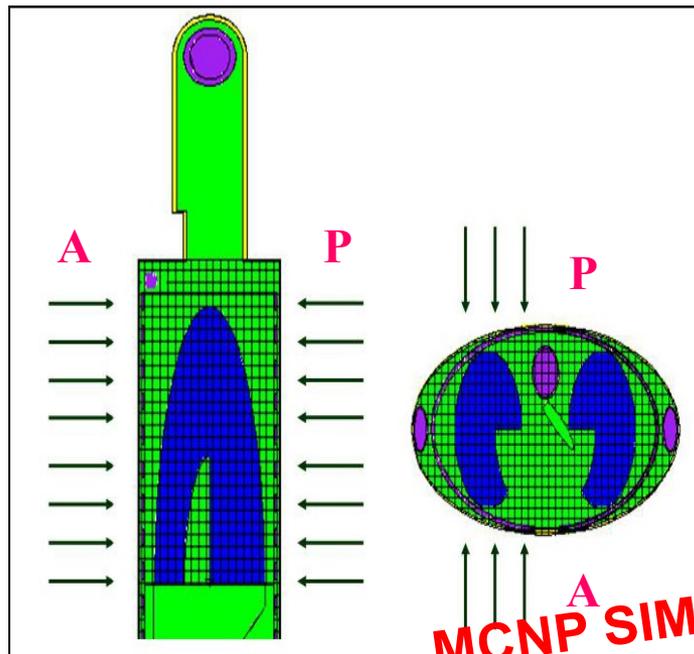
$$C_T = C_H \frac{A_H}{A_T} \left[ \frac{C_{T+H}}{C_H} \right]$$

# Presente della BNCT a Pavia

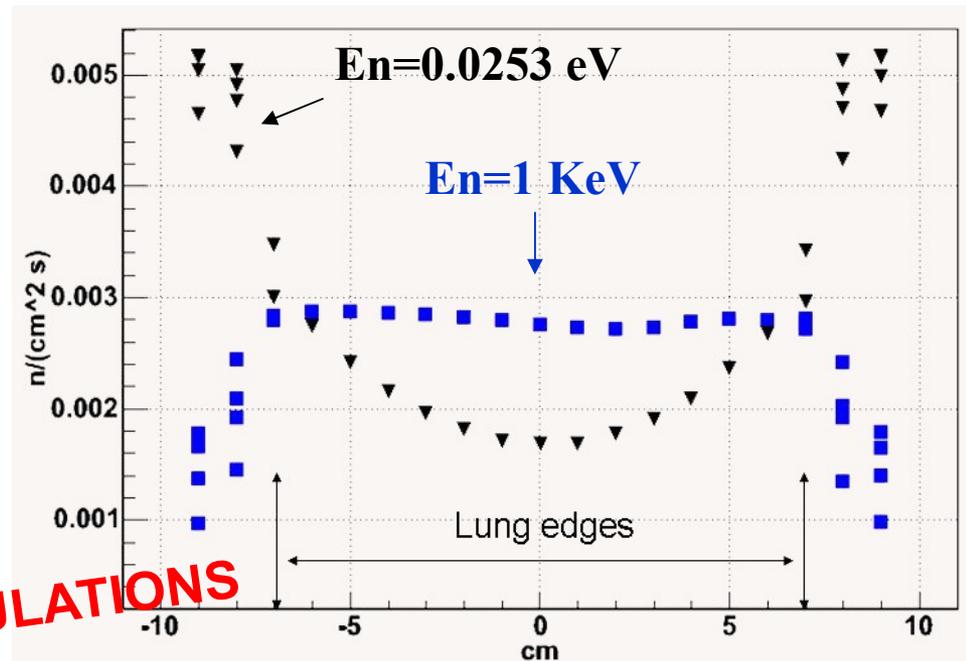
- Progetto WIDEST/WIDEST1

Fattibilità del trattamento BNCT *in situ* per tumori diffusi del polmone; sviluppo del modello animale e test *in vivo* su piccoli animali

La bassa densità del tessuto polmonare *in situ* (ca. 0.3 g/cm<sup>3</sup>), permette la creazione di una distribuzione uniforme di flusso termico nell'intero organo, usando fasci esterni collimati epitermici.



MCNP SIMULATIONS



# Presente della BNCT a Pavia

## Progetto WIDEST I/WIDEST I 1

2005

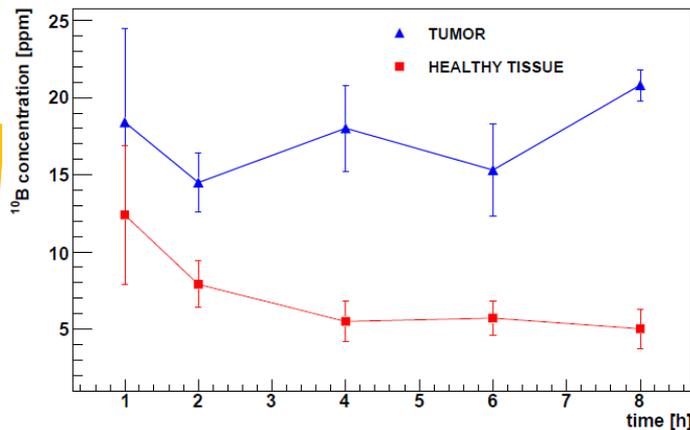
2012

Fattibilità del trattamento BNCT *in situ* per tumori diffusi del polmone; sviluppo del modello animale e test *in vivo* su piccoli animali



Modello animale:

- ratto singenico BD-IX (200-350g)
- linea cellulare primaria: DHD/K12/TRb (adenocarcinoma del colon)
- protocollo per l'induzione delle metastasi: iniezione in vena cava di  $20 \cdot 10^6$  DHD
- comparsa del tumore: 10-12 gg post-inoculo
- veicolante del boro e somministrazione: 10BPA-f, iniezione intraperitoneale a 300  $\mu$ g/kg



tessuto	fegato	rene	muscolo	intestino
<b>ppm 10B</b>	13.2 $\pm$ 2.6	8.1 $\pm$ 1.6	10.4 $\pm$ 2.1	9.7 $\pm$ 1.9
<b>cervello</b>	<b>cuore</b>	<b>milza</b>	<b>midollo spinale</b>	<b>cute</b>
4.2 $\pm$ 0.8	5.7 $\pm$ 1.1	7.6 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.6

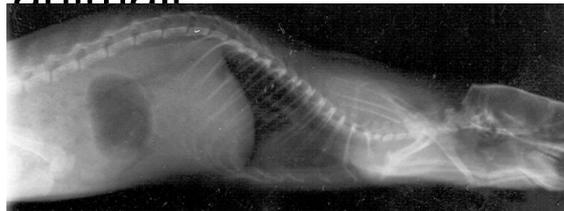
# Presente della BNCT a Pavia

## Progetto WIDEST I/WIDEST 1

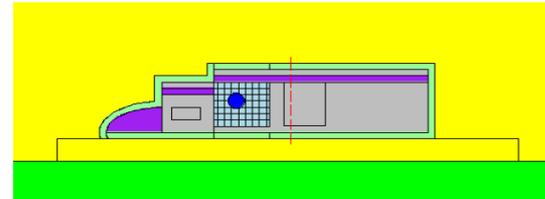
2005

2012

Fattibilità del trattamento BNCT *in situ* per tumori diffusi del polmone; sviluppo del modello animale e test *in vivo* su piccoli animali

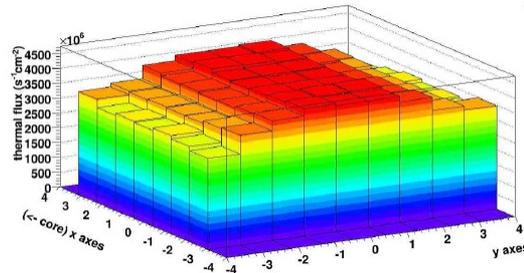
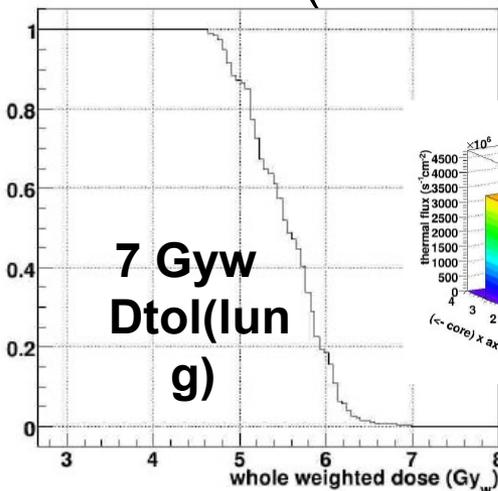
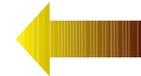


MCNP



schermatura:  
95%  $^6\text{Li}$   
 $\text{Li}_2\text{CO}_3$

T.P., piano di trattamento (tempi, dosi, ...): fattori di peso delle componenti di radiazione (RBE/CBE), Dtol, ppm 10B, ...



tissue	D ( $Gy_w$ )	tissue	D ( $Gy_w$ )
metastases	18.8 - 27.0	spine cord	1.4 - 2.3
lung	4.7 - 7.0	(in-shield)	1.7 - 3.25
heart	6.1	spine cord	4.7
brain	1.37 - 1.45	(out-shield)	
esophagus	2.2 - 3.1	skin	1.4 - 2.7
intestine	3.4 - 1.8	(in-shield)	1.4 - 1.9
kidney	2.9	skin (out-shield)	5.2 - 5.5

# Presente della BNCT a Pavia: work in progress

2005  
-  
2012

## Progetto WIDEST I/WIDEST 1

Fattibilità del trattamento BNCT *in situ* per tumori diffusi del polmone; sviluppo del modello animale e test *in vivo* su piccoli animali



Maggio-Giugno 2012, test tossicità irraggiamento neutronico (~ 15

tempo sacrificio: effetti precoci VS tardivi	parametri macroscopici	parametri microscopici
48 h p.i., 7 gg p.i., morte naturale	consumo cibo&H2O, peso corporeo, volume urine/die, temperatura	esame emocromocitometrico, analisi istologica

# Presente della BNCT a Pavia: work in progress

2009

- Collaborazione con Dipartimento di Chimica IFM e Centro di Imaging Molecolare (MIC), Università di Torino

CHEMISTRY  
A EUROPEAN JOURNAL

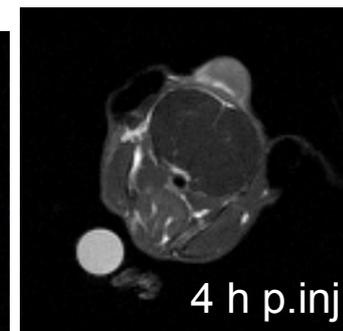
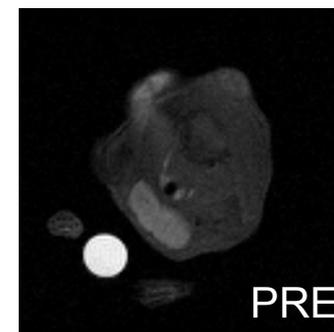
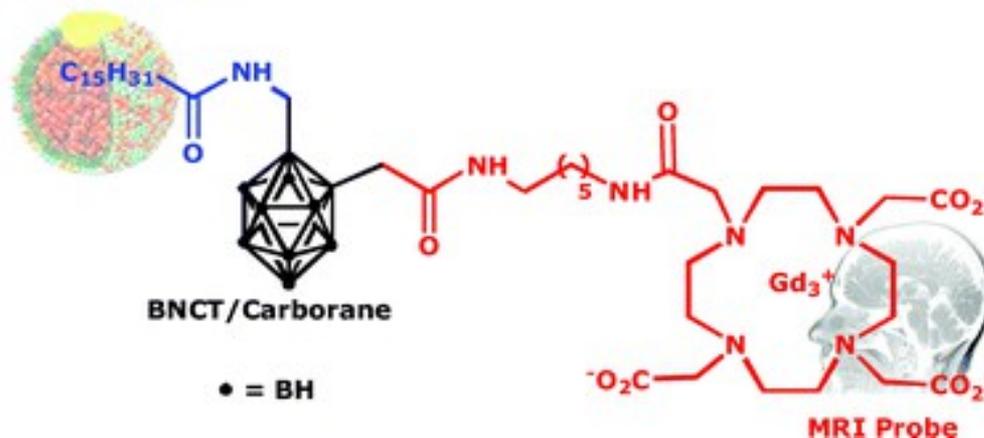
**FULL PAPER**

DOI: 10.1002/chem.201003741

## MRI-Guided Neutron Capture Therapy by Use of a Dual Gadolinium/Boron Agent Targeted at Tumour Cells through Upregulated Low-Density Lipoprotein Transporters

Simonetta Geninatti-Crich,<sup>[a]</sup> Diego Alberti,<sup>[a]</sup> Ibolya Szabo,<sup>[a]</sup> Annamaria Deagostino,<sup>[b]</sup> Antonio Toppino,<sup>[b]</sup> Alessandro Barge,<sup>[c]</sup> Francesca Ballarini,<sup>[d, e]</sup> Silva Bortolussi,<sup>[d, e]</sup> Piero Bruschi,<sup>[d]</sup> Nicoletta Protti,<sup>[d, e]</sup> Sabrina Stella,<sup>[d, e]</sup> Saverio Altieri,<sup>[d, e]</sup> Paolo Venturello,<sup>[b]</sup> and Silvio Aime\*<sup>[a]</sup>

Biological vector



10B ppm:  
tumore  $30.8 \pm 5$  ug/g  
muscolo 7.7 ug/g  
cervello 0.71 ug/g

# Presente della BNCT a Pavia

2009

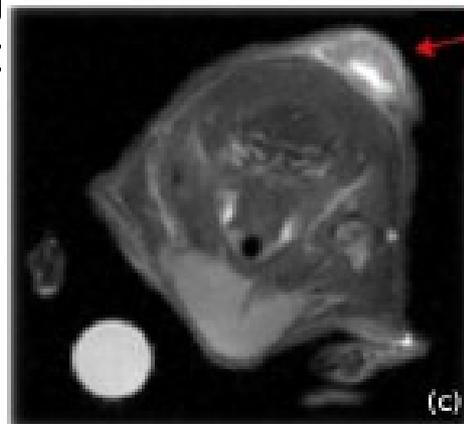
- Collaborazione con Dipartimento di Chimica IFM e Centro di Imaging Molecolare (MIC), Università di

Torino

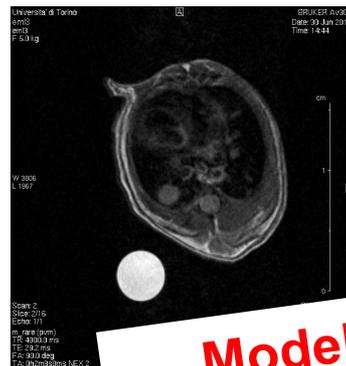
- B16F10 melanoma bearing C57BL/6 mice

- 20 g b.w. C57BL/6 female mice
- 106 B16F10 cells subcutaneously injected at the bottom of the neck

- after 7 days, 20-40 mm<sup>3</sup>
- intra venous injection of a bolus of Gd/B/L-LDL, at a dose of 1 mmol kg<sup>-1</sup> as expressed in terms of 10B content



- Lung adenocarcinoma in EML4-ALK transgenic mice



**Modello a maggiore riproducibilità: metastasi polmonari da tumore primario della mammella**

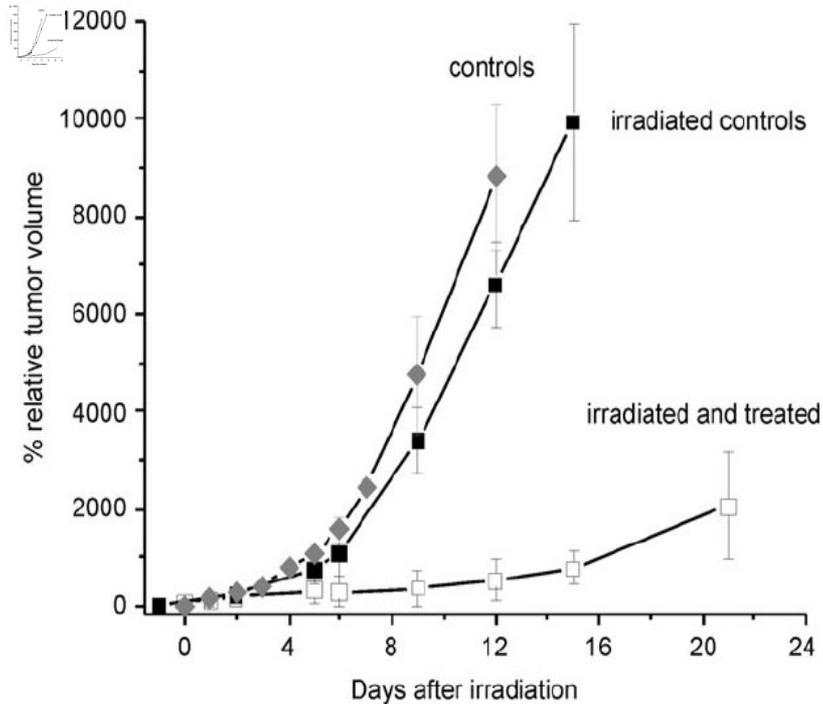
- the fusion of the lungs are
- the fusion of the lungs are
- the fusion of the lungs are

- the fusion gene EML4-ALK plays a pivotal role in the pathogenesis of NSCLC in humans

- intra venous injection of a bolus of Gd/B/L-LDL, at a dose of 1 mmol kg<sup>-1</sup> as expressed in terms of 10B content

# Presente della BNCT a Pavia

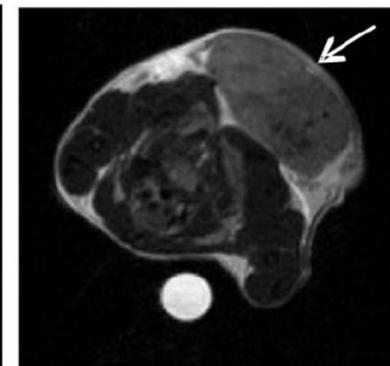
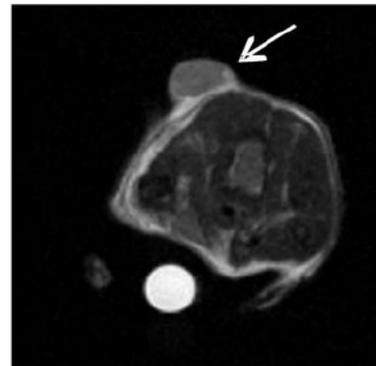
250kW, 7 min, MCNP	10B (ppm)	Dtot (Gy)	DN14 (Gy)	DB10 (Gy)	D $\gamma$ (Gy)*	D $\gamma$ / Dtot	Dtot(tumor)/ Dtot(tissue)
Tumor	30.8	11.2	0.5	8.5	2.2	19.6%	--
Intestine	0.7	3.4	0.04	$\approx 0$	3.36	$\sim 100\%$	3.4
Lung	0.7	3.4	0.16	0.04	3.2	94.1%	3.3
Liver	55	3.7	0.01	0.3	3.4	91.9%	3.0
Soft tissue	7.7	4.1	0.1	0.3	3.7	90.2%	2.7
Whole body	8.4	4.0	0.1	0.3	3.6	90%	2.8



Irradiated and treated tumor

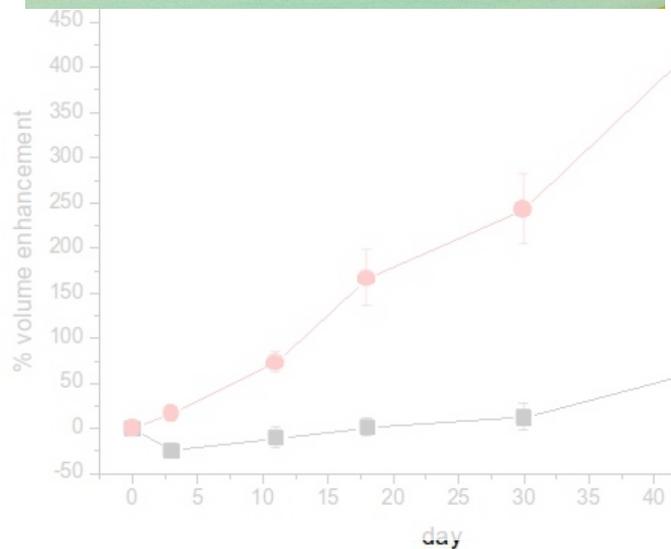
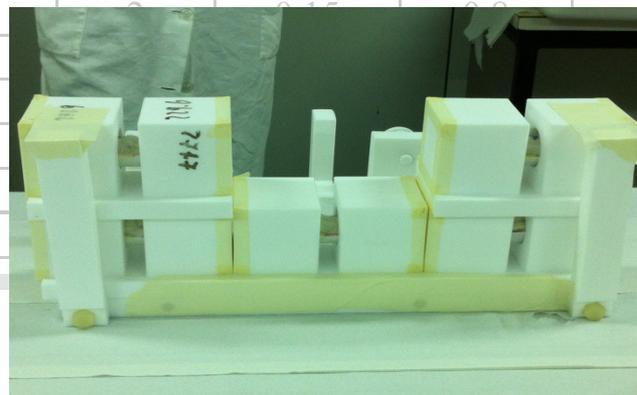


Irradiated tumor

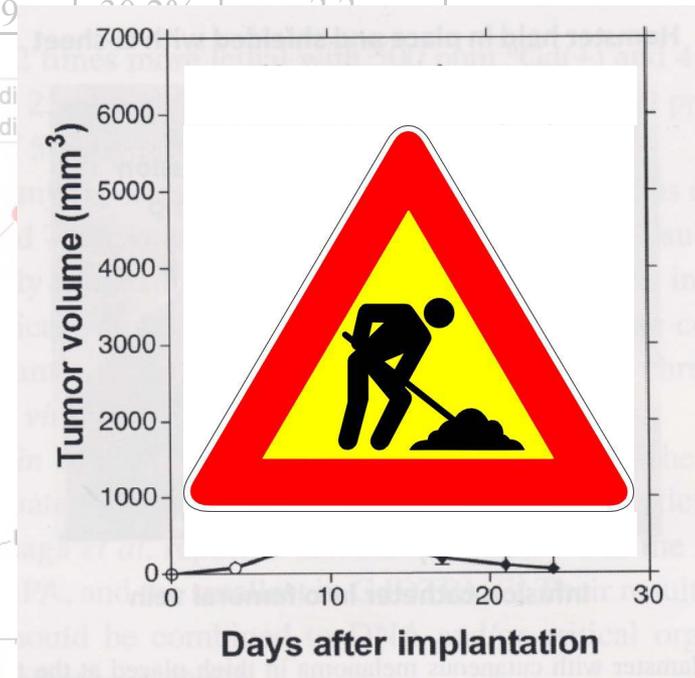


# Presente della BNCT a Pawlark in progress

250kW, 15 min, MCNP	10B (ppm)	Dtot (Gy)	DN14 (Gy)	DB10 (Gy)	Dy (Gy)*	Dy / Dtot	Dtot(tumour) /Dtot(tissue)	157Gd dose enhancement
tumor	30	8.8	0.5	6.3	1.8	0.21	--	5-5.5%
lung	7.5	4.1	0.5	1.6	1.8	45%	2.1	3-3.5%
soft tissue	7.5	2.4	0.1	0.4	1.8	0.78	3.7	2%
		2.2	0.1	0.2	1.8	0.84	4.0	1.5%



50.6%	3.4
46%	3.5
36.6%	2.7
79.1%	6.3
61.9%	2.1 - 8.4



# Presente della BNCT a Pavia

2010  
-  
2013

- Progetto “Futuro in Ricerca 2008”, dott.ssa S.Bortolussi *La terapia per cattura neutronica: una nuova prospettiva per il trattamento dell’osteosarcoma*

Scientific relevance.

*The reviewer is expected to rate the relevance of the research in the related scientific setting and innovation.*

Osteosarcoma (OS) is a highly malignant tumour, more frequent in young patients. The mean survival percentage is not higher than 60%. It would be useful to experiment a new therapeutic approach, allowing a less aggressive surgery.

Impact.

*How the research will advance the scientific knowledge, and which is the effect of the research on the concepts and methods that drive the field.*

The project opens the chapter of the Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) application to sarcomas, the first being OS. BNCT, with two high LET particles, is a valid option in the case of diffuse tumors or when the conventional radiotherapy cannot be used.

Scientific and technical value

*The degree of novelty of the results with respect to the state of the art of the field on a scale ranging from modest improvements of known results to real breakthrough capable of opening new research tracks. Clarity and verifiability of the objectives. The validity of the conceptual framework, the design, and the methods.*

The goal is to establish the conditions for the clinical application to the limb OS in a time much shorter than the one for liver and lungs applications. This will be possible because the irradiation will be performed in an easy way at the TRIGA reactor in Pavia. Boron clusters are not separated from the carrier, but form a single chemical unit: polymeric nanoparticles containing carbonic cages covalently bound.

# ... e futuro della BNCT a Pavia

Neutron capture therapy of Thoracic Tumours with New Formulations (NETTUNO), finanziamento INFN

2013

2015

- Thoracic Tumours: metastasi diffuse nel polmone, mesotelioma pleurico maligno (MPM) e tumori toracici a primitività ignota (collaborazione con Policlinico S.Matteo di Pavia, reparto di Pneumologia), recidive cutanee del cancro alla mammella (collaborazione con Istituto Oncologico Veneto, IOV)

- New Formulations: probe per MRI caricati con  $^{10}\text{B}$  (UniTO e CIM), liposomi e nanoparticelle funzionalizzati con  $^{10}\text{B}$  (UniFI), liposomi e nanoparticelle polimeriche (UniNO), porfirine borate (UniPD, UniPZ),

- **Progetto CARIFLO2012, under evaluation**

- Progettazione di un fascio neutronico epitermico o ipertermico presso il reattore di ricerca del L.E.N.A. dell'Università di Pavia per il trattamento di tumori toracici profondi e superficiali

- **FIR-2012, responsabile nazionale @ UniTO, under evaluation**
- Sviluppo di nuovi veicolanti per BNCT, funzionalizzati con probe per MRI e peptidi tumore-specifici per ottimizzare l'accumulo selettivo nel tumore.

- Sviluppo di nuovi veicolanti per BNCT, funzionalizzati con probe per MRI

???

???

# La Fisica Nucleare incontra la Medicina e la Biologia: la Terapia per Cattura Neutronica con Boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)

## Bibliografia minima

- Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer, Barth et al., Radiation Oncology 2012, 7:146
- Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: technological and physical prospects after 20 years of experiences, Savolainen et al., Physica Medica, in press

- Dipartimento di Fisica, Università di Pavia
- Prof. Saverio Altieri: [saverio.altieri@pv.infn.it](mailto:saverio.altieri@pv.infn.it)
    - Prof.ssa Francesca Ballarini: [francesca.ballarini@pv.infn.it](mailto:francesca.ballarini@pv.infn.it)
    - Dott.ssa Silva Bortolussi: [silva.bortolussi@pv.infn.it](mailto:silva.bortolussi@pv.infn.it)
    - Dott.ssa Nicoletta Protti: [nicoletta.protti@pv.infn.it](mailto:nicoletta.protti@pv.infn.it)
    - Piero Bruschi: [bruschi@unipv.it](mailto:bruschi@unipv.it)
- Ufficio: via Bassi 6, 27100 Pavia; 0382 987635  
Laboratorio: via Aselli 41, c/o Laboratorio Energia Nucleare Applicata (LENA), 27100 Pavia; 0382 987304

- Laboratorio di Chirurgia Sperimentale, Dipartimento di Chirurgia, Università di Pavia
- Dott.ssa Cinzia Ferrari: [ferraric@unipv.it](mailto:ferraric@unipv.it)
    - Med. Chir. James Bakeine: [jamesbakeine1@yahoo.com](mailto:jamesbakeine1@yahoo.com)
    - Dott.ssa Laura Cansolino: [lauracansolino@libero.it](mailto:lauracansolino@libero.it)
    - Dott.ssa Anna Maria Clerici: [annamaria.clerici@unipv.it](mailto:annamaria.clerici@unipv.it)
- ... grazie mille per l'attenzione