

Università degli Studi di Napoli Federico II

Scuola Politecnica e delle Scienze di Base Collegio di Scienze

Dipartimento di Fisica "Ettore Pancini"

Corso di laurea triennale in Fisica

Tesi di Laurea triennale in Fisica

Radioterapia rotazionale per il cancro al seno con fascio di raggi X a kilovoltaggio



Relatore Prof. Paolo Russo **Candidata** Valeria Artiola Matr. N85/421

A.A. 2015/2016

A te che sei la mia luce e ragione, grazie di tutto. Con tutto il mio cuore.

INDICE

INTRODUZIONE	
--------------	--

CAPITOLO I

Radioterapia convenzionale per il cancro al seno

1.1 – Anatomia del seno	.4
1.2 – Radioterapia per il seno	.5
1.3 – Tessuto ghiandolare e irraggiamento	.7

CAPITOLO II

Radioterapia rotazionale per il cancro al seno (University of California, Davis)

2.1 – Premessa	8
2.1.1 – Tomografia computerizzata dedicata al seno	8
2.1.2 – Radioterapia rotazionale per il seno	12
2.2 – Simulazione Monte Carlo	15
2.2.1 – Dose painting	18
2.2.2 – Irraggiamento totale della mammella	19
2.2.3 – Validazione sperimentale	19
2.3 – Risultati della simulazione	20
2.3.1 – Distribuzione di dose bidimensionale e tridimensionale	20
2.3.2 – Dose painting	23
2.3.3 – Irraggiamento totale della mammella	24
2.4 – Discussione dei risultati	26
2.5 – Risultati ottenuti dal gruppo di Fisica Medica	27

CAPITOLO III

Una nuova tecnica di radioterapia al seno con luce di sincrotrone

3.1 – Radioterapia rotazionale per il cancro al seno con luce di sincrotrone	35
3.2 – Simulazione Monte Carlo	37
3.2.1 – Misure preliminari e attrezzatura sperimentale	38
3.2.2 – Effetto di skin sparing	38
3.3 – Risultati ottenuti	39
3.3.1 – Effetto di skin sparing	40
3.3.2 – Dose painting.	42
3.4 – Discussione dei risultati	43
CONCLUSIONI	
BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUZIONE

In questa tesi viene analizzata la tecnica di radioterapia rotazionale per il cancro al seno nella quale viene utilizzato un fascio di raggi X a regime di kilovoltaggio. Tale tecnica è solo allo stadio preliminare, proposta in alcuni lavori elaborati dal gruppo di Fisica Medica presso l'Università della California a Davis e quello dell'Università di Napoli Federico II.

La ricerca relativa a questo trattamento, inizialmente proposta dal gruppo del Professor J. Boone presso il Davis Medical Center di Sacramento, negli Stati Uniti, mostra la fattibilità teorica di questa tecnica svolta su una piattaforma ideata per la tomografia computerizzata (CT, dall'inglese *Computed Tomography*). Il progetto di Boone ha dimostrato la possibilità, attraverso il trattamento di radioterapia a fascio esterno, di ottenere notevoli benefici come la salvaguardia del tessuto sano adiacente al sito tumorale e un minore problema di riposizionamento della paziente durante il trattamento.

Successivamente il gruppo di Fisica Medica del Dipartimento di Fisica della Federico II ha effettuato una validazione di simulazioni Monte Carlo mediante misure con tubo radiogeno ed ha successivamente proposto l'utilizzo di fasci di luce di sincrotrone per la radioterapia rotazionale del cancro al seno.

Il lavoro di tesi è stato diviso in tre capitoli: nel primo è stato spiegato, dopo una breve descrizione dell'anatomia della mammella, il trattamento di radioterapia convenzionale per il cancro al seno, nel secondo viene analizzata la ricerca svolta dal Professor Boone e nel terzo viene spiegata la nuova tecnica di radioterapia al seno, ovvero quella svolta con luce di sincrotrone. Di quest'ultimo trattamento, ancora in fase sperimentale, sono stati analizzati i dati ottenuti dal gruppo dipartimentale di Fisica Medica.

CAPITOLO I

Radioterapia convenzionale per il cancro al seno

In questo capitolo, dopo una breve descrizione dell'anatomia del seno, verrà spiegato il trattamento di radioterapia convenzionale nel caso di cancro alla mammella che risulta essere il tipo di tumore più frequente nel sesso femminile, con un'incidenza di circa il 25% dei casi totali analizzati.

1.1 Anatomia del seno

La mammella è un organo ghiandolare che si estende dalla seconda alla sesta costola e dal lato dello sterno alla linea ascellare mediana. Il tessuto ghiandolare si estende, però, anche nella regione adiacente all'ascella. Questa estensione viene definita "coda di Spance". La mammella è composta da tessuto ghiandolare, fibroso ed adiposo. Gli acini mammari forniti di tubuli escretori formano i lobuli, i quali si raggruppano in circa 15-20 lobi. Questi si congiungono in canali di maggiore diametro, chiamati dotti galattofori. Il tessuto ghiandolare della mammella, contenente nervi, vasi sanguigni, catene linfatiche e adipe, è sostenuto da setti fibrosi, definiti ligamenti sospensori di Cooper, connessi al muscolo grande pettorale (Fig. 1.1).^[1]



Fig. 1.1 – Dissezione anatomica anterolaterale del seno.

Il drenaggio del sistema linfatico della mammella avviene, quasi completamente, attraverso i linfonodi ascellari e solo una minima parte dalla catena mammaria interna.^[2] Il cancro al seno si diffonde più comunemente nei linfonodi ascellari, divisi nei livelli I (al lato del muscolo piccolo pettorale), II (dietro al muscolo piccolo pettorale) e III (sopra il muscolo piccolo pettorale), e nei lobuli e dotti.^[3] Infatti, la prognosi elettiva è proprio il coinvolgimento dei linfonodi di livello I e II, definiti linfonodi "sentinella", in quanto il tumore si localizza principalmente in questi prima di metastatizzare nei nodi di livello più alto.^[4]

1.2 Radioterapia per il seno

Il trattamento di radioterapia al seno, successivo all'intervento chirurgico, è considerato adiuvante in quanto risulta essere un elemento fondamentale per la cura del tumore nella zona considerata. Lo scopo, infatti, è quello di eliminare totalmente la massa anomala, ripulendo completamente il sito. Gli elementi che concorrono alla decisione di adottare questo trattamento sono la posizione del tumore, la sua grandezza, il suo tipo istologico e la grandezza della mammella. Esso è controindicato, invece, in presenza di malattie cardiache e polmonari e di un tumore multi-focale.

Le procedure impiegate in radioterapia del cancro primario al seno sono tre:

- la radioterapia a fasci esterni, o transcutanea;
- la brachiterapia;
- la radioterapia intraoperatoria.

La radioterapia transcutanea si basa sull'irradiazione esterna della zona in esame attraverso l'utilizzo di acceleratori lineari (LinAc). La dose necessaria alla terapia è distribuita in sedute giornaliere, per cinque giorni settimanali. Un ciclo completo di trattamento dura dalle tre alle cinque settimane.

La brachiterapia viene eseguita introducendo la sorgente di radiazioni direttamente nel tessuto neoplastico o adiacente ad esso, comportando, così, meno effetti collaterali rispetto alla terapia precedentemente descritta.

Infine, la radioterapia intraoperatoria, IORT, prevede l'utilizzo di una singola dose di radiazione somministrata durante l'intervento chirurgico. In questo modo viene irradiato il letto tumorale, ovvero il sito occupato dal tumore, immediatamente dopo l'asportazione della massa anomala. Questa tecnica, ancora in fase sperimentale, riduce la durata del trattamento e si ottiene una maggiore precisione d'irradiazione, salvaguardando i tessuti sani adiacenti.^[5]

La prescrizione della dose necessaria al trattamento di radioterapia al seno a fasci esterni è affidata al radioncologo, il quale, per pianificare il trattamento, prende in considerazione diversi fattori quali il rapporto tra i benefici ottenuti ed i rischi della terapia o il piano dell'eventuale terapia ormonale a cui deve essere sottoposta la paziente. La dose utilizzata nel trattamento è di 50 Gy con un frazionamento di 2 Gy al giorno, per 5 giorni settimanali. Il regime radioterapico è differente nei diversi Paesi del mondo. Questo appena descritto è maggiormente diffuso in Europa e nel Nord America. Alla dose caratteristica del trattamento descritto, deve essere eventualmente aggiunto anche un "boost" di radiazioni, successivo al trattamento principale, che viene somministrato al letto tumorale e ai linfonodi adiacenti alla zona trattata. Questa ulteriore dose di radiazioni, data da fasci di elettroni veloci, serve a ridurre la probabilità di recidiva del tumore, mentre i linfonodi, che rappresentano la principale via metastatica del cancro al seno, vengono irradiati poiché non risulta sempre possibile un'asportazione chirurgica completa del tumore. Nel caso della radioterapia al seno il boost di radiazioni è pari ad una dose che varia tra i 10 ed i 16 Gy.^[6]

La radioterapia al seno è un trattamento che prevede l'utilizzo di un fascio esterno di fotoni da 6 MV emessi da un acceleratore lineare. Due fasci tangenziali vengono utilizzati per irradiare il tessuto della mammella ed, eventualmente, i linfonodi adiacenti (Fig. 1.2). Uno dei problemi più importanti legati all'utilizzo di questo trattamento è relativo all'irradiazione dei tessuti cardiaci. Nell'ultimo decennio è stata diminuita la dose di radiazioni in questa zona delicata in modo da ridurre la possibilità di danneggiare la struttura cardiovascolare. Inoltre sono state sviluppate tecniche di radioterapia che tengono conto delle fasi respiratorie. In questo caso, la mammella viene irradiata solo quando la paziente è nella fase di inspirazione profonda, permettendo così ai polmoni di espandersi e spingere il cuore fuori dal campo di irradiazione.^[7]



Fig.1.2 – Sezione assiale del tronco. Due fasci tangenziali, indicati dalle frecce bianche, incidono sulla mammella e, eventualmente, sui linfonodi, irradiandoli. La zona evidenziata in rosso rappresenta il tessuto irradiato durante il trattamento.^[6]

1.3 Tessuto ghiandolare e irraggiamento

Attraverso la radioterapia conformazionale del cancro alla mammella con fasci tangenziali di raggi X con acceleratore clinico, la probabilità di provocare danni gravi al tessuto sano risulta essere bassa. Uno degli effetti collaterali del trattamento è l'atrofia del tessuto ghiandolare. Numerosi studi hanno, tuttavia, riportato che per irraggiamenti dell'ordine di 50 Gy, somministrati in frazioni quotidiane di circa 2 Gy, sono stati ottenuti ottimi risultati estetici per circa il 90% dei casi.^[8] La qualità estetica dei risultati ottenuti diminuisce radicalmente all'aumento di dose. Si è osservato, infatti, che con una somministrazione di dose di circa 60 Gy, i risultati estetici auspicabili diminuiscono del 20%.^[9]

La conseguenza più rilevante dell'irraggiamento eccessivo della mammella è data da una carcinogenesi secondaria, definita SMN dall'inglese *Second Malignant Neoplasm*. La valutazione dell'incidenza reale di un tumore secondario indotto dalle radiazioni risulta però essere complicata. Questo è dovuto al fatto che, oltre all'esposizione alle radiazioni, devono essere considerate anche le anomalie genetiche ed i fattori di rischio associati al tumore primario.^[10]

CAPITOLO II

Radioterapia rotazionale per il cancro al seno

2.1 Premessa

In questo capitolo verranno illustrati i principi della tomografia computerizzata dedicata al seno. Basandosi sulle proprietà che verranno spiegate e sugli studi di un gruppo di ricerca dell'Università della California, svolti presso il Davis Medical Center di Sacramento, negli Stati Uniti, verrà illustrata la fattibilità di una tecnica radioterapica che si basa sull'utilizzo della piattaforma ideata per la tomografia computerizzata al seno, in modo da ottenere un trattamento a fascio esterno in regime di raggi X al kilovoltaggio (kV-EBRT), ossia raggi X prodotti da un tubo radiogeno in cui la differenza di potenziale anodo-catodo è dell'ordine di 300 kVp.

2.1.1 Tomografia computerizzata dedicata al seno

Uno dei nuovi metodi sviluppati per l'imaging diagnostico per il cancro al seno è dato dalla tomografia computerizzata dedicata al seno, indicata con la sigla bCT (*Breast Computed Tomography*). Questa tecnica sperimentale è adoperata per ottenere una tomografia completa dell'organo attraverso l'utilizzo di un fascio conico di raggi X.

Il metodo diagnostico attualmente utilizzato per lo screening del cancro al seno è quello della mammografia. Questa offre due proiezioni dell'organo: una cranio-caudale ed una visione angolata definita medio obliquo-laterale. La mammografia è una tecnica di imaging bidimensionale che presenta dei limiti, come nel caso di un tumore che, essendo sovrapposto ai tessuti ghiandolari, sfugge all'analisi di entrambe le proiezioni. La tecnica mammografica prevede, inoltre, una notevole compressione della mammella in modo da ottenere un buon contrasto delle immagini del seno con una bassa dose di radiazioni. Questa diminuzione dello spessore dell'organo viene effettuata per ridurre non solo la dose assorbita, ma anche il fenomeno di scattering dei raggi X. Nonostante la mammografia costituisca la tecnica più utilizzata per la ricerca di un tumore al seno in

soggetti asintomatici e nonostante il fatto che abbia giocato un ruolo determinante nella riduzione della mortalità^[11] per cancro alla mammella, si stanno studiando nuovi metodi di imaging al fine di migliorare l'efficacia diagnostica. Si ha infatti che nessun test diagnostico è accurato al 100%, ma si sta cercando di migliorare la sua prestazione, quantificata dalle grandezze sensibilità e specificità.

La sensibilità di un esame diagnostico è definita come la capacità di identificare i soggetti affetti dalla malattia. L'aumento della precisione di questo valore permette di ridurre notevolmente il rischio di falsi negativi, ovvero il caso in cui il paziente presenta dei valori normali essendo comunque affetto dalla malattia in esame.

La specificità di un test diagnostico è data dalla capacità di individuare i pazienti sani, riducendo così il rischio di falsi positivi. Questa condizione è data quando il paziente presenta valori alterati anche se non affetto dalla patologia considerata.^[12]

Tra i nuovi metodi di imaging diagnostico ci sono la tomosintesi digitale (*Digital Breast Tomosynthesis*, DBT) e la tomografia computerizzata del seno (*Breast Computed Tomography*, bCT). Queste tecniche offrono una ricostruzione tridimensionale dell'organo, eliminando così il problema della sovrapposizione delle strutture precedentemente descritto, attraverso l'analisi compiuta lungo le tre viste: quella assiale, coronale e sagittale.

La DBT è una tecnica clinicamente approvata capace di individuare lesioni che eludono la mammografia digitale, riducendo così i casi di falso positivo.^[13] Il trattamento con la tomosintesi digitale consiste nell'acquisizione di diverse proiezioni della mammella facendo variare l'angolo di incidenza delle radiazioni in un range minore di 50°. Lo scopo è quello di raccogliere numerose immagini proiettive al fine di compiere la ricostruzione 3D dell'intero organo, mettendo in evidenza i diversi tessuti ed evitando così la loro sovrapposizione.^[14] La tecnica prevede la possibilità della riduzione della compressione del seno, necessaria in mammografia, causa di disagio nelle pazienti; la DBT è in grado di fornire maggiori informazioni diagnostiche sulla presenza e la localizzazione del tumore, diminuendo il rischio di mancata diagnosi per effetto di sovrapposizione dei tessuti.^[13] L'apparato strumentale utilizzato, simile a quello adoperato nella mammografia convenzionale, prevede il movimento angolare del tubo a

raggi X e l'utilizzo di rivelatori capaci di compiere una lettura più veloce delle immagini, in modo da ridurre il tempo totale di acquisizione, e diminuire gli effetti di *ghosting* (visione sfocata di oggetti in movimento) e *lag* (ritardo causato da mancanza di informazioni).^[15]

Per la tecnica della bCT è stato sviluppato un nuovo di tipo di scanner. Quello convenzionale, infatti, richiede un metodo di cattura delle immagini che implica, nel caso della CT al seno, il passaggio delle radiazioni anche attraverso la cavità toracica.^[16] Al fine di evitare un'elevata esposizione del tessuto sano alle radiazioni e una scarsa risoluzione delle immagini a causa di movimenti cardiaci e toracici, è stato costruito un nuovo prototipo di scanner dal Professore J. Boone all'Università della California, presso il Davis Medical Center di Sacramento. Un dispositivo commerciale, realizzato dalla ditta Koning Corp. (USA), è disponibile sul mercato americano ed europeo. La nuova geometria prevede la paziente posta prona sul lettino d'esame dove è stato praticato un foro all'altezza del seno (Fig. 2.1).



Fig. 2.1 – La figura a) mostra lo schema dello scanner per la bCT. La sorgente ed il rivelatore compiono una rotazione completa in modo da analizzare la mammella.^[17] La figura b) mostra invece il prototipo dello scanner di Koning.^[18]

Il nuovo scanner permette l'analisi di ciascuna mammella pendente liberamente senza alcuna compressione, metodo già applicato per il processo di biopsia dell'organo. L'analisi viene compiuta attraverso la rotazione nel piano orizzontale sia del tubo a raggi X, contenente un anodo di tungsteno, che del rivelatore. Questa tecnica permette l'acquisizione di un'immagine tridimensionale dell'intera mammella (Fig. 2.2). A causa della mancata compressione del seno il trattamento risulta essere più confortevole rispetto a quello della mammografia.^[17]



Fig. 2.2 – Vista della sezione trasversale, sagittale e coronale del seno. L'ultima immagine mostra la vista 3D dell'organo.^[18]

Lo scanner sviluppato da Boone a Davis registra 500 immagini a 30 fps compiendo una rotazione completa del tubo a raggi X e del rivelatore in 16.6 secondi. Precedentemente vengono fissati i parametri del fascio di raggi X (80 kVp) in modo da assicurare al tessuto ghiandolare la stessa dose assorbita durante un esame di screening mammografico in doppia vista. Le immagini acquisite vengono poi confrontate, da un tecnico esperto, con quelle ottenute dal trattamento mammografico. Le pazienti trattate con il metodo della bCT, a cui è stata chiesta una valutazione, hanno giudicato il trattamento molto più confortevole rispetto alla mammografia.

Per contro occorre precisare che la mammografia è tuttora la tecnica diagnostica più utilizzata per la rivelazione delle microcalcificazioni.^[16]

2.1.2 Radioterapia rotazionale per il seno

Uno studio recente ha dimostrato la fattibilità di eseguire il trattamento di radioterapia sulla piattaforma ideata per la bCT utilizzando un fascio esterno di radiazioni dell'ordine delle centinaia di kV, definita kV-EBRT.

La radioterapia convenzionale è basata sull'utilizzo di fotoni a 6 MV che garantiscono la salvaguardia del tessuto sano circostante, *skin sparing*, attraverso la caratteristica di *build-up*. Si ha infatti che la dose assorbita dai tessuti varia con la profondità a seconda di alcuni parametri, quali l'energia e la collimazione del fascio e la distanza dalla sorgente.^[19] Un passo fondamentale per il calcolo della dose al tumore è stabilire la variazione con la profondità nel tessuto della dose lungo l'asse centrale del fascio di radiazione. Il metodo utilizzato per questa caratterizzazione è quello del calcolo e della misura della percentuale di dose in profondità (PDD, *Percent Depth Dose*). Questa viene definita come il rapporto tra la dose assorbita ad una profondità qualsiasi, indicata con D_d, e quella ad una profondità di riferimento, D_{d0}.

$$P = \frac{D_d}{D_{d0}} \times 100$$

Per un fascio di raggi X a ortovoltaggio, o a basse energie, la profondità di riferimento è data dalla superficie di ingresso della radiazione. Si può calcolare anche la dose massima assorbita come:

$$D_{max} = \frac{D_d}{P} \times 100$$

La percentuale di dose in profondità, dopo aver raggiunto un massimo, diminuisce con l'aumentare della profondità. La regione tra la superficie ed il picco massimo della dose viene definita regione di *build-up* (Fig. 2.3).

L'effetto di *build-up* può essere spiegato nel seguente modo: quando un fascio di fotoni a megavoltaggio attraversa la paziente o il fantoccio vengono prodotti elettroni ad alta velocità, i quali depositano la loro energia a significative distanze dal loro punto d'origine. A causa di questi due processi, l'energia ceduta al tessuto da parte degli elettroni e quindi la dose assorbita aumenta con la profondità fino al raggiungimento di un picco massimo. La fluenza di energia dei fotoni, però, diminuisce esponenzialmente all'aumentare della profondità e quindi si avrà una conseguente diminuzione nella produzione di elettroni e nel deposito di dose.



Fig. 2.3 – Distribuzione di dose in profondità lungo l'asse centrale del fascio di radiazioni per diversi valori dell'energia dei fotoni incidenti.

L'effetto di *build-up* può essere descritto anche in termini di dose assorbita e del kerma (*Kinetic Energy Released in Matter*). Questa grandezza radiometrica è data dal rapporto tra la somma dell'energia cinetica delle particelle cariche liberate da una radiazione ionizzante di tipo fotonico, definita dE, e la massa del mezzo, indicata con dm:

$$K = \frac{dE}{dm}$$

Dato che il kerma rappresenta l'energia trasferita dai fotoni agli elettroni, risulta essere massima in prossimità della superficie e diminuisce all'aumentare della profondità considerata (Fig. 2.4).



Fig. 2.4 – Grafico della dose assorbita e del kerma in funzione della profondità.

L'effetto di *skin sparing* può essere ottenuto con un tubo a raggi X ad ortovoltaggio utilizzando la piattaforma della tomografia computerizzata per il seno, la cui geometria è stata spiegata nel paragrafo precedente, che risulta essere molto meno ingombrante e complicata rispetto ai LinAc attualmente utilizzati in radioterapia.

La tecnica diagnostica della bCT si basa sull'utilizzo di un fascio collimato di raggi X emesso da un tubo radiogeno (50-80 kVp) che, ruotando, rilascia la dose necessaria alla terapia, ottenuta dalla somma rotazionale della dose nella regione attorno all'asse di rotazione e nella fetta tissutale selezionata dalla collimazione del fascio di raggi X (Fig. 2.5).



Fig. 2.5 – Schema dello scanner della CT che, ruotando, deposita la dose necessaria alla terapia.^[20]

La piattaforma della bCT può, quindi, essere implementata con la strumentazione caratteristica della radioterapia, utilizzando un secondo tubo radiogeno. Questa tecnica offre l'opportunità di eseguire sia l'irraggiamento parziale che totale della mammella e di consentire il *dose painting*, ovvero la modulazione della dose nel sito occupato dal tumore. Questo processo di radioterapia guidata dalle immagini, così definito in quanto in grado di effettuare simultaneamente l'imaging diagnostico e la radioterapia, permette la diminuzione di diverse problematiche come quella legata al riposizionamento della paziente durante il trattamento.

Nei paragrafi seguenti verrà trattata la dimostrazione che questo tipo di terapia sia effettivamente attuabile, data dalla simulazione eseguita con metodo Monte Carlo.

2.2 Simulazione Monte Carlo

La radioterapia rotazionale guidata dall'imaging diagnostico è stata simulata dal gruppo di ricerca del Professor Boone al Davis Medical Center utilizzando il codice MCNPX 2.6.0, un codice per simulazioni Monte Carlo per il trasporto radiativo che viene utilizzato per l'interazione tra la radiazione e la materia.^[21]

La geometria utilizzata per la simulazione è basata sul prototipo dell'apparato strumentale della bCT in cui la distanza tra la fonte di raggi X e l'isocentro è di 51.1 cm.

La sorgente di raggi X, considerata puntiforme, genera un fascio collimato che è stato fatto ruotare attorno all'isocentro con incrementi angolari di 1°, per un totale di 360 porzioni angolari. I risultati della simulazione ottenuti per ciascun angolo sono stati utilizzati per la rappresentazione di una rotazione completa (Fig. 2.6).^[22]

Al fine di simulare la mammella è stato utilizzato un cilindro di polietilene a bassa densità (PE) posto all'isocentro. La scelta di utilizzare questo materiale è data dalla sua capacità di attenuazione dei raggi X che risulta simile a quella del tessuto adiposo mammario. Il cilindro presenta un diametro di 14 cm ed una densità di 0.9325 g/cm³. Questi valori sono stati stimati da una ricerca svolta al fine di valutare le dimensioni medie della mammella in modo da compiere una più accurata ricostruzione del modello del

seno.^[23] Il tubo a raggi X, che opera in regime di ortovoltaggio, è stato alimentato con 320 kVp ed è stato posto un sottile foglio di rame, di spessore 4 mm, prima del collimatore in modo da indurire il fascio di radiazioni (Fig. 2.7).



Fig. 2.6 - Geometria utilizzata nella simulazione Monte Carlo. A sinistra è posto il tubo a raggi X ad ortovoltaggio che irraggia il cilindro di polietilene attraverso un fascio conico.^[22]



Fig. 2.7 – Spettro energetico del fascio a raggi X utilizzato nella simulazione. Questo presenta un voltaggio di 320 kVp ed è filtrato da un foglio di rame di 4 mm.^[22]

La caratteristica dose-profondità ottenuta con la configurazione descritta è risultata tale da poter approssimare il fascio di raggi X ad uno monocromatico di fotoni da 178 keV. Proprio questa approssimazione è stata utilizzata nella simulazione in modo da semplificarne il processo computazionale (Fig. 2.8).





E' stata poi stimata la distribuzione di dose tridimensionale nel fantoccio. Il profilo della distribuzione 2D in un piano ortogonale all'asse di rotazione è stato generato nella simulazione Monte Carlo utilizzando un modello del cilindro formato da voxel.

Nella simulazione Monte Carlo la distribuzione di dose è stata ottenuta attraverso un sottile disco di voxel di spessore 0.1 cm, posto all'isocentro, nel quale è stata simulata l'interazione primaria dei fotoni. Per stimare le interazioni dei fotoni soggetti al fenomeno di scattering è stato utilizzato un cilindro di altezza 9 cm ed anche in questo caso sono stati utilizzati voxel di lato 0.1 cm.

La collimazione del fascio di radiazione è stata fissata a 0.1 cm nella direzione dell'asse z ed è stata fatta variare da 1 a 14 cm nel piano di rotazione x-y.

Per stimare la distribuzione di dose tridimensionale è stato posto un cilindro, di 14 cm di diametro, all'isocentro. I voxel utilizzati in questo caso presentavano un lato di lunghezza 0.5 cm. Il fascio radiativo è stato collimato a 0.2 cm sull'asse z e a 1, 7 e 14 cm nel piano x-y.

Il rapporto tra i fotoni primari e quelli di scattering, nel piano di rotazione x-y, è stato valutato in funzione dell'incremento della collimazione lungo l'asse z ed è stato ottenuto confrontando i profili lineari ricavati dalla distribuzione di dose bidimensionale dell'interazione dei fotoni primari e quella dei fotoni diffusi. I valori degli incrementi utilizzati nella simulazione sono 0.1, 1.0, 2.5, 5.0 e 10.0 cm.

Le code di diffusione nella direzione z sono state valutate irraggiando un cilindro di 9 cm di altezza che presentava una colonna centrale di voxel spessa 0.1 cm. Il fascio di raggi X è stato collimato a 2 cm sull'asse z e la collimazione è stata disposta a 2, 7 e 14 cm nel piano x-y (Fig. 2.9).

Dalla simulazione e dal grafico conseguente si evince che le code di diffusione tendono a diminuire, non raggiungendo più del 5% della dose massima depositata, alla sommità e alla base del cilindro, indipendentemente dallo spessore della collimazione.



Fig. 2.9 – Code di diffusione dei raggi X nella direzione z. E' mostrata la distribuzione di dose dei fotoni primari e di quelli diffusi collimati a 2, 7 e 14 cm nel piano x-y.^[22]

2.2.1 Dose Painting

Il *dose painting*, o modulazione della dose, è stato simulato attraverso rotazioni multiple di un fascio di raggi X collimato a 0.5 e 1.0 cm, nella direzione *x-y*, attorno ad un cilindro di polietilene di 14 cm di diametro. Il centro di rotazione è stato spostato dopo ogni rotazione completa. È' stata simulata una distribuzione di dose lineare con un fascio collimato di 0.5 cm che è stato fatto ruotare sette volte, con il centro di rotazione spostato di 0.5 cm nella direzione *x* per ogni rotazione. E' stata prodotta anche una distribuzione di dose ad anello con l'uso di un fascio collimato di 1.0 cm. Al fine di ottenere questa distribuzione è stata bloccata la porzione interna del fascio, larga 0.5 cm.

2.2.2 Irraggiamento totale della mammella

L'irraggiamento totale della mammella, utilizzato per somministrare una dose omogenea di radiazioni al tessuto ghiandolare salvaguardando il tessuto sano, è stato approssimato come una somma pesata tra i profili di dose ottenuti con la simulazione bidimensionale e tridimensionale. Questo risulta essere equivalente ad un trattamento in cui vengono utilizzate rotazioni multiple variando sia la collimazione nel piano x-y che l'intensità del fascio, in modo da ottenere la dose necessaria al trattamento.

I fit analitici sono stati utilizzati per identificare le distribuzioni, ovvero le collimazioni, ed i fattori di peso, l'intensità del fascio, per cui la somma pesata ottenuta può essere approssimata ad una distribuzione di dose omogenea che garantisce l'effetto di *skin sparing*.

2.2.3 Validazione sperimentale

Il riscontro sperimentale è stato fatto sullo stesso prototipo della bCT utilizzato per la modellizzazione della geometria della simulazione. Questa è composta da un tubo a raggi X, dotato di un anodo in tungsteno, con una tensione di 120 kVp e filtrato da un foglio di rame di 0.2 mm di spessore. Un collimatore quadri-lamellare consente di modificare

l'apertura del fascio di raggi X a 1, 7 e 14 cm nel piano x-y di rotazione e a 3 cm nella direzione z.

Al fine di misurare la dose di radiazione durante una rotazione completa della fonte di raggi X è stato utilizzato un cilindro di polietilene di 14 cm di diametro e di 22.9 cm di altezza. Questo presenta delle colonne cilindriche interne, di 1.27 cm di diametro, poste rispettivamente a distanza radiale di 0 (centro), 1.91, 3.18, 4.45, e 5.72 cm dal centro del cilindro (Fig. 2.10). L'esposizione è stata misurata ad ogni rotazione completa con l'utilizzo di una camera di ionizzazione di tipo Farmer (RadCal mod. 9010). E' stato misurato, poi, il kerma attraverso l'uso di un prototipo di rivelatore a scintillazione in tempo reale.



Fig. 2.10 – Cilindro di polietilene utilizzato per ottenere le misure del kerma, ovvero della dose assorbita dalle colonne d'aria cilindriche poste all'interno del fantoccio.^[21]

2.3 Risultati della simulazione

Nei seguenti paragrafi verranno illustrati i risultati ottenuti dalla simulazione Monte Carlo eseguita dal gruppo di ricerca del Professor Boone.

2.3.1 Distribuzione di dose bidimensionale e tridimensionale

Le simulazioni in cui è stato utilizzato un fascio di raggi X collimato a 14 cm nel piano di rotazione hanno mostrato, dopo una singola rotazione, una distribuzione di dose bidimensionale che risulta essere molto elevata sui bordi del cilindro e minore nella zona centrale. Diminuendo la collimazione nel piano x-y si è osservato una diminuzione della dose ai bordi ed un picco nella regione centrale, dove si suppone sia collocato il sito tumorale. Con una collimazione di 1 cm nel piano di rotazione (Fig. 2.11), la dose assorbita ai bordi del cilindro risulta essere minore del 7% della radiazione massima depositata.



Fig. 2.11 – Fascio collimato a 1 cm nel piano x-y di rotazione.

Il rapporto tra la dose depositata nella regione centrale e quella ai bordi risulta diminuire all'aumentare della collimazione, per esempio per un fascio collimato a 14 cm questo rapporto è pari a 0.64. Per la collimazione ad 1 cm la curva di isodose al 90% è posta ad una distanza minore di 0.5 cm dall'isocentro, mentre quella al 10% è posizionata a 3.4 cm (Fig.2.12).



Fig. 2.12 – Nella figura a) sono mostrati i profili bidimensionali della dose al variare della collimazione, 1-14 cm, nel piano di rotazione *x-y*. Si può osservare che all'aumentare della collimazione la dose risulta diminuire nella regione centrale e aumentare ai bordi del cilindro. Nella figura b) sono rappresentate le curve di distribuzione della dose, espressa in percentuale della dose assiale, all'interno del cilindro per diverse collimazioni. Si può osservare che per spessori di collimazione superiori a 4 cm il massimo della dose non risulta essere localizzato nella zona centrale.^[22]

E' stata ricavata poi la distribuzione di dose tridimensionale a diverse collimazioni del fascio. Per un fascio collimato a 1 cm nel piano x-y di rotazione, è stata prodotta una distribuzione cilindrica che presenta un picco centrale. Quella ottenuta con una collimazione di 14 cm ha mostrato una distribuzione di dose a forma di disco concavo. Il profilo di distribuzione di dose ottenuto con una collimazione di 7 cm ha dato un risultato di tipo intermedio tra le due precedentemente descritte (Fig. 2.13).



Fig. 2.13 – Profili di distribuzione di dose tridimensionale al variare della collimazione del fascio (1, 7 e 14 cm).^[22]

Le misure sperimentali, effettuate con una *real-time dose probe* a scintillazione ed ottenute con l'utilizzo di un fascio di raggi X a 320 kVp, hanno mostrato distribuzioni di dose analoghe a quelle previste dalla simulazione (Fig. 2.14).

Le differenze percentuali medie, insieme alla deviazione standard, tra i valori ottenuti con la simulazione Monte Carlo e quelli ottenuti con una camera di ionizzazione sono $(10.5\% \pm 7.7\%)$, $(4.1\% \pm 5.3\%)$ e $(2.8\% \pm 2.3\%)$ per fasci collimati a 1, 7 e 14 cm nel piano di rotazione. Le differenze percentuali tra i valori simulati e quelli ottenuti con uno scintillatore in tempo reale sono $(13.7\% \pm 8.3\%)$, $(2.8\% \pm 2.8\%)$ e $(2.0\% \pm 1.7\%)$ rispettivamente per i fasci collimati a 1, 7 e 14 cm.



Fig. 2.14 – Le misure del kerma praticate sul prototipo di scanner della bCT risultano in accordo con quelle date dalla simulazione Monte Carlo.^[22]

2.3.2 Dose painting

Per quanto concerne la modulazione della dose, attraverso la simulazione Monte Carlo è possibile ottenere una distribuzione di dose lineare con un fascio collimato a 0.5 cm nel piano di rotazione *x*-*y* con centro di rotazione variato di 0.5 cm lungo la direzione *x* dopo ogni rotazione completa. La curva di isodose al 90% è data da un ovale posizionato entro 1 cm dalla curva centrale, mentre il restante 10% della dose massima risulta rilasciata a 3 cm dal bordo del cilindro nella direzione *y* e a 2.5 cm nella direzione *x* (Fig. 2.15).



Fig. 2.15 – Dose painting nelle simulazioni Monte Carlo. Nella colonna a) è mostrato la distribuzione di dose ottenuta irraggiando due "foci" distanti dal centro. La colonna b) mostra la distribuzione di dose ottenuta spostando la sorgente di raggi X lungo una retta. Infine, la colonna c) mostra una distribuzione di dose ad anello ottenuta bloccando la regione centrale del fascio collimato.^[22]

Dal grafico in figura 2.15 si possono osservare i tre diversi tipi di *dose painting* ottenuti. Il primo, mostrato nella figura 2.15a, rappresenta una distribuzione di dose ottenuta irraggiando due "foci" distanti dal centro del fantoccio in esame. La modulazione della dose è stata ottenuta in modo che in uno dei due punti ci sia un accumulo di dose maggiore rispetto all'altro. Nella figura 2.15b è mostrata una particolare distribuzione di dose, di tipo lineare, ottenuta facendo spostare la sorgente di raggi X lungo la retta

passante per l'asse centrale del fantoccio. Infine, il set di immagini nella terza colonna mostra una distribuzione di dose ad anello. Questa è ottenuta bloccando la regione centrale del fascio di raggi X. La curva di isodose ottenuta dalla distribuzione ad anello risulta simile a quella relativa ad un fascio collimato di 1 cm.

2.3.3 Irraggiamento totale della mammella

Il gruppo di ricerca di Boone ha inoltre validato, a partire dai dati ottenuti dalla simulazione Monte Carlo, un metodo di irraggiamento totale della mammella con distribuzione di dose omogenea e salvaguardia del tessuto sano circostante (*whole breast irradiation*). Questo risultato è stato ottenuto come somma pesata di distribuzioni di dose ricavate utilizzando fasci di raggi X collimati a 13, 10, 6 e 3 cm nella direzione x-y. Sono stati identificati quattro fattori di peso, relativi ai valori della collimazione del fascio, dati da 1, 0.25, 0.17 e 0.04.

La distribuzione della dose sommata risulta essere quasi uniforme, con fluttuazioni minori del 2.5% della dose centrale, dal centro del cilindro fino a 0.5 cm dal bordo, dove la dose risulta subire un calo di circa il 20% rispetto a quella centrale. In questo modo viene assicurato l'effetto di *skin sparing* (Fig. 2.16).

Al fine di simulare l'esecuzione del trattamento di radioterapia rotazionale su una paziente è stata investigata una sezione di mammella, di diametro pari a 7.4 cm, affetta da carcinoma invasivo.

Nella simulazione è stato utilizzato un fascio di raggi X collimato a 2 cm nel piano *x*y di rotazione inviato al centro della lesione. Per tale paziente sono stati utilizzati le sezioni tomografiche ottenute con il prototipo bCT realizzato dallo stesso gruppo. I risultati hanno mostrato una concentrazione della dose nella regione invasa dal tumore. Il fascio utilizzato risulta contenere la lesione nella curva di isodose al 90% (Fig. 2.17).



Fig. 2.16 – Irraggiamento totale della mammella ottenuto come somma pesata di quattro distribuzioni di dose relativi a fasci collimati a 13, 10, 6 e 3 cm nel piano di rotazione. La linea continua più scura rappresenta la distribuzione di dose omogenea con skin sparing.^[22]



Fig. 2.17 – Simulazione del trattamento di radioterapia rotazionale su una mammella affetta da carcinoma invasivo. Il fascio utilizzato risulta collimato a 2 cm nel piano di rotazione e centrato nella regione della lesione. Nell'immagine tomografica a raggi X a) viene mostrata la porzione di mammella utilizzata, nella b) la distribuzione di dose ottenuta e nella c) è rappresentata la fusione delle due immagini.^[22]

2.4 Discussione dei risultati

La piattaforma progettata per la tecnica della bCT dal gruppo dell'Univesità della California a Davis risulta essere adeguata per l'esecuzione del trattamento di radioterapia con fascio esterno. Questa conclusione è stata raggiunta nonostante alcune limitazioni date dalla simulazione Monte Carlo, come l'utilizzo di un fascio monocromatico o l'approssimazione della mammella ad un cilindro.

La simulazione effettuata dal gruppo del Professor Boone ha dimostrato che è possibile ottenere la salvaguardia del tessuto sano sia per l'irraggiamento parziale che per quello totale della mammella. La dose può essere depositata in una regione circoscritta, utilizzando un fascio collimato di raggi X che ruota attorno ad un punto focale che rappresenta l'isocentro. Possono quindi essere trattati piccoli volumi del tessuto ghiandolare ottenendo l'effetto di *skin sparing*. Questo effetto è stato dimostrato dalla simulazione in cui è stato utilizzato un fascio collimato ad 1 cm nel piano di rotazione. Si è osservato che la dose assorbita dalla pelle è risultata inferiore al 7% della dose massima.

L'irraggiamento totale della mammella è stato simulato attraverso l'utilizzo di rotazioni multiple e con fasci di diversa intensità e collimazione. Con sole quattro rotazioni si è ottenuta una distribuzione di dose uniforme, limitando le fluttuazioni al 2.5% della dose centrale, e si è prodotta una diminuzione della dose rilasciata nella regione cutanea del 20%.

L'attuazione clinica di questo trattamento prevede l'utilizzo di una piattaforma per la bCT dotata di un collimatore multi-lamellare dinamico, in modo da consentire la variazione dell'apertura del fascio collimato, di una sorgente di raggi X, capace di variare velocemente il regime di funzionamento, e di una testata capace di compiere rotazioni continue. Lo sviluppo di un piano di trattamento si basa su sofisticati algoritmi utilizzati per identificare la combinazione ottimale tra la collimazione e l'intensità del fascio di radiazioni. E' necessaria, quindi, una sorgente capace di modulare l'intensità di radiazione tra le diverse rotazioni necessarie al trattamento, al fine di ottenere una migliore distribuzione della dose nella regione occupata dalla lesione ed un maggiore risparmio cutaneo.^[24]

In letteratura è stato mostrato, inoltre, che la posizione prona della paziente, differentemente da quella supina adottata durante il trattamento convenzionale, apporta diversi benefici terapeutici come la minore esposizione della gabbia toracica alle radiazioni.^{[25][26]}

La dose fornita dagli acceleratori lineari, che producono fotoni dell'ordine dei MeV, risulta essere circa di 500 cGy/min per un periodo di tempo di circa due minuti. Il tempo di trattamento totale, con l'utilizzo di una piattaforma per la bCT, risulta maggiore di quello ottenuto con l'apparato strumentale convenzionale. Questo può essere però compensato dalla maggiore semplicità di riposizionamento sia della paziente che della sorgente, comportando un minore tempo di configurazione della strumentazione.

2.5 Risultati ottenuti dal gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II di Napoli

Il gruppo di Fisica Medica dell'Università di Napoli Federico II ha svolto numerose simulazioni per investigare la tecnica sviluppata dal Professor Boone sulla radioterapia rotazionale con fascio di raggi X a kilovoltaggio^[27]. Le simulazioni sono state compiute a partire dal software, sviluppato dal CERN, GEANT4 (dall'inglese *Geometry and Tracking*) che riproduce l'interazione radiazione-materia. Questo è stato modificato per sviluppare un opportuno codice Monte Carlo atto all'analisi della simulazione della CT al seno, compiuta sia con un fascio monoenergetico che polienergetico di raggi X. Per le simulazioni effettuate è stato utilizzato l'apparato strumentale presente nel Dipartimento di Fisica, composta da un tubo a raggi X che opera in regime di kilovoltaggio (Fig. 2.18).

Mentre il Professor Boone ha svolto le sue simulazioni basandosi sull'utilizzo di un fascio di radiazione a 178 kVp, poi validate sperimentalmente a 110 kVp, il gruppo di Napoli ha utilizzato un apparato che, con opportune variazioni del filtraggio e della corrente, è stato fatto operare a 120, 250 e 300 kVp. Al fine di verificare la tecnica è stato utilizzato un fantoccio composto dello stesso materiale usato nella sua ricerca, ovvero un cilindro di polietilene. Su di esso sono stati praticati dei fori, posti in diversi punti del cilindro e aventi diametro pari a 1.3 cm, in modo da poter inserire al loro interno la camera

a ionizzazione e ottenere così la misurazione della dose per ricavarne il profilo. Durante la misurazione i fori non occupati dalla camera a ionizzazione sono stati chiusi con un cappuccio di polietilene.



Fig. 2.18 – Apparato strumentale presente nel Dipartimento di Fisica dell'Università Federico II di Napoli. L'immagine a) mostra la console di comando, mentre l'immagine b) raffigura recipiente metallico che contiene il tubo a raggi X ed il collimatore.^[27]

L'apparato utilizzato non permette di far ruotare il tubo a raggi X. Per ovviare a questo problema è stato fatto ruotare solo il fantoccio su un perno, in modo da riprodurre la stessa geometria della ricerca di Boone (Fig. 2.19).

Per ottenere la distribuzione di dose a diverse collimazioni sono stati utilizzati dei film dosimetrici radiocromici i quali, dopo essere stati irraggiati, si colorano di blu. Lo studio delle diverse variazioni di colore permette di prelevare informazioni riguardo la dose assorbita e il tipo di distribuzione ottenuta. I film utilizzati nell'esperienza sono stati i Gafchromic® XR QA2 prodotti dalla Ashland.^[28]



Fig. 2.19 – Schema dell'apparato strumentale in cui è raffigurato il perno su cui ruota il fantoccio di polietilene.^[27]

Prima di compiere le misurazioni è stata necessaria la convalida del codice utilizzato nella simulazione. Innanzitutto è stata compiuta la simulazione con fascio monocromatico, posto a 178 kVp, e poi sono state ricavate le distribuzioni di dose bidimensionali e tridimensionali. Si è verificato che i dati ottenuti in laboratorio erano in accordo con quelli ottenuti da Boone. Un'ulteriore convalida è stata ottenuta mettendo a confronto tra loro i profili di distribuzione di dose ricavati usando come fonte un fascio policromatico di radiazioni a 120 kVp e collimato a 1, 7 e 14 cm. I risultati, compatibili con quelli della ricerca americana, hanno confermato la validità del codice utilizzato anche per fasci policromatici.

Il gruppo di Fisica Medica ha poi esaminato la simulazione effettuata con un fascio policromatico di radiazioni a 300 kVp il quale, con il filtraggio di rame utilizzato nell'apparato strumentale, presenta uno spessore di dimezzamento pari a 4.25 mm. E' stato osservato che la dose depositata ai margini del fantoccio aumenta all'aumentare della larghezza di collimazione nella direzione x, mentre la percentuale di dose centrale varia con un andamento lineare (Fig. 2.20).



Fig. 2.20 – Variazione della percentuale della dose centrale in funzione dello spessore di collimazione lungo la direzione x.^[27]

Successivamente è stato fissato il fascio collimato a 14 cm nella direzione x, variando solo la collimazione lungo l'asse z in un intervallo compreso tra 1 mm e 10 cm. Questa configurazione ha portato ad una diminuzione della dose depositata ai margini del cilindro proporzionale all'aumento dello spessore di collimazione nella direzione z, fenomeno spiegato dallo scattering dei fotoni che contribuiscono al deposito di dose finale (Fig. 2.21).



Fig. 2.21 – Variazione della percentuale di dose centrale depositata in funzione dello spessore di collimazione lungo la direzione z.^[27]

Il gruppo di Fisica Medica ha, inoltre, compiuto simulazioni con fasci monocromatici di radiazioni, disponibili sperimentalmente utilizzando luce di sincrotrone, per esaminare la possibilità di utilizzare la tecnica kV-EBRT con questo particolare tipo di configurazione. Sono state compiute diverse simulazioni, variando l'energia e studiando i profili di distribuzione della dose, al fine di trovare il fascio monocromatico che potesse essere applicato alla terapia portando risultati simili a quelli ottenuti con il fascio policromatico a 300 kVp. La fonte delle radiazioni è stata posta a 94.5 cm dall'isocentro ed è stato utilizzato un fascio collimato a 1 cm nella direzione x e a 10 cm lungo l'asse z. E' stato irraggiato un fantoccio cilindrico di 14 cm di diametro e 15 cm di altezza ricavandone il profilo di distribuzione della dose che è stato confrontato con quello ottenuto con il fascio policromatico. Da tale confronto è risultato che il fascio monocromatico adatto allo scopo è dotato di un'energia pari a 175 keV (Fig. 2.22). Sono state quindi compiute simulazioni nelle quali è stata variata l'energia, a partire da 180 keV, e sono stati studiati i profili di dose relativi.



Fig. 2.22 – Confronto tra il profilo di distribuzione di dose ottenuto irraggiando un cilindro di polietilene di 14 cm di diametro e 15 cm di altezza con un fascio policromatico di 300 kVp (linea continua) e quello ottenuto con un fascio monocromatico dotato di energia pari a 175 keV (punti bianchi).^[27]

Si è osservato che ad un'energia pari a 60 keV l'accumulo di dose ai margini del fantoccio è risultato il 14% della dose presente al centro, mentre è emerso che per un

fascio di 185 keV la dose in periferia è inferiore al 9%. I risultati ottenuti mostrano la possibilità di ottenere il fenomeno di *skin sparing* anche attraverso l'utilizzo di fasci monocromatici a basse energie.

Una tecnica fondamentale nel campo della radioterapia al seno per un tumore invasivo è quella data dall'irraggiamento totale della mammella. Il gruppo di Fisica Medica ha quindi compiuto una simulazione al fine di verificare la fattibilità di questo processo. E' stato utilizzato un fascio di radiazioni a 300 kVp e l'apparato strumentale precedentemente descritto. I profili di dose ottenuti sono risultati approssimativamente costanti (Fig. 2.23) con una differenza percentuale media dei valori di dose rispetto alla dose centrale minore del 2%. I fattori di peso utilizzati per il calcolo dei fit analitici sono stati ottenuti grazie al motore di calcolo WolframAlpha® e sono 1.0, 0.0797 e 0.0307 rispettivamente per fasci collimati a 1, 7 e 14 cm nella direzione *x*. Lo studio ha così dimostrato che, variando l'intensità del fascio di raggi X e lo spessore di collimazione del fascio durante le rotazioni multiple, è possibile ottenere l'irraggiamento completo della mammella.



Fig. 2.23 – Profilo di distribuzione di dose per l'irraggiamento totale della mammella. Sono state compiute 3 simulazioni con un fascio collimato a 1, 7 e 14 cm nella direzione *x* e a 10 cm lungo l'asse *z*. I profili di dose, ottenuti con dei fattori di peso, risultano avere un andamento approssimativamente costante.^[27]

Infine è stato realizzato il *dose painting*, ovvero il rilascio di dose non uniforme ottenuto irraggiando, in sequenza, un dato volume con uno stretto fascio collimato. Il fascio di raggi X utilizzato è stato collimato al fine di irradiare un'area di 1 cm² e la sorgente è stata spostata lungo l'asse del fantoccio. Sono state quindi compiute quattro simulazioni in cui la fonte è stata posta, lungo la direzione *x*, a 2, 3, 4 e 5 cm dal centro del cilindro e sono stati ricavati i profili di distribuzione di dose, normalizzati sul massimo volume (Fig. 2.24).



Fig. 2.24 – Profili di distribuzione di dose ottenuti con la fonte posta a 2, 3, 4 e 5 cm dal centro del fantoccio.^[27]

In conclusione, lo studio del gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II di Napoli ha dimostrato la fattibilità della tecnica kV-EBRT applicata al cancro alla mammella proposta del Professor John Boone nel 2011. Questo studio ha provato la possibilità di ottenere i benefici proposti dalla ricerca americana come lo *skin sparing* e la fattibilità dell'irraggiamento totale della mammella e del *dose painting*. Il gruppo italiano ha, inoltre, dimostrato come sia realizzabile compiere delle misurazioni con un fascio di raggi X a regime di ortovoltaggio. Inoltre, ha mostrato la possibilità di utilizzare la luce di sincrotrone monoenergetica per trattamenti di radioterapia al seno con tecnica rotazionale.

CAPITOLO III

Una nuova tecnica di radioterapia al seno con luce di sincrotrone

In questo capitolo verranno illustrati i risultati ottenuti recentemente dal gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II inerenti allo sviluppo di una nuova tecnica di radioterapia per il cancro al seno, basata sull'utilizzo di luce di sincrotrone.

3.1 Radioterapia rotazionale per il cancro al seno con luce di sincrotrone

Il gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II di Napoli ha proposto uno studio sulla radioterapia rotazionale per il cancro al seno con luce di sincrotrone.^[29] Lo studio prevede l'utilizzo di un fascio collimato di raggi X la cui energia è stata scelta, dopo l'analisi di numerose simulazioni Monte Carlo, in un range che varia tra i 60 ed i 200 keV. La dose di radiazione necessaria al trattamento è data dalla somma rotazionale della dose depositata nella regione tumorale, mentre quella rilasciata ai tessuti sani circostanti è circa il 10% del totale. Quest'ultima condizione è ottenuta anche con la radioterapia convenzionale per il cancro al seno che prevede l'utilizzo di un fascio di fotoni a megavoltaggio.

La radioterapia rotazionale con luce di sincrotrone prevede un minimo rilascio di dose agli organi sani interni, come i polmoni, il cuore e l'arteria carotidea, grazie al fatto che lo scattering della dose all'interno della gabbia toracica risulta essere limitato. Questa tecnica prevede la localizzazione 3D del tumore sia prima che durante il trattamento di radioterapia, durante il quale la paziente è posizionata prona sul lettino d'analisi. L'utilizzo di un fascio di radiazioni a regime di kilovoltaggio permette di usare un mezzo di contrasto iodato che consente di aumentare la dose di radiazioni assorbite dal tumore.

Sono stati studiati tre differenti tipi di fascio: il micro-fascio, il mini-fascio e la radioterapia stereotassica.

La radioterapia stereotassica a luce di sincrotrone (SSRT dall'inglese *Synchrotron stereotactic radiotherapy*) è una tecnica che prevede l'utilizzo di mezzi di contrasto con un alto valore di Z, come lo iodio. Il tumore, in cui si è concentrato il mezzo di contrasto, viene irradiato con un fascio di raggi X a media energia, variabile tra i 50 ed i 100 keV. Il fascio di luce a sincrotrone è un fascio di raggi X a media energia che può essere utilizzato per il trattamento di un cancro in quanto la sezione d'urto fotoelettrica ha un andamento del tipo Z^4/E^3 , dove Z è il numero atomico ed E è l'energia dei fotoni. Per questo motivo risulta esserci un aumento delle proprietà di assorbimento della dose dovuto al rilascio di particelle secondarie che depositano la maggior parte dell'energia iniziale dei fotoni in prossimità del sito in cui è avvenuta l'interazione primaria. Questo comporta una migliore distribuzione di dose rispetto a quella ottenuta con i trattamenti convenzionali ad alte energie.

La radioterapia con mini-fascio (MBRT dall'inglese *Minibeam Radiation Therapy*) è un trattamento sviluppato per assicurare un miglior effetto di *skin sparing* e per semplificare le condizioni di sicurezza dovute all'utilizzo di un tasso di dose minore. Il primo esperimento compiuto con questa particolare tecnica ha confermato la possibilità di salvaguardare il tessuto sano ed ha mostrato un significativo ritardo nella crescita delle cellule tumorali.

La radioterapia con micro-fascio (MRT dall'inglese *Microbeam Radiation Therapy*) è una tecnica radioterapica introdotta da Slatkin e dai suoi collaboratori nel 1992. Questa è basata sul frazionamento spaziale di un fascio di raggi X utilizzato per ridurre il problema del danneggiamento del tessuto sano ricorrente nella pratica della radioterapia convenzionale. La MRT prevede la divisione di un fascio di raggi X generato da un sincrotrone in una serie di fasci collimati, quasi paralleli, tipicamente aventi uno spessore compreso tra i 25 ed i 50 μ m e una distanza tra i rispettivi centri di 200-400 μ m. Il trattamento con la MRT, per ora investigato solo su animali, prevede una sola seduta nella quale viene somministrata la dose di radiazioni. La radioterapia con micro-fascio è caratterizzata da una distribuzione di dose che mostra dei picchi molto elevati separati da regioni in cui la dose assorbita è particolarmente bassa. Il rateo di dose di radiazione risulta essere molto maggiore rispetto a quella impiegato con il trattamento di radioterapia convenzionale. Nonostante questo si è osservato che con un fascio collimato di spessore

dell'ordine della decina di µm, il tessuto sano può recuperare le proprie funzionalità dopo un'esposizione a una dose elevata di radiazioni, mentre le cellule tumorali vengono distrutte.

La radioterapia con luce di sincrotrone, svolta solo in pochi centri al mondo come l'Australian Synchrotron a Melbourne e l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) in Francia, è stata finora studiata per un'applicazione nel campo della cura di tumori cerebrali, nonostante questi abbiano un'incidenza di solo 1.4%. Il trattamento è stato testato su animali di piccola taglia in quanto l'applicazione sugli uomini richiede un approfondito studio in campo medico, logistico ed etico e lo sviluppo di nuovi e complicati software per il trattamento radioterapico. Il gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II di Napoli ha quindi proposto lo studio di questa tecnica al fine di applicarla alla cura del cancro alla mammella. Le radiazioni di sincrotrone, che possono essere sia monoenergetiche che polienergetiche, permettono la produzione di un fascio di raggi X con un flusso maggiore ed una minore energia rispetto a quello prodotto da un tubo di raggi X a regime di ortovoltaggio. Questo permette di scegliere l'energia ideale per il trattamento di radioterapia e di migliorare la salvaguardia dei tessuti sani circostanti l'area tumorale. La nuova tecnica di radioterapia rotazionale per il cancro al seno con fascio esterno di luce di sincrotrone (Synchrotron Radiation external beam Rotational *RadioTherapy*, SR³T) è stata quindi proposta come potenziale alternativa per la radioterapia convenzionale e, al fine di dimostrarne la fattibilità, sono state compiute delle simulazioni Monte Carlo e sono stati poi discussi i risultati.^[30]

3.2 Simulazione Monte Carlo

Il codice Monte Carlo utilizzato nella simulazione effettua del gruppo di Fisica Medica, basato sul software GEANT4 (versione 4.10.00)^{[31][32]}, è stato sviluppato per simulare l'irradiazione di un fascio esterno e monoenergetico di raggi X generato da una sorgente rettangolare. Questa è stata fatta ruotare di 360°, con un incremento di 1° per ciascuna rotazione, attorno all'asse verticale. Al fine di simulare la mammella è stato utilizzato anche in questo caso un fantoccio formato da un cilindro di polietilene, che simula l'attenuazione nel tessuto adiposo, ed il suo volume è stato diviso in voxel delle dimensioni di 1 x 1 x 1 mm³ in modo da ottenere la distribuzione di dose 3D nel fantoccio. L'energia rilasciata all'interno del cilindro, data sia dai fotoni primari che secondari, è stata poi registrata. I risultati ottenuti nella simulazione, che presentano un'incertezza minore dell'1%, sono stati confrontati con quelli ottenuti dalla ricerca di Boone.^[22]

3.2.1 Misure preliminari e set-up sperimentale

Le misure preliminari sono state compiute dal gruppo di Fisica Medica sia all'Austalian Synchroton che all'ESRF, ma finora sono stati analizzati solo i risultati ottenuti all'AS. I profili di distribuzione di dose sono stati ricavati con una camera a ionizzazione posta all'interno del fantoccio. Sono stati praticati, a diverse distanze dal centro, dei fori di diametro pari a 1.3 cm all'interno del cilindro, dove è stata posizionata la camera a ionizzazione. Al fine di ottenere la distribuzione radiale di dose la camera a ionizzazione è stata irradiata durante una rotazione completa per ciascuna delle posizioni scelte ed il fascio è stato collimato a 0.8 cm nella direzione *z*, direzione assiale del fantoccio cilindrico, e 1.5 cm nel piano *x-y*. Il fantoccio è stato posto su delle lastre di polimetilmetacrilato, di dimensioni pari a 20 x 20 x 18 cm³, il cui asse coincide con l'asse di rotazione e la cui funzione è quella di rappresentare la parete toracica.

La possibilità di ottenere la tecnica del *dose painting* è stata dimostrata attraverso misurazioni compiute con l'utilizzo di film radiocromici, di tipo EBT3, di dimensione pari a 10 x 5 cm. Nelle simulazioni sono stati utilizzati diversi fantocci, composti da due metà tenute insieme da cavi di nailon, irraggiati da un fascio di luce di sincrotrone collimato a 1.5 cm nella direzione z e 1.6 cm nel piano di rotazione. Il profilo di distribuzione di dose è stato ottenuto facendo variare orizzontalmente l'asse verticale di rotazione.

3.2.2 Effetto di Skin Sparing

Il codice Monte Carlo utilizzato è stato sviluppato per studiare la possibilità di adoperare un fascio monoenergetico di raggi X che presenta un'energia di circa 60 keV. In particolare è stato studiato l'effetto di *skin sparing* ottenuto con un fascio monoenergetico la cui energia variava tra i 60 ed i 175 keV. La simulazione è stata compiuta con un fantoccio cilindrico di polietilene di 14 cm di diametro ed il fascio di radiazioni è stato collimato a 6 mm nella direzione z e 16 mm nel piano x-y di rotazione. È stato quindi analizzato il rapporto tra la dose depositata nella zona periferica del fantoccio e quella rilasciata al centro al fine di valutare l'effetto di salvaguardia del tessuto sano circostante l'area tumorale.

3.3 Risultati ottenuti

Il profilo di distribuzione di dose è stato ottenuto con un fascio di luce di sincrotrone collimato a 8 mm nella direzione z e a 1.5 cm nel piano di rotazione e avente un'energia pari a 60 keV. I risultati sperimentali sono stati raffrontati con quelli dati dalla simulazione Monte Carlo ed il confronto mostra una buona concordanza tra i dati ottenuti (Fig. 3.1).



Fig. 3.1 – Confronto tra i dati misurati (simboli) e quelli dati dalla simulazione Monte Carlo (linee) relative alla percentuale della dose depositata al centro di un cilindro di polietilene di 14 cm di diametro irradiato da un fascio di luce di sincrotrone collimato a 1.5 cm nella direzione x-y.^[30]

La differenza percentuale tra i dati ottenuti e quelli prodotti dalla simulazione è risultata pari a 2.8% \pm 0.7% e 4.7% \pm 2.2% per un fascio collimato, rispettivamente, a 15 cm e a 1.5 cm.

È stata effettuata una simulazione Monte Carlo irraggiando un fantoccio cilindrico di polietilene di 14 cm di diametro con un fascio di radiazioni di sincrotrone con energia pari a 178 keV e collimato a 14 cm di spessore. La distribuzione di dose relativa è stata confrontata con quella ottenuta dal gruppo di Boone con la stessa geometria dell'apparato strumentale ed è stata osservata una deviazione massima del 2% (Fig. 3.2).



Fig. 3.2 – Confronto tra la distribuzione di dose ottenuta dalla simulazione Monte Carlo irraggiando un cilindro di PE di 14 cm di diametro con un fascio di luce di sincrotrone (curva rossa tratteggiata) e quella ottenuta dal gruppo di Boone con la stessa geometria dell'apparato strumentale (linea nera continua).^[30]

3.3.1 Effetto di skin sparing

Sono state misurate le distribuzioni di dose ottenute attraverso l'irradiazione di un cilindro di polietilene di 14 cm di diametro con un fascio di luce di sincrotrone collimato a 15 mm nella direzione z e a 6 mm nel piano di rotazione x-y. L'energia del fascio è stata fatta variare tra i 60 ed i 175 keV ed è stato compiuto il grafico della percentuale di dose

depositata al centro del fantoccio in funzione della distanza dall'asse di rotazione del cilindro (Fig. 3.3).



Fig. 3.3 – Distribuzione radiale di dose di un cilindro di PE di 14 cm di diametro irraggiato da un fascio di radiazioni collimato (15 mm x 5 mm) avente energia pari a 60, 80, 100, 120 e 175 keV.^[30]

È stato inoltre calcolato il rapporto tra la dose distribuita nella zona periferica del fantoccio e quella depositata al centro ed è stato compiuto il grafico di questa quantità in funzione dell'energia dei fotoni (Fig. 3.4).



Fig. 3.4 – Rapporto tra la dose distribuita nella zona periferica del fantoccio e quella depositata al centro in funzione dell'energia dei fotoni. L'energia è stata variata a 60, 80, 100, 120 e 175 keV.^[30]

Si può osservare che il rapporto calcolato diminuisce con andamento esponenziale all'aumentare dell'energia dei fotoni, andando da circa il 14% relativo a 60 keV a circa il 10% ottenuto a 175 keV.

Utilizzando questi dati si evince che se si considera un tumore posizionato al centro del fantoccio, il rapporto tra la dose assorbita dalla massa anomala e quella assimilata dalla pelle sana è di circa 10:1 a 175 keV e di circa 7.1:1 a 60 keV di energia.

3.3.2 Dose Painting

Le simulazioni Monte Carlo svolte hanno provato la fattibilità del *dose painting*, ottenuto irraggiando due "foci" distanti dal centro del cilindro di polietilene. La dose è stata somministrata in due rotazioni successive compiute attorno al fantoccio cilindrico.

La dose depositata è stata misurata attraverso l'uso di film radiocromici e sono state somministrate dosi di radiazioni pari a 1 e 0.6 Gy nelle due diverse regioni. La sovrapposizione delle code di diffusione delle due distribuzioni hanno prodotto un deposito di dose pari a 30 mGy nella regione compresa tra i due picchi di dose (Fig. 3.5).



Fig. 3.5 – La figura a) mostra la distribuzione di dose osservata grazie all'utilizzo di film radiocromici di tipo EBT3 mentre la figura b) mostra l'irradiazione di due "foci" posti distanti dal centro del fantoccio. La distribuzione di dose è stata ottenuta con due rotazioni complete della sorgente attorno al cilindro di polietilene.^[30]

3.4 Discussione dei risultati

Si è visto che ad un'energia di 60 keV il rapporto tra la dose depositata ai margini del fantoccio cilindrico e quella al centro risulta essere circa il 14%, valore prossimo al 10% ottenuto con un'energia di 175 keV. Quest'ultimo valore rappresenta l'energia necessaria ad un fascio monoenergetico di radiazioni a produrre un profilo di distribuzione di dose simile a quello ottenuto con un fascio polienergetico di raggi X ottenuti ad una tensione del tubo a raggi X pari a 320 kVp, indicando così la possibilità di ottenere un buon effetto di *skin sparing*.

La fattibilità del *dose painting* è stata dimostrata irraggiando due "foci" distanziati dal centro. La tecnica SR³T permette di ottenere una distribuzione di dose differenziata attraverso rotazioni multiple durante le quali viene variato il centro di rotazione e/o la velocità di rotazione del corpo irradiato.

Il valore dell'energia del fascio di luce di sincrotrone può essere variato per individuare l'energia ottimale nel caso di radioterapia con agente di aumento di dose (*doseenhancement agent*), quali particelle di oro somministrati nel sito tumorale. Ci si aspetta, infatti, che a basse energie (minori di 100 keV) si possa aumentare l'assorbimento di radiazione per effetto fotoelettrico attraverso l'uso di tali agenti.

La tecnica SR³T può essere eseguita durante l'acquisizione di immagini della sezione irraggiata della mammella attraverso un rivelatore per radiografia digitale, permettendo di realizzare la tomografia computerizzata dell'organo durante il trattamento e quindi la possibilità di determinare la distribuzione della dose attraverso la CT.^{[33][34]}

Questa ricerca, basata sia sulla simulazione Monte Carlo che sui dati acquisiti all'istituto Australian Synchrotron di Melbourne, mostra la possibilità di applicare la tecnica di radioterapia con luce di sincrotrone alla cura del cancro alla mammella attraverso l'uso di fotoni X a basse energie.

CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi è stata analizzata in dettaglio la tecnica radioterapica proposta dal gruppo del Professor Boone, sviluppata al Davis Medical Center di Sacramento, negli Stati Uniti, nel 2011. Il gruppo americano ha proposto la radioterapia rotazionale per la cura del cancro alla mammella con fascio esterno di raggi X a cono in regime di kilovoltaggio, tecnica definita kV-EBRT. Questo particolare tipo di terapia permette la diagnosi del tumore, la pianificazione del trattamento e la sua esecuzione sulla stessa piattaforma, apportando dei notevoli vantaggi. Tra questi c'è la possibilità di compiere il trattamento di radioterapia guidato dalle immagini, riducendo così errori di riposizionamento della paziente. La radioterapia rotazionale proposta da Boone offre quindi anche la possibilità di fornire alla paziente un trattamento più accurato ed efficace, rendendo la sua esecuzione più confortevole. Un ulteriore vantaggio è offerto dalla posizione prona della paziente che permette una riduzione dell'assorbimento delle radiazioni da parte di organi sensibili come il cuore ed i polmoni. La terapia kV-EBRT risulta vantaggiosa anche per la geometria dell'apparato strumentale, la quale è meno ingombrante e costosa dei LinAc convenzionali attualmente utilizzati. Inoltre, la possibilità di utilizzare fotoni a basse energie permette all'attrezzatura di essere posizionata in una normale struttura clinica, senza necessitare di un bunker come gli acceleratori lineari, e quindi un più facile accesso al trattamento. In questa tesi è stato esposto anche il lavoro svolto dal gruppo di Fisica Medica dell'Università Federico II di Napoli al fine di confermare la teoria proposta dal gruppo americano. Differentemente dalle simulazioni svolte da Boone, il gruppo di fisici italiani ha utilizzato un fascio di radiazioni la cui energia variava tra i 120 ed i 300 kVp.

Nel presente elaborato sono stati analizzati, infine, i risultati ottenuti dal gruppo dipartimentale di Fisica Medica inerenti allo sviluppo di una nuova tecnica radioterapica, basata sull'utilizzo di luce di sincrotrone. Un primo studio della simulazione Monte Carlo e dei dati raccolti negli istituti preposti mostrano la fattibilità di questa nuova tecnica che opera con fotoni a basse energie, garantendo così l'effetto benefico di *skin sparing* tipico della tecnica di radioterapia convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

[1] H. Gray. "Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice", Churchill Livingstone; 40th Edition, 2008.

[2] S. D. Nathanson, D. L. Wachna, D. Gilman et al., "Pathways of Lymphatic Drainage From the Breast", Annals of Surgical Oncology, vol. 8, pp. 837-843, 2001.

[3] A. Barrett, J. Dobbs, S. Morris, T. Roques, "Practical Radiotherapy Planning", Hodder Arnold, 2009.

[4] U. Veronesi, "Rationale and Indications for Limited Surgery in Breast Cancer: Current Data", World Journal of Surgical Oncology, vol. 11, pp. 493-498, 1987.

[5] "La radioterapia per il cancro alla mammella", <u>http://www.aimac.it/libretti-</u> <u>tumore/cancro-mammella-seno/radioterapia-cancro-mammella</u>

[6] P. Romestaing, Y. Lehingue, C. Carrie et al., "Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer", J Clin Oncol, vol. 15, pp. 963-968, 1997.

[7] M. C. Aznar, S-S Korreman, A. N. Pedersen, G. F. Persson, M. Josipovic, L. Specht, "Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation", The British Journal of Radiology, vol. 84, pp. 743-746, 2011.

[8] M. Rose, I. Olivotto, B. Cady et al., "Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results", Archives of Surgery, vol. 124, pp. 153-157, 1989.

[9] G. Taylor, A. Meltzer, "Inflammatory carcinoma of the breast", The American Journal of Surgery, vol. 33, pp. 34-49, 1995.

[10] S. Kumar, "Second Malignant Neoplasm Following Radiotherapy", International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 9, pp. 4744-4759, 2012.

[11] L. Tabar, B. Vitak, H. Chen et al., "The Swedish Two-Country Trial 20 years later", Radiol Clin North Am, vol. 38, pp. 625-651, 2000. [12] R. F. Levin, H. R. Feldman, "Teaching Evidence-Based Practice in Nursing", Springer Publishing Company, 2nd Edition, 2013.

[13] I. Sechopoulos, "A Review of the Breast Tomosynthesis. Part I. The Image Acquisition Process", Medical Physics, vol. 40, 2013.

[14] http://senologiadiagnostica.it/roma/tomosintesi/

[15] N. Antonelli, "Dosimetria in tomosintesi digitale del seno", Thesis for Diploma in Physics, Università Federico II di Napoli, 2016.

[16] J. M. Boone, T. R. Nelson, K. K. Lindfors, K. Yang, A. L. C. Kwan, F. Miller, "Dedicated brest CT: Initial Clinical Experience", Radiology, vol. 246, pp. 725-733, 2008.

[17] J. M. Boone, T. R. Nelson, K. K. Lindfors, J. A. Seibert, "Dedicated brest CT: Radiation Dose and Image Quality Evaluation", Radiology, vol. 221, pp. 657-667, 2001.

[18] http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=11055

[19] M. F. Khan, "The Physics of Radiation Therapy", Lappincott Williams & Wilkins, 3rd Edition, 2003.

[20] http://199.116.233.101/index.php/Generations_of_CT_Scanners

[21] https://mcnpx.lanl.gov/

[22] N. D. Prionas, S. E. McKenney, R. L. Stern, J. M. Boone, "Kilovoltage Rotational External Beam Radiotherapy on a Breast Computed Tomography Platform: A Feasibility Study", International Journal of Radiation Oncology biology physics, vol. 84, n. 2, pp. 533-539, 2012.

[23] S. Y. Huang, J. M. Boone, K. Yang, et al., "The characterization of breast anatomical metrics using dedicated breast CT", Medical Physics, vol. 38, pp. 2180-2191, 2011.

[24] J.P. Pignol, I Olivotto, E. Rakovitch, et al., "A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis", Journal of Clinical Oncology, vol. 26, pp. 2085-2092, 2008.

[25] A.M. Kirby, P.M. Evans, S.J. Helyer, et al., "A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (SuPr study): Comparing set-up errors and respiratory motion", Radiotherapy and Oncology, vol. 100, pp. 221-226, 2010.

[26] A.M. Kirby, P.M Evans, E.M Donovan, et al., "Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: A comparison of non-target tissue dosimetry", Radiotherapy and Oncology, vol. 96, pp. 178-184, 2010.

[27] P. A. De Lucia, "Kilovoltage Rotational External Beam Radiation Therapy (kV-EBRT) for breast cancer treatment", Thesis for MSC in Physics, Università Federico II di Napoli, 2015.

[28] http://www.ashland.com

[29] P. De Lucia, G. Mettivier, F. Di Lillo, A. Sarno, P. Russo, "SR-EBRT: Synchrotron radiation external beam rotational radiotherapy for breast cancer treatment", Europian Journal of Medical Physics, vol. 32, pp. 19, 2016.

[30] F. Di Lillo, G. Mettivier, A. Sarno, R. Casticoni, P. Russo, "Towards breast cancer rotational radiotherapy with synchrotron radiation", Physica Medica, 2017.

[31] S. Agostinelli, et al., "Geant4-a simulation toolkit", Nucl. Instrum. Methods, vol. 506, pp. 250-303, 2003.

[32] A. Sarno, G. Mettivier, F. Di Lillo, P. Russo, "A Monte Carlo study of monoenergetic and polyenergetic normalized glandular dose (DgN) coefficients in mammography", Physics in Medicine and Biology, vol. 62, pp. 306-325, 2017.

[33] R. Longo, F. Arfelli, R. Bellazzini, U. Bottigli, A. Brez, F. Brun, et al., "Towards breast tomography with synchrotron radiation at Elettra: first images", Physics in Medicine and Biology, vol. 42, pp. 1634-1649, 2016.

[34] A. Sarno, G. Mettivier, B. Golosio, P. Oliva, G. Spandre, F. Di Lillo, et al., "Imaging performance of phase-contrast breast computed tomography with synchrotron radiation and a CdTe photon-counting detector", Physica Medica, vol. 32, pp. 681-690, 2016.