

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. LEUCEMIA	3
2.1 LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA).....	5
2.2 LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC).....	6
2.3 LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA).....	8
2.4 LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC).....	9
2.5 TERAPIA E TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO.....	11
3. TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I.)	14
3.1 PROTOCOLLI TERAPEUTICI.....	15
3.2 ASPETTI TECNICI E FISICI.....	16
3.3 SCHEMI DI IRRADIAZIONE E TOSSICITA.....	17
3.4 DOSIMETRIA PREVISIONALE.....	20
3.5 DOSIMETRIA IN VIVO.....	22
3.6 REGIME DI IRRADIAZIONE A.O.U. DELLE MARCHE.....	24
4. MATERIALI E METODI	26
4.1 GEOMETRIA DI TRATTAMENTO.....	26
4.2 SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE ATTUALE.....	28
4.2.1 SIMULAZIONE PRE-TRATTAMENTO.....	30
4.2.2 DOSIMETRIA IN VIVO.....	33
4.2.2.1 CALIBRAZIONE DIODI.....	34
4.3 VERIFICA DOSIMETRICA DI UNIFORMITÀ.....	34

5. RISULTATI.....	36
5.1 PROGETTO PER IL NUOVO SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE..	36
5.2 BUNKER DI TRATTAMENTO DEDICATO.....	39
5.3 RISULTATI DI DOSIMETRIA.....	41
6. PROSPETTIVE FUTURE.....	44
7. CONCLUSIONI.....	45
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	46

1. INTRODUZIONE:

La moderna radioterapia inserisce tra i suoi obiettivi quello di svolgere un'irradiazione mirata e conformata alla neoplasia solida, volendo limitare l'induzione di tossicità ai tessuti e organi sani limitrofi. In caso di neoplasie ematologiche radiosensibili però, come le diverse forme leucemiche, la cui distribuzione ed estensione è prettamente sistemica, l'obiettivo di selettività di irradiazione è tecnicamente impossibile. Nasce quindi la necessità di utilizzo delle radiazioni sull'intero distretto corporeo, risparmiando gli organi a maggior sensibilità. È sulla base di tale ragionamento che si sviluppa nella pratica clinica la Total Body Irradiation (T.B.I), metodica che integrata alla terapia farmacologica, rientra nei regimi di condizionamento per i pazienti affetti da neoplasie ematologiche e candidati al trapianto di midollo osseo. In questa tesi si andranno ad osservare le generalità sia delle leucemie che dei trapianti di midollo osseo, ma soprattutto della TBI. Quest'ultima sarà poi approfondita analizzando le motivazioni che hanno portato ad un cambiamento sostanziale nella moderna radioterapia corporea totale, ovvero il passaggio dal sistema di immobilizzazione standard, dove il paziente si trovava in posizione semi seduta, al più moderno lettino per TBI che permette di effettuare il trattamento in posizione supina (in caso di pazienti pediatrici) e in decubito laterale. Questo nuovo sistema di immobilizzazione andrà a mitigare diversi limiti presenti nel precedente. I principali vantaggi risultano essere nel set-up e nella sua riproducibilità, nel confort per il paziente, ma anche a livello dosimetrico risulterà essere vantaggiosa con la possibilità di implementare compensatori tissutali, schermature polmonari su misura e di raggiungere valori di uniformità di dose ottimizzati. Scopo del presente lavoro è illustrare il nuovo progetto del sistema di immobilizzazione per

trattamenti TBI in posizione di decubito-laterale, evidenziandone gli aspetti migliorativi di set-up e dosimetrici.

2. LEUCEMIA:

La leucemia è una forma di tumore del sangue caratterizzata da una crescita anomala delle cellule staminali, dette cellule leucemiche o blasti, che interferisce con lo sviluppo delle normali cellule del sangue [1]. Le cellule staminali del midollo seguono due linee di sviluppo:

- Linfoide: daranno origine ai linfociti ovvero cellule del sistema immunitario che ci difendono nei confronti di virus e batteri, ma anche dalle cellule tumorali che si formano nel nostro corpo.
- Mieloide: formeranno gran parte dei globuli bianchi, le piastrine ed i globuli rossi [2].

Può accadere che una delle cellule staminali interrompa prima del tempo il suo processo di maturazione e che questa acquisisca la capacità di replicarsi illimitatamente e diventi resistente ai meccanismi di apoptosi, una modalità di controllo intrinseco presente nelle cellule normali. Così generati i cloni, cioè copie identiche della cellula originale, raggiungeranno rapidamente non solo il sangue ma anche la milza, i linfonodi, il fegato ed altri organi [2].

Comunemente le leucemie vengono distinte in acute e croniche, in base alla velocità di evoluzione della malattia. Nella leucemia acuta il numero di cellule tumorali aumenta velocemente e la comparsa dei sintomi è precoce, mentre nella leucemia cronica le cellule maligne tendono a riprodursi più lentamente, pur accumulandosi in maggiore quantità. Anche quest'ultime possono, in una percentuale variabile di casi, diventare aggressive. Un'altra importante distinzione riguarda le cellule da cui origina il tumore: se la malattia nasce dalle cellule linfoidi del midollo osseo si parla di leucemia linfoide, se invece la cellula di partenza è di tipo mieloide si parla di leucemia mieloide [3].

La leucemia è generalmente associata ai bambini, essendo uno dei pochi tipi di tumore che colpisce anche in età infantile, sebbene la malattia sia indubbiamente più comune tra gli adulti. Circa 350.000 persone ricevono una diagnosi di leucemia ogni anno, e si contano 250.000 morti [1]. In particolare, le leucemie acute rappresentano oltre il 25% di tutti i tumori infantili, collocandosi quindi al primo posto tra le neoplasie pediatriche più frequenti. Più in dettaglio, la leucemia linfoblastica acuta rappresenta circa il 75% di tutte le leucemie diagnosticate nella fascia di età 0-14 anni, mentre quella mieloide acuta rappresenta il 15-20%. Al contrario, negli adulti la maggior parte delle leucemie acute è rappresentata dalle forme mieloidi, mentre quelle linfoblastiche sono meno frequenti, circa il 25-30%. Le leucemie croniche prevalgono in età adulta mentre sono rare in età pediatrica [3].

Le leucemie più comuni, quindi, sono quattro e l'American Cancer Society nel 2022 ha stimato la distribuzione di nuovi casi negli Stati Uniti in base al tipo di leucemia nel seguente modo [4]:

- Leucemia mieloide acuta: 33%
- Leucemia mieloide cronica: 15%
- Leucemia linfoblastica acuta: 11%
- Leucemia linfocitica cronica: 33%
- Altre leucemie: 8%

2.1 LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA):

La LMA ha un'incidenza stimata in 3-4/100.000 persone ogni anno ma, essendo una malattia tipica dell'età avanzata, può arrivare anche a circa 10/100.000 persone per anno nella popolazione al di sopra dei 65 anni (70% dei casi totali). È una malattia caratterizzata dalla proliferazione di cloni di cellule staminali ematopoietiche non ancora completamente mature. Quest'ultime rimpiazzando il normale tessuto ematopoietico nel midollo, alterano la produzione delle altre cellule sanguigne, per poi entrare in circolo ed infiltrarsi in altri organi. L'eziopatogenesi non è chiara, però esistono dei fattori di rischio conosciuti, come l'esposizione a radiazioni ionizzanti, fumo di sigarette, agenti chimici tossici o la presenza di rari disordini genetici come la Sindrome di Down. Possono far aumentare il rischio anche alcuni trattamenti oncologici, quali la chemioterapia e la radioterapia utilizzate per un precedente trattamento per altra neoplasia [2].

I sintomi della leucemia mieloide acuta possono essere presenti in genere per pochi giorni o settimane prima della diagnosi. Quelli più frequenti sono dovuti all'emopoiesi alterata con conseguente anemia, trombocitopenia e granulocitopenia. La prima può manifestarsi con affaticamento, debolezza, pallore, malessere, dispnea da sforzo, tachicardia e dolore toracico da sforzo. La trombocitopenia può causare sanguinamento della mucosa, lividi, epistassi, sanguinamento delle gengive e i pazienti possono anche presentare emorragie spontanee, compresi gli ematomi intracranici o intra-addominali. Ed infine la granulocitopenia può portare a un alto rischio di infezioni, incluse quelle di eziologia batterica, virale e fungina [10].

Nonostante i miglioramenti nel trattamento, il tasso di sopravvivenza dei pazienti di età inferiore ai 65 anni è minore del 50% [5,6]. Il trattamento per la LMA è tipicamente suddiviso in fasi di induzione e post induzione. Le opzioni per la

terapia di induzione sono prettamente farmacologiche, mentre post induzione consistono nel trapianto allogenico di midollo osseo (proveniente da un donatore immunologicamente compatibile), trapianto autologo (proveniente dal paziente stesso) o chemioterapia. I trapianti allogenici possono curare dal 50% al 60% dei pazienti con tassi di recidiva minori del 20%, mentre i trapianti autologhi hanno tassi di sopravvivenza dal 45% al 55% [6,7,8]. Maggiore controllo della leucemia può essere ottenuto attraverso l'uso del trattamento con CY/TBI (ciclofosfamide più Total Body Irradiation), ma il tasso di sopravvivenza è paragonabile alle combinazioni chemioterapiche [9].

2.2 LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC):

La LMC ha un'incidenza stimata in 2/100.000 persone ogni anno, particolarmente tra i 40-50 anni di età e con una prevalenza per gli uomini [2]. È un disordine mieloproliferativo che ha un andamento tipicamente multifasico, caratterizzato da un tipico danno cromosomico; infatti, il 95% dei pazienti presenta il cromosoma Philadelphia così chiamato perché scoperto nel 1960 proprio a Philadelphia [2,10]. Questo si forma in seguito ad una traslocazione reciproca tra due cromosomi, in cui una porzione del cromosoma 9 contenente l'oncogene ABL si lega al gene BCR del cromosoma 22. Questa traslocazione genera un gene ibrido BCR-ABL che a sua volta dà origine ad una proteina anomala, la bcr-abl tirosin-chinasi. Quest'ultima ha un'attività incontrollata, che aumenta la proliferazione cellulare, diminuisce l'aderenza delle cellule leucemiche allo stroma del midollo osseo e protegge le cellule leucemiche dall'apoptosi. Nel tempo, le cellule portatrici di BCR-ABL vanno incontro ad altre lesioni genetiche responsabili del decorso della malattia [2,10].

Non è chiaro se questa anomalia sia una delle cause del tumore o se una delle sue conseguenze: per comprenderlo alcuni ricercatori hanno effettuato degli studi inserendo il gene fuso BCR-ABL in un gruppo di topi, osservando poi che questo causava una patologia simile alla LMC [11,12,13,14]. Per questo è stato creato un farmaco in grado di inibire l'attività del gene BCR-ABL, chiamato in seguito imatinib, che è stato sviluppato nel 1996 [15]. I primi studi clinici hanno mostrato l'effettiva remissione dalla malattia per tutti i pazienti ed infatti l'imatinib è stato approvato nel 2001. Sebbene la sua efficacia sia stata dimostrata, la resistenza al farmaco è spesso un problema, data l'instabilità genomica presente già nelle prime fasi della LMC, che favorisce la formazione di nuove mutazioni. Fortunatamente ci sono diversi farmaci alternativi come il dasatinib, il nilotinib, il bosutinib e il ponatinib, per intervenire in caso di resistenza [16]. Inoltre, come per la LMA le radiazioni ionizzanti sono uno dei fattori per cui si è accertata una responsabilità dello scatenarsi della malattia [2].

Per quanto riguarda la sintomatologia, la LMC è inizialmente asintomatica, con uno stadio "benigno" aspecifico (malessere, anoressia, perdita di peso) che, con il tempo, dà luogo a fasi accelerate con segni più evidenti, come splenomegalia, pallore, facilità a ecchimosi e sanguinamento, febbre, linfadenopatie e alterazioni cutanee [10].

Oltre all'utilizzo della terapia farmacologica, per il trattamento della LMC sono raccomandati i trapianti allogenici di cellule staminali se imatinib fallisce o in caso di malattia ad alto rischio [17]. Il tasso di sopravvivenza a cinque anni dopo trapianto allogenico è circa il 50%, con tasso di recidiva intorno al 20% [17]. La TBI a dose ridotta è stata efficace nel ridurre la morbilità associata con la mieloablazione, ma non è parte del regime di condizionamento standard [18].

2.3 LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA):

La LLA è una malattia caratteristica dell'età pediatrica e rappresenta il tumore più frequente nei bambini, maggiormente diagnosticata tra i 2 e i 5 anni di età, con un'incidenza stimata in 3-4/100.000 persone al di sotto dei 18 anni di età. L'incidenza presenta 2 picchi, uno entro i 10 anni di età e l'altro al di sopra dei 50 anni, rimanendo comunque una malattia rara [2,19].

La LLA è una malattia caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di una cellula staminale, già orientata verso la linea Linfoide B o T. Questa può avvenire a seguito di lesioni genetiche multiple che portano le cellule a perdere una serie di funzioni, compreso il controllo replicativo, favorendo così la formazione di cloni cellulari (blasti) fino alla quasi totale sostituzione della normale popolazione cellulare. Deve essere considerata una patologia sistemica in quanto si diffonde in tutto il corpo attraverso il sangue. Si distinguono leucemie linfoblastiche acute a cellule B (86% delle LLA) ed a cellule T (14% delle LLA) [2].

Non è ancora ben chiaro quali siano le cause che possano portare allo sviluppo di una LLA. Si pensa che entrino in causa sia fattori genetici costituzionali sia fattori ambientali (radiazioni ionizzanti o sostanze tossiche come i derivati del benzene, dei pesticidi) sia agenti infettivi (specialmente alcuni virus) [20]. La sintomatologia è molto simile a quella della LMA, con anemia, trombocitopenia e granulocitopenia. In aggiunta può verificarsi l'infiltrazione d'organo da parte di cellule leucemiche che porta all'epatomegalia, alla splenomegalia e all'ingrandimento dei linfonodi. L'infiltrazione del midollo osseo può causare dolori ossei e articolari, soprattutto nei bambini. La penetrazione del sistema nervoso centrale e l'infiltrazione meningea sono comuni e possono causare paralisi ai nervi cranici [10].

La maggior parte dei regimi di condizionamento iniziali per l'ALL, comprendono 3 fasi, la prima fase di induzione della remissione, la seconda di intensificazione e come terza una terapia di mantenimento, si raggiungono tassi di sopravvivenza liberi dalla malattia dell'80-90% [19]. Sia il trapianto allogenico che quello autologo di cellule staminali sono stati utilizzati con successo nel trattamento ma il trapianto allogenico è il più comune, anche se rimane la metodologia più intensiva e viene infatti preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio di recidiva precoce o quelli con una scarsa risposta alla terapia di induzione [5,19,21].

In uno studio retrospettivo di Davies et al. che ha confrontato ciclofosfamide più TBI (CY/TBI) vs. busulfano più ciclofosfamide (Bu/CY) per il trattamento dell'ALL infantile, è stato riscontrato che CY/TBI risulta avere un tasso di sopravvivenza libera da leucemia di 3 anni più elevato (55% vs. 40%) oltre ad un tasso di mortalità e di fallimento del trattamento inferiore rispetto a Bu/CY [22].

2.4 LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC):

La LLC è la tipologia più frequente negli adulti con un'incidenza stimata in 5/100.000 persone ogni anno. La malattia è tipica dell'età più avanzata con il 40% delle diagnosi effettuate oltre i 75 anni e solo il 15% entro i 50 anni. L'età media alla diagnosi è di circa 70 anni, con una leggera prevalenza degli uomini rispetto alle donne.

La Leucemia Linfatica Cronica è una neoplasia che consiste in un accumulo di linfociti maturi di tipo B nel midollo osseo, nel sangue e negli organi linfatici, in seguito ad una trasformazione maligna di uno dei linfociti che

produce dei cloni, ovvero un numero di cellule uguali caratterizzate da una lunga vita. L'eziopatogenesi è sconosciuta e, a differenza di altre forme di leucemia, non è neanche stabilita una relazione diretta tra radiazioni ionizzanti e l'insorgenza della LLC, ma è stata osservata una possibile relazione a seguito dell'utilizzo di pesticidi nelle attività agricole insieme ad una predisposizione di tipo familiare [2].

I pazienti sono spesso inizialmente asintomatici, con esordio di sintomi aspecifici come affaticamento, astenia, anoressia, perdita di peso, febbre e/o sudorazioni notturne che possono spingere a ulteriori accertamenti. Più del 50% dei pazienti presenta linfadenopatia (ingrossamento dei linfonodi) localizzata o generalizzata. In qualche caso più raro sono presenti anche splenomegalia, epatomegalia e manifestazioni cutanee [10].

A differenza della LLA e della LMA, la LLC è incurabile e, sebbene esista un trattamento, la maggior parte dei pazienti hanno una ricaduta [8]. La chemioterapia o i trapianti di cellule staminali autologhe vengono utilizzati per aiutare gli sforzi di remissione. Tuttavia, Ritgen et al. hanno scoperto che un gene variabile a catena pesante non mutato svolge un ruolo importante nel successo del trapianto. La ricaduta è inevitabile nel gruppo con geni non mutati, considerando che pazienti con geni mutati a catena pesante sono andati in remissione dopo trapianto autologo [23]. Nei pazienti anziani, il trattamento con TBI e chemioterapia prima del trapianto ha una mortalità del 40-50%, quindi vengono tipicamente utilizzati dei dosaggi farmacologici e radioterapici più bassi [18].

2.5 TERAPIA E TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO:

La terapia, in linea generale, deve essere volta alla eradicazione del clone neoplastico. Il piano terapeutico dipende da vari fattori:

- tipo di leucemia (linfoide o mieloide)
- sottotipo di leucemia
- età del paziente
- condizioni cliniche
- presenza di grave infezione alla diagnosi
- presenza di malattia nel sistema nervoso centrale [2].

Nel contesto delle leucemie acute, il trapianto di midollo osseo è una procedura necessaria per la cura delle forme di malattia più feroci, e cioè di circa due terzi delle LMA e circa un terzo delle LLA. Con il termine “trapianto” si intende lo spostamento di cellule vive e, in quanto tale, esso si distingue in 2 tipologie di trapianto [24]:

- Autologo: dove le cellule staminali ematopoietiche (CSE) vengono prelevate direttamente dal paziente che viene poi sottoposto ad una massiva chemioterapia tale da cancellare quasi completamente il midollo osseo, al punto da non consentire un recupero spontaneo dall'aplasia conseguente. Questo tipo di chemioterapia mieloablativa è possibile solo se, dopo la somministrazione, la formazione delle cellule del sangue venga ripristinata reinfondendo le CSE del paziente precedentemente prelevate e garantendo la rigenerazione del midollo osseo.
- Allogenico: dove il donatore è un'altra persona, e dove, insieme alle CSE, si trapianta anche un nuovo sistema immunitario, derivante sia dai globuli bianchi che sono contenuti nella sacca di trapianto, ma

anche dai globuli bianchi che dal trapianto in poi si creeranno per proliferazione e maturazione delle CSE del donatore. Proprio per questo motivo, la compatibilità genetica tra donatore e ricevente è un criterio indispensabile. In particolar modo è la famiglia di geni “human leukocyte antigens” (HLA) a stabilire la compatibilità tra il sistema immunitario del ricevente e quello del donatore. Un’incompatibilità, anche parziale, di questi geni, determina un’identificazione errata delle cellule donate da parte delle cellule dell’organismo in cui il trapianto si deve sviluppare. È quindi possibile si verifichi una condizione chiamata “reazione del trapianto contro l’ospite” (Graft-versus-Host-reaction, GVHD), cioè un’importante attivazione immunitaria dei globuli bianchi del donatore contro diversi organi del ricevente, e che questa reazione sfoci in una vera e propria malattia, in grado di mettere seriamente a rischio la vita del paziente. Potrebbe verificarsi anche che questa diversità dei geni HLA vada nella direzione opposta, comportando un’attivazione del sistema immunitario del ricevente, non adeguatamente condizionato dalla terapia pre-trapianto, contro le CSE trapiantate. In questo caso, ciò che si osserva è un rigetto [24].

In genere il trapianto di midollo osseo viene utilizzato come consolidamento di una precedente risposta ottenuta con la chemioterapia di induzione ed eventualmente di consolidamento [24].

In pazienti anziani o molto fragili per comorbidità, può essere presa in considerazione una chemioterapia conservativa, con l’obiettivo di un controllo temporaneo della malattia. Invece, nei pazienti più giovani si prevede una chemioterapia intensiva, con lo scopo di eliminare le cellule leucemiche presenti nel sangue, che viene somministrata in regime di ricovero e per via endovenosa. A seguito della chemioterapia si verifica la fase di aplasia dove i valori delle cellule sanguigne (globuli rossi, bianchi e

piastrine) scendono a livelli molto bassi, prima che le cellule normali inizino a ricrescere, predisponendo il paziente a rischio di infezioni anche gravi ed a sanguinamenti. Per questo motivo, accanto alla chemioterapia intensiva, viene associata un'intensa terapia di supporto, con trasfusione di globuli rossi e/o di piastrine, con somministrazione di antibiotici, antivirali, antifungini e fattori di crescita per cercare di prevenire quanto possibile eventuali complicanze [2]. Oltre alla chemioterapia nel regime di condizionamento del paziente è comunemente utilizzata la tecnica di irradiazione corporea totale (TBI) in quanto quest'ultima amplifica l'effetto e partecipa alla finalità mieloablativa dei farmaci chemioterapici.

3. TOTAL BODY IRRADIATION (T.B.I.):

Conosciuta nella sua forma anglosassone Total Body Irradiation (TBI), in italiano prende il nome di irradiazione corporea totale, viene descritta per la prima volta da Dessauer nel 1907 come “bagno di raggi X” per la cura di pazienti affetti da linfoma o da neoplasia solida diffusa. È una tecnica di radioterapia oncologica che utilizza fasci di fotoni mega voltaici impiegata da oltre 40 anni, ampiamente evoluta nelle ultime due decadi, passando da trattamento prettamente citolitico e palliativo a metodica radioterapica d’elezione nei programmi terapeutici avanzati delle emopatie maligne, ovvero nel condizionamento dei pazienti avviati a trapianto di midollo osseo [25,26]. Nello specifico, l’attuale ruolo della TBI è triplice: 1. sopprimere il sistema immunitario del ricevente per prevenire il rigetto del midollo del donatore; 2. distruggere le cellule tumorali residue dopo i trattamenti chemioterapici; 3. fornire spazio per l’innesto di cellule staminali attraverso la citolisi della normale cellularità midollare [5,26,27,28]. La TBI fornisce una dose uniforme di radiazioni a tutto il corpo, penetrando in aree come il sistema nervoso centrale e i testicoli, dove la tradizionale chemioterapia è inefficace. Inoltre, consente di personalizzare la terapia con la possibilità di schermare o potenziare la dose in determinate regioni, a seconda delle necessità [29,30]. Sebbene l’impiego della TBI vada acquistando sempre maggiore rilevanza in ambito oncoematologico e radioterapico, la distribuzione geografica dei presidi sanitari che eseguono irradiazione corporea mieloablativa risulta caratterizzata da un alto grado di disomogeneità. Questo perché richiede ampie sale di trattamento e una specifica preparazione del personale coinvolgendo diverse partecipazioni specialistiche nella scelta dei parametri che la caratterizzano (energia, frazionamento, rateo di dose, dose singola, dose totale, dose al polmone, ecc.) come l’ematologo che propone il trattamento; il medico oncologo radioterapista che lo discute

scegliendo e accettando la metodologia come atto terapeutico in base alle diverse situazioni cliniche; l'esperto in fisica medica, responsabile della dosimetria, che collabora allo studio tecnico applicativo ed è in sintonia attiva con il radioterapista che rimane il responsabile unico del procedimento terapeutico [25].

3.1 PROTOCOLLI TERAPEUTICI:

Si possono riconoscere 3 tipologie di utilizzo della TBI nella oncoematologia, che si differenziano per dose erogata e finalità, e sono:

- Mieloablative: precede assieme alla chemioterapia il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Vengono somministrate dosi sopraletali, che oscillano da 8 a 15 Gy, generalmente queste vengono frazionate ma possono anche essere somministrate dosi singole in unica seduta con valori intermedi di rateo di dose (es. 8 Gy a 18-20 cGy/min) [25,38,45].
- Non mieloablative: parte del regime di condizionamento dei pazienti candidati al trapianto, si tratta di una complessa procedura che mira all'azione terapeutica della GHVD ed è utilizzata principalmente in pazienti con più di 55 anni o con recidivanti. Il protocollo attualmente adottato nella pratica clinica prevede 2 Gy in seduta unica con rateo di dose <10 cGy/min senza schermature [39,41].
- Citoablative a basso dosaggio: ha dimostrato di poter svolgere un ruolo primario come primo trattamento dei linfomi non Hodgkin a basso grado di malignità e della leucemia linfatica cronica, ottenendo, negli stadi avanzati, sopravvivenze a 10-15 anni del 30-40% [40]. Le dosi somministrate sono basse e variabili, non essendoci un protocollo standard, generalmente prevedono una dose giornaliera di 10-15 cGy

e frazionamenti da 2 a 3 volte la settimana per 5 settimane [25].

3.2 ASPETTI TECNICI E FISICI:

L'attuazione della metodica TBI richiede la dotazione di specifiche apparecchiature e attrezzature con caratteristiche non sempre richieste dalla radioterapia tradizionale. È raccomandato ottenere una uniforme distribuzione di dose nel corpo intero, con variazioni comprese tra $\pm 10\%$ rispetto alla dose data al punto di riferimento. Gli aspetti da prendere in considerazione nella TBI sono [25,46,47,48,49]:

- unità di terapia: Si utilizzano acceleratori lineari (Linac) con energia del fascio fotonico variabile da 4 a 12 MV e rateo di dose anch'esso variabile da pochi a decine di cGy/min.
- dimensioni del bunker e del campo: la tecnica TBI richiede una distanza tra la testata dell'acceleratore e la pelle del paziente (SSD) ampia, che varia nei diversi centri da un minimo di 3,5 fino a 6 metri. Le dimensioni del campo invece sono 40 x 40 cm² con rotazione del gantry a 90° e dei collimatori a 45°.
- tipo di incidenza del fascio: latero-laterale (L-L) o antero-posteriore (AP) e postero-anteriore (PA), risulta consigliata la irradiazione AP-PA per ottenere una migliore omogeneità di dose e un più agevole e corretto posizionamento degli schermi.
- sistemi di contenzione del paziente: lettino per posizione distesa, supporto per posizione eretta o semi seduta.
- posizionamento di: schermi a trasmissione parziale per ridurre la dose agli organi a rischio, compensatori per rendere omogenea la dose nei

vari distretti corporei uno spoiler per ridurre l'effetto build-up ed omogeneizzare la dose sulla pelle.

- sistemi di verifica del posizionamento di schermi e compensatori
- distribuzione dei dispositivi per la dosimetria in vivo e verifica dosimetrica: la dosimetria in vivo deve essere prevista come parte integrante del trattamento stesso ed è fortemente raccomandata dalla AAPM TG17. Vengono utilizzati i più recenti rivelatori MOSFET (Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor) con lo scopo di verificare la dose assorbita nel punto di riferimento, valutare l'omogeneità dosimetrica e verificare l'efficacia dosimetrica dei compensatori e dello spoiler.
- set-up: è raccomandato che sia il più semplice, riproducibile e comodo possibile per garantire il normale svolgimento di ogni singola frazione del trattamento senza interruzioni, ridurre i tempi di posizionamento del paziente e soprattutto garantire l'accuratezza della distribuzione della dose prescritta.

3.3 SCHEMI DI IRRADIAZIONE E TOSSICITÀ:

La principale azione della TBI è indubbiamente l'eradicazione totale o parziale dei clonogeni oncopoiatici radiosensibili. La radioterapia può indurre un danno letale, sub letale o potenzialmente letale sulle cellule in tutte le fasi del ciclo (G1/S/G2/M) o non ciclanti (G0). L'apoptosi radioindotta è sicuramente uno dei fenomeni radiobiologici di uccisione cellulare più importanti conseguenti alla somministrazione della TBI [31]. Le dosi impiegate nella TBI mieloablativa, associata alla chemioterapia, possono a

volte superare la tolleranza di organi a rischio, quali ad esempio il polmone o il cristallino. In particolare, il polmone, organo critico per eccellenza, è maggiormente a rischio di tossicità; infatti, la polmonite interstiziale (IP) è stata una delle principali complicanze fatali della TBI quando somministrata nei programmi di trapianto allogenico. La prescrizione della dose deve essere data all'emispessore dell'addome e del polmone con acquisizione dei dati geometrici e densitometrici della sezione centrale del fascio e di almeno tre sezioni polmonari (parenchima superiore, medio e inferiore) del singolo paziente. Opzionale può risultare la prescrizione della dose ad altri organi critici quali gonadi, cristallino, rene. La variazione di dose nei diversi punti di riferimento deve essere compresa tra $\pm 10\%$; nei casi in cui, per le disomogeneità di spessore del paziente non si rientra in tale range, deve essere previsto l'impiego di compensatori per le aree a minor spessore [32]. Nella prescrizione della dose deve essere compreso il frazionamento della stessa, il valore della dose singola e totale e il rateo di dose. Al fine di non avere variazioni del rateo di dose che possano essere significative in termini di tossicità, i compensatori personalizzati polmonari devono essere a trasmissione parziale e impiegati durante tutto il trattamento. La quantità di radiazione erogata per unità di tempo (dose rate) riveste sicuramente minore importanza nei trattamenti frazionati rispetto ai trattamenti in dose singola, ma sulla scorta dei più recenti dati desunti dalla letteratura il rateo di dose alto (>20 cGy/min) anche in regime frazionato comporta una maggiore incidenza di tossicità, dimostrata per l'incidenza di cataratta, infatti oscilla da 6 a 15 cGy/min, in linea con le raccomandazioni dell'Associazione Americana dei Fisici in Medicina (AAPM) TG-17, in quanto è stato segnalato che dose rate minori di 20 cGy/min contribuiscono a ridurre le complicazioni. [33,34,42]. Per quanto riguarda il frazionamento della dose, l'iperfrazionamento risulta comunque attualmente la pratica più utilizzata (nel

70% dei casi) e fra i tanti schemi il più frequente è quello disegnato a Seattle che prevede la somministrazione di 2 Gy in due frazioni al giorno, con un intervallo di almeno 6h l'una dall'altra, per tre giorni e con una dose al polmone pari o inferiore al 75% di quella totale [35,36]. Le esperienze ottenute negli ultimi venti anni hanno evidenziato come la somministrazione di TBI con un regime frazionato o iperfrazionato possa indurre una minore incidenza di effetti collaterali rispetto a quella osservata dopo l'impiego di dose singole (8-10 Gy) somministrate con un elevato rateo di dose. Anche le probabilità di un elevato grado di tossicità radioindotta e di una conseguente letalità si sono dimostrate minori dopo schemi di TBI frazionata mediante una o più sedute giornaliere. In una parte dei pazienti sottoposti a TBI mieloablative si può osservare una serie di reazioni acute radioindotte che insorgono in corso di TBI (specialmente quando somministrata con dosi singole a basso rateo di dose) e persistono per circa 3-4 giorni. Astenia, nausea e vomito compaiono dopo la somministrazione di circa 3 Gy e possono restare intense per 24-48 ore. L'insorgenza di diarrea, eritema cutaneo e mucosite è variabile e dipendente anche dai condizionamenti farmacologici mentre l'alopecia è un evento quasi costante. È necessario ricordare che gli effetti collaterali sfavorevoli che compaiono dopo più di 100 giorni sono considerati espressione di tossicità tardiva [25]. La maggior parte dei dati pubblicati suggerisce che la tossicità gastrica è rara per dosi di radioterapia convenzionale inferiori o uguali a 45 Gy, viceversa il rischio aumenta per dosi totali superiori o uguali a 50 Gy associate o meno alla chemioterapia o in caso di radioterapia non convenzionale [37]. Possono altresì insorgere problemi a carico del parenchima epatico e del condotto biliare ma anche a livello del parenchima renale, nel quale può scatenarsi un quadro di insufficienza renale. Altri effetti collaterali molto comuni sono rappresentati dall'insorgenza di disfunzioni alle gonadi a cui poi ne consegue l'infertilità del paziente. Anche

la cataratta è un effetto collaterale tardivo e nel 1995 è stato effettuato uno studio che verteva sulla prevalenza di cataratta su 407 pazienti adulti, per i quali la TBI è stata attuata o frazionata (n=333) o in una singola dose (n=74). La probabilità di prevalenza della cataratta 11 anni dopo il trattamento era 85% per una singola dose (10 Gy) e 50% e 34% rispettivamente per TBI frazionate a basso dosaggio (> 12 Gy) e TBI frazionate a dose elevata. Inoltre, le cataratte erano più gravi in pazienti trattati con una singola dose [43]. Infine, un ulteriore effetto collaterale tardivo può essere rappresentato dalla comparsa di secondi tumori, in quanto una dose totale di T.B.I maggiore a 10 Gy è stata correlata all'aumento di tale incidenza [25].

La scelta di trattamento preferibile è quindi uno schema frazionato o iperfrazionato mediante multiple frazioni giornaliere intervallate da un minimo di 4-6 ore che prevede una dose totale di TBI superiore a 10-12 Gy ed erogate con rateo di dose/tessuto inferiore ai 15-16 cGy/min sembra essere preferibile agli schemi di TBI somministrati in dose singola (7-10 Gy) ad intermedio o elevato rateo di dose (>15-20 cGy/min), perché meglio tollerato nella sua esecuzione e meno inducente di tossicità subacuta o tardiva di grado severo sia nei pazienti adulti che nei pediatrici [25].

3.4 DOSIMETRIA PREVISIONALE:

Si tratta delle metodologie per ottenere la dosimetria necessaria alle diverse tipologie di trattamenti TBI. Esistono diversi approcci per la determinazione delle UM necessarie per garantire un preciso valore di dose assorbita nel punto di normalizzazione in paziente (solitamente all'emispessore dell'addome). Un metodo prevede la determinazione delle UM mediante

precisi modelli e algoritmi di calcolo previsionali e, successivamente, la verifica sperimentale della dose assorbita nel punto di riferimento mediante la dosimetria in vivo. Un altro metodo prevede il calcolo previsionale (stima indicativa) delle UM e un controllo durante il trattamento della dose assorbita mediante dosimetria in vivo in alcuni punti del corpo del paziente fino al raggiungimento del valore della dose assorbita prescritta. Mentre nel primo caso la misura ha essenzialmente una finalità di controllo della bontà del modello utilizzato, nel secondo la misura è essenziale in quanto la stima delle UM è indicativa; pertanto, è necessario correggere online il valore delle stesse fino al raggiungimento della dose prescritta. Le procedure di acquisizione dei dati del paziente (dimensioni, anatomia, organi a rischio, ecc.) dovrebbero seguire protocolli standardizzati, al fine di evitare ogni discrezionalità. Indipendentemente dalla modalità di acquisizione delle varie informazioni anatomiche (TC, immagini radiografiche) è necessario che ogni informazione anatomica sia riferita al paziente in posizione conforme a quella di trattamento; sono infatti numerosi i distretti corporei che modificano la loro dislocazione a seconda della postura assunta e questo può portare a sottostimare o sovrastimare le UM calcolate, nonché ad un errato disegno di eventuali schermi o compensatori. L'elaborazione di un modello di calcolo della dose in TBI dovrebbe essere effettuata tenendo presenti le particolari condizioni geometriche della TBI stessa e organizzando una metodologia sperimentale che permetta di effettuare misure di verifica con fantocci di differenti dimensioni nelle effettive geometrie di irraggiamento. Il modello dovrebbe prevedere la stima dei valori di dose sia nel punto di prescrizione, che sugli organi a rischio (polmoni, reni, ecc.) e lungo l'asse perpendicolare all'asse del fascio (distretti di spessore differente quali testa, torace, addome, gambe). Dovrebbe inoltre prevedere il calcolo delle eventuali schermature e/o compensatori da utilizzarsi in caso di disomogenità non accettabili. Il

modello dovrebbe altresì prevedere e quantificare le perturbazioni apportate alla dose erogata da ogni accessorio che venga interposto sul cammino del fascio (schermi superficializzatori, portabloccchi, ecc.). è inoltre necessario sottoporre il calcolo delle distribuzioni di dose per i trattamenti TBI ad un rigoroso piano di controlli di qualità, in considerazione delle particolari situazioni geometriche utilizzate (differenti SSD, campi di irradiazione molto estesi, ecc.) [51,52].

3.5 DOSIMETRIA IN VIVO:

Al fine di garantire una accurata irradiazione del corpo intero entro la tolleranza terapeutica, è necessario effettuare un controllo dosimetrico direttamente sul paziente. In questo contesto, la dosimetria in vivo deve essere prevista non solo come una semplice procedura di verifica ma come parte integrante del trattamento stesso [46]. Infatti, lo scopo principale della dosimetria in vivo in TBI è sia quello di verificare la dose assorbita nel punto di riferimento e valutare l'omogeneità dosimetrica lungo il corpo del paziente, sia verificare e controllare dosimetricamente l'efficacia dei compensatori o degli schermi utilizzati in corrispondenza dei vari distretti corporei (capocollo, torace, arti, ecc.). Inoltre, quando il sistema dosimetrico utilizzato in TBI fornisce una lettura immediata del valore di dose assorbita, la dosimetria in vivo permette un controllo diretto del trattamento radiante dando la possibilità di modificare il numero di UM impostate al LINAC per l'irradiazione del paziente in seguito al confronto tra il valore della dose assorbita misurata e il valore della dose assorbita prescritta nel punto di riferimento.

I rivelatori più diffusamente impiegati per la dosimetria in vivo in TBI sono i dosimetri a termoluminescenza e i rivelatori a semiconduttore [53,54], più recente è l'applicazione dei rivelatori MOSFET (Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect Transistor) [55]:

- Rivelatori a semi conduttore: Sono rivelatori che presentano una elevata sensibilità alla radiazione, piccole dimensioni e offrono la possibilità di una lettura immediata del valore della dose assorbita [56]. Essendo la risposta di questi dosimetri influenzata dalla dose accumulata, dal rateo di dose, dalla temperatura e dall'angolo fascio-rivelatore, è indispensabile effettuare la taratura del semiconduttore nelle condizioni geometriche-fisiche della TBI.
- Rivelatori a termoluminescenza: Sono piccoli dosimetri dotati di buona sensibilità alla radiazione, scarsa dipendenza al rateo di dose e alle energie della radiazione in uso in radioterapia [56]. Inoltre non hanno necessità di essere connessi ad elettrometri tramite cavi per cui possono essere facilmente applicati sulla cute del paziente. Non possono essere utilizzati qualora sia richiesta una dosimetria in tempo reale, data la complessità della procedura di lettura.
- Rivelatori MOSFET: Hanno dimensioni piccole, non attenuano il fascio di radiazioni, presentano una risposta indipendente dalla temperatura, poco dipendente dall'energia e dal tipo (fotoni/elettroni) delle radiazioni impiegate in radioterapia, permettono una lettura sia immediata che differita e, se non azzerati, mantengono l'informazione dosimetrica per molto tempo; anch'essi non hanno necessità di essere connessi ad elettrometri tramite cavi per cui possono essere facilmente applicati sulla cute del paziente. Anch'essi presentano una dipendenza angolare della risposta, hanno sensibilità e riproducibilità variabili con la tensione di alimentazione e una "vita" (dose massima accumulabile)

breve, relativamente agli altri tipi di dosimetri.

I dosimetri devono essere posti sulla cute del paziente, in coppia (uno “in entrata” e l’altro “in uscita”) nel punto di riferimento (addome) e nei vari distretti corporei, quali: testa, collo, mediastino, polmoni, ombelico, ginocchio e caviglia. Successivamente, per ogni distretto, le coppie di valori misurati devono essere utilizzate per calcolare la “dose a metà spessore”, con metodi analoghi a quelli reperibili in letteratura [55,57]

3.6 REGIME DI IRRADIAZIONE DELLA A.O.U. DELLE MARCHE:

La SOD di Radioterapia dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche tratta con la T.B.I principalmente casi di leucemia linfoblastica acuta. In base alla finalità e alle caratteristiche del paziente, il trattamento può essere erogato in condizione semiablattiva o mieloablattiva. Nella nostra Azienda Ospedaliera, la maggior parte dei trattamenti TBI seguono lo schema di Seattle, ovvero 2 frazioni al giorno da 2Gy separate da un intervallo di 6h, per tre giorni, con una somministrazione complessiva di 12Gy. Indicativamente, negli ultimi due anni i trattamenti mieloablattivi sono stati oltre l’85% del totale delle procedure TBI eseguite. In accordo con le linee guida e le pubblicazioni internazionali, al fine di limitare il più possibile gli effetti avversi alla salute, il dose-rate del trattamento è impostato al valore minimo di 100 UM/min, che corrispondono a un rendimento del LINAC di 8 cGy/min in condizioni TBI. La prescrizione di dose di 2Gy/fz è riferita al punto corrispondente all’emispedore del paziente a livello dell’ombelico (vedi Fig. 1).

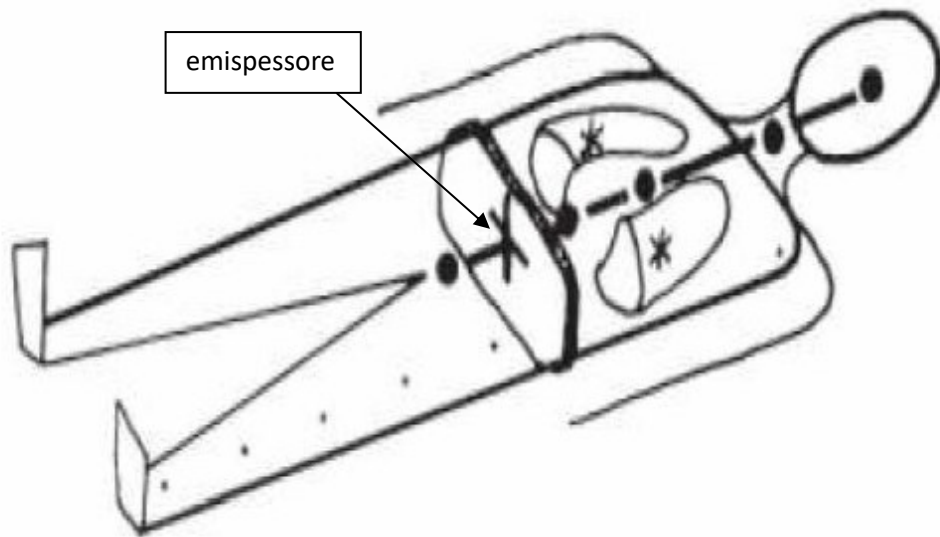


Fig. 1: punto di prescrizione della dose [46].

4. MATERIALI E METODI:

Al fine di evidenziare i vantaggi dell'utilizzo del nuovo sistema di immobilizzazione ci si è basati su uno studio di fattibilità elaborato dalla SOD di Fisica Sanitaria. L'analisi è partita da un'indagine degli aspetti teorici che recano un vantaggio di tipo dosimetrico, di riproducibilità e di confort e si è conclusa con una misura di uniformità di dose in fantoccio condotta nella nuova configurazione.

4.1 GEOMETRIA DI TRATTAMENTO ATTUALE:

La geometria del trattamento richiede che il paziente sia immobilizzato in posizione semi-seduta con il corpo interamente incluso nel campo di radiazione. Per metà trattamento il paziente è rivolto verso la sorgente di radiazione e per la rimanente metà è rivolto in direzione opposta.

Ogni frazione, quindi, è suddivisa in due campi che corrispondono ai due differenti ingressi della radiazione: antero-posteriore (AP) e postero-anteriore (PA).

Per assicurare che le dimensioni del campo di radiazione siano sufficientemente ampie allo scopo, il paziente è posto a notevole distanza dalla sorgente. In particolare, l'immobilizzazione più accurata dal punto di vista dosimetrico richiede che l'emispessore del paziente sia posto a distanza fissa (SAD) di 360 cm dalla sorgente di radiazione (vedi Fig. 4).

Inoltre, il campo di radiazione è impostato con la massima apertura ammissibile di 40x40 cm² e collimatore inclinato a 45° (vedi Fig. 2-3).

Il trattamento è erogato con gantry fisso a 90°, con energia di 6MV fornita da un LINAC Varian 21EX.

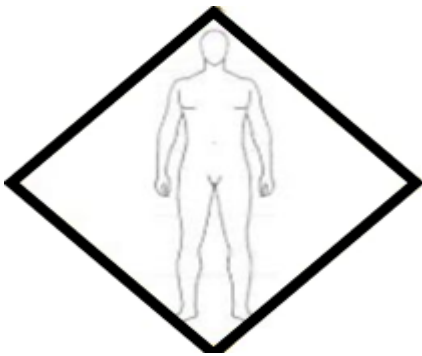


Fig. 2: campo di irradiazione visto frontalmente

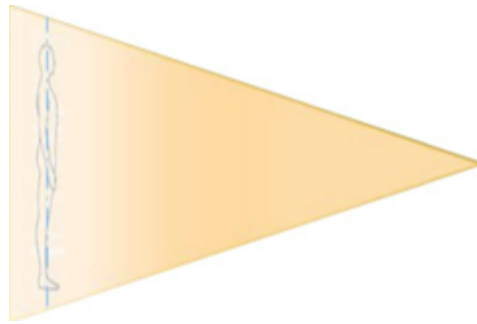


Fig. 3: campo di irradiazione visto lateralmente

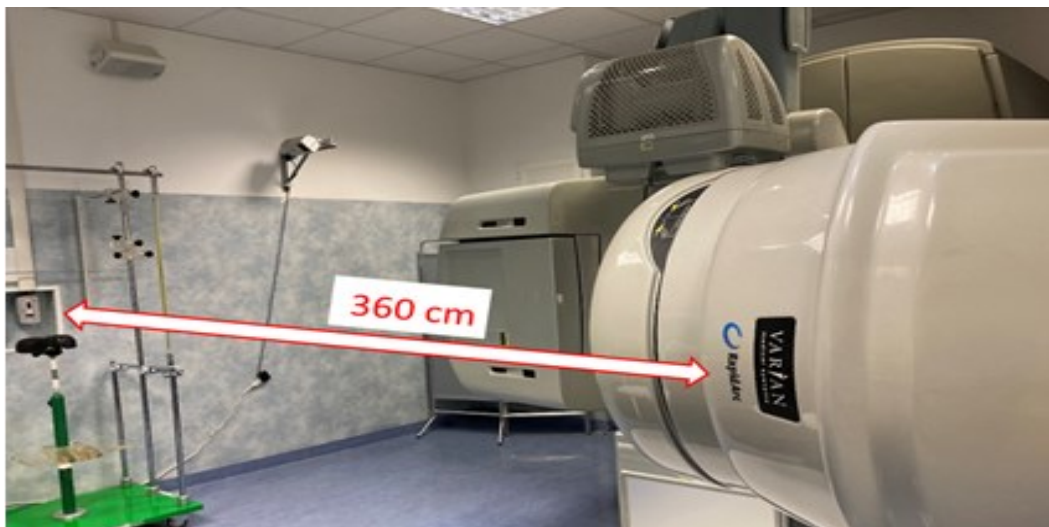


Fig. 4: distanza dalla sorgente all'emispessore del paziente (SAD)

4.2 SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE ATTUALE:

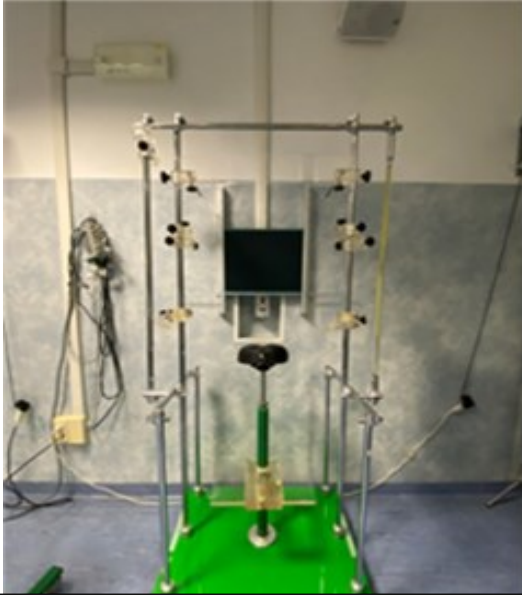


Fig. 5: attuale sistema di immobilizzazione

Il sistema di immobilizzazione attualmente utilizzato dalla SOD di Radioterapia della AOU delle Marche è costituito da struttura realizzata in alluminio con diversi sostegni regolabili in altezza, per adattarsi alle esigenze specifiche del paziente. Presenta un sedile centrale con una pedana poggia-piedi, un sostegno poggia-testa e dei manubri a destra e sinistra del paziente per l'appoggio delle mani (vedi Fig. 5). Tra il paziente e la sorgente viene interposto uno spoiler in PMMA, ovvero uno schermo di plexiglass, dallo spessore di 1,5 cm (vedi Fig. 6). Questo ha lo scopo principale di superficializzare la dose alla cute e viene utilizzato anche come piano di appoggio per posizionare le schermature polmonari.



Fig. 6: spoiler in PMMA di 1,5cm

Il sistema adottato presenta alcune criticità:

- Difficoltà nel posizionamento e nell'utilizzo di compensatori tissutali per regioni come testa, braccia e gambe. I compensatori sono spessori di PMMA o sacchetti di materiale di materiale acqua equivalente volti a pareggiare le zone corporee con spessore inferiore a quello addominale e non utilizzarli comporta una minore omogeneità di dose. Una precedente studio di tesi [57] ha misurato la dose ricevuta dai vari distretti corporei (braccia, testa, gambe) dimostrando che, senza l'utilizzo di compensatori, la dose a corpo intero può arrivare al 30% in più della prescrizione in alcuni casi di pazienti brachitipi.
- Minore assicurazione di riproducibilità della posizione del paziente e della sicurezza del trattamento, questo perché il paziente, già indebolito dalle cure chemioterapiche passate e dalle sedute radioterapiche, fatica a mantenere la posizione corretta per tutta la durata del trattamento e potrebbe muoversi o cadere. Per ridurre questa problematica, ogni frazione viene interrotta quattro volte, due nel campo di trattamento AP e due nel campo PA. Questo permette al personale tecnico e medico di controllare che il paziente non si sia mosso dalla posizione iniziale e che sia in grado di continuare il trattamento, nonostante la posizione scomoda. I molteplici controlli durante la seduta allungano notevolmente la durata del trattamento [50].

4.2.1 SIMULAZIONE PRE-TRATTAMENTO

La pianificazione del trattamento mieloablativo standard inizia con una fase simulativa, in cui, seguendo un protocollo ben definito, si definiscono i parametri utili al trattamento. La prima fase è lo studio del set-up che il paziente dovrà mantenere per tutta la durata del trattamento, pertanto, questo dovrà essere in una posizione confortevole e riproducibile, pur rispettando le indicazioni dosimetriche. La ricerca del set-up avviene tramite 10 passaggi:

1. Regolazione del sellino in altezza, in modo che l'ombelico sia in corrispondenza del centro del campo di trattamento;
2. Regolazione in altezza dell'appoggia-piedi in modo che il paziente rimanga con le gambe meno flesse possibili e che i piedi siano interamente compresi nel campo luminoso;
3. Posizionamento del sistema di immobilizzazione affinché l'emispessore del paziente, all'altezza dell'ombelico, risulti in corrispondenza dei laser (360cm dall'isocentro);
4. Regolazione dell'appoggia-braccia, a seconda delle comodità del paziente;
5. Regolazione dell'appoggia fronte sia in altezza che in profondità (CC-AP) in modo che i laser TBI siano in corrispondenza del padiglione auricolare.
6. Il radioterapista esegue due tatuaggi in corrispondenza della linea mediale del paziente, a livello sternale in proiezione AP e a livello della colonna vertebrale in proiezione PA;
7. Il radioterapista posiziona dei reperi metallici in corrispondenza dei tatuaggi precedentemente eseguiti (vedi Fig. 7);
8. Il fisico posiziona 2 reperi di 5cm, uno sullo spoiler e uno sul CR,

vengono erogate circa 5 MU e si ottiene una radiografia polmonare con reperi per valutare l'ingrandimento rispetto alla posizione del paziente;

9. Il fisico misura, per entrambi i lati del paziente, la distanza spoiler-muro;
10. Il radioterapista misura gli spessori di: testa, collo, torace, addome, mediastino.

Una volta scelto il set-up (vedi Fig. 8) si esegue la radiografia del torace (vedi Fig. 9) e si andranno a contornare i profili polmonari per la creazione delle schermature. Queste sono realizzate in una lega di piombo (Cerrobend) morbida e facile da modellare sull'anatomia di ogni singolo paziente. Le schermature sono più piccole dell'effettiva dimensione dei polmoni in quanto si trovano alloggiate sullo spoiler e sfruttano l'ingrandimento geometrico del fascio per coprire la porzione polmonare di interesse (vedi Fig. 10).



Fig. 11: TC torace per valutazione degli spessori polmonari

L'iter simulativo si conclude con una scansione TC (vedi Fig. 11), utile al radioterapista e al fisico per poter ricavare informazioni utili sullo spessore polmonare del paziente e, di conseguenza, sullo spessore delle schermature.



Fig. 8: set-up del paziente

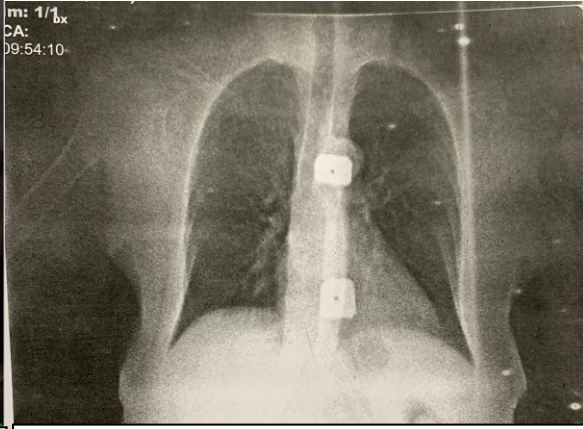


Fig. 9: Rx torace per profili polmonari

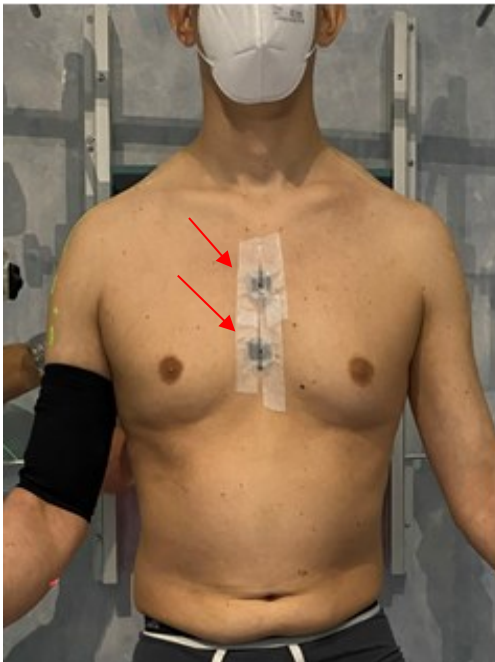


Fig. 7: reperi clinici (radioterapista)



Fig. 10: schermature polmonari Cerrobend

4.2.2 DOSIMETRIA IN VIVO:

La dosimetria in vivo è fortemente raccomandata per i trattamenti TBI [25,46]. La strumentazione utilizzata per la dosimetria in vivo è costituita da diodi Scanditronix EDP-10, specifici per energie tra 4MV e 8MV. I diodi sono opportunamente calibrati per fornire il valore della dose a profondità Dmax (punto di dose massima) dalla superficie del paziente. Ogni coppia di diodi è fissata sulla pelle del paziente, uno all'ingresso e l'altro all'uscita della radiazione. Una coppia viene posizionata all'altezza del torace, dietro le schermature polmonari, al fine di monitorare la dose al polmone, l'altra a livello dell'ombelico per monitorare la dose al punto di prescrizione (foto 12). La dose all'emispessore viene stimata tramite media aritmetica di queste due misurazioni (ingresso e uscita dal paziente).

La dosimetria a livello polmonare è una valutazione diretta dell'appropriatezza dello spessore delle schermature.



Fig. 12: posizionamento dei diodi sul paziente in TBI

4.2.2.1 CALIBRAZIONE DIODI:

La calibrazione del sistema diodi ed elettrometro va condotta in condizioni di riferimento simili a quelle adottate nel trattamento TBI. Viene utilizzato un fantoccio di materiale RW3 con spessore paragonabile a quello di un paziente modello all'altezza dell'ombelico (es, 25 cm), allineato il più possibile all'asse centrale del fascio. La calibrazione richiede l'utilizzo di una camera a ionizzazione (CI) allineata all'asse centrale del fascio, a profondità di D_{max} . I diodi vengono posti sulla superficie di ingresso del fantoccio in modo da non perturbare la lettura con la camera. Il rendimento dei diodi viene calibrato in ingresso attraverso opportuno software, assegnando loro come riferimento la dose della camera alla profondità di D_{max} . La posizione del fantoccio rispetto alla sorgente e la geometria del trattamento devono essere riproducibili. Pertanto, è opportuno prevedere la realizzazione di un supporto in legno o materiale plastico per poter accogliere il materiale RW3 e rendere il posizionamento facilmente gestibile.

4.3 VERIFICA DOSIMETRICA DI UNIFORMITÀ:

Per valutare i vantaggi dell'utilizzo di un'energia più elevata e distanze maggiori rispetto a quelle attuali, sono state eseguite delle misure di dose puntuale all'interno del bunker dedicato ad ospitare il lettino di trattamento TBI. Le misurazioni sono state effettuate con una camera a ionizzazione PTW Farmer 30013 alloggiata in un fantoccio di RW3 (acqua solida) con 3 diversi spessori: 20cm, 25cm e 30cm.

Il fantoccio è stato posizionato al centro del campo di irradiazione (Fig. 13),

avendo quindi la camera allineata all'asse centrale del fascio, sopra al nuovo lettino per TBI e dietro lo schermo di PMMA spesso 1,5 cm (condizioni di riferimento TBI). La distanza scelta, tra lo spoiler e la sorgente di radiazioni è stata di 481,5cm per tutte le misurazioni. La camera, per ogni spessore del fantoccio, è stata posizionata all'ingresso e all'uscita alla profondità di dose massima (Dmax). Il valore medio delle due misure è stato quindi confrontato con la lettura riferita all'emispessore, ottenuta posizionando la camera al centro geometrico del fantoccio. Il rapporto tra la media della carica in ingresso e in uscita del fantoccio e la carica letta all'emispessore è un indice di uniformità di dose in profondità.

Per l'irraggiamento è stato utilizzato l'acceleratore Varian TB in forza alla SOD di Radioterapia con gantry 270°, collimatore 45° e campo asimmetrico di 38x40cm². Il fascio è stato erogato con energia 10 MV, con 300UM a dose rate di 600UM/min.

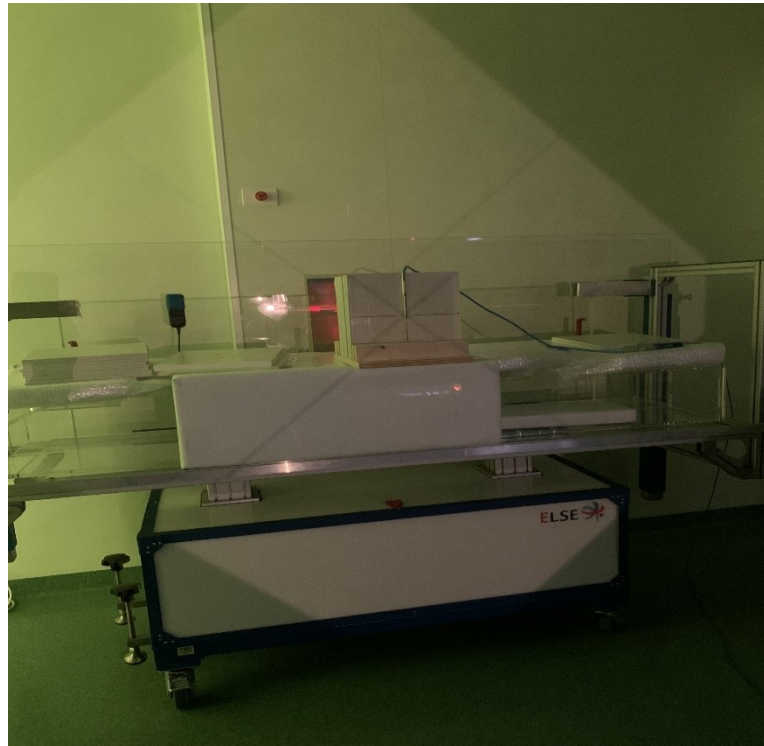


Fig. 13: fantoccio RW3 su lettino TBI al centro del campo

5. RISULTATI:

5.1 PROGETTO PER IL NUOVO SISTEMA DI IMMOBILIZZAZIONE

Per le criticità sopra descritte si è voluto abbandonare la posizione semi-seduta, passando alla posizione distesa. Questa tipologia di immobilizzazione permette due opzioni di posizionamento del paziente: supino e decubito laterale. La prima opzione è stata abbandonata in quanto l'irradiazione latero laterale (LL) del paziente supino, implica un sotto dosaggio mediastinico nell'utilizzo delle schermature polmonari. Rimane comunque preferibile in un contesto pediatrico, poiché il confort e la riproducibilità della posizione supina sono superiori a tutte le altre metodologie. La decisione come standard di trattamento è quindi la seconda opzione, ovvero, il paziente in decubito laterale, essendo vantaggioso a livello dosimetrico, con la possibilità di utilizzare schermature e compensatori, oltre che confortevole, sicuro e riproducibile.

Il nuovo sistema di immobilizzazione, composto da un lettino mobile motorizzato (vedi Fig. 14) permette di comandare l'escursione verticale del piano di appoggio al fine di allineare il paziente con l'asse centrale del fascio. Il piano è costituito di materiale plastico e non presenta parti metalliche in diretto contatto con il corpo. Lo spoiler di PMMA sarà fissato sul lettino tramite delle guide e appositi fermi. Il lettino può essere anche incanalato su binari fissati al pavimento per mantenere un corretto allineamento senza l'ausilio di indicatori di posizione esterni (laser). Il confort in posizione di decubito laterale è sicuramente maggiore rispetto alla posizione semi seduta, aumentando la compliance del paziente e la sicurezza del trattamento, mentre

diminuirà il tempo, evitando l'interruzione della procedura durante le frazioni. Il confort è maggiore anche grazie ad un accorgimento adottato dall'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, che consiste in un incavo sul lettino che accoglie il braccio di appoggio del paziente (vedi Fig. 15). In questo modo, il paziente non appoggia tutto il peso sul braccio, rendendo la posizione più comoda. Un altro vantaggio del lettino per TBI è la possibilità di utilizzare compensatori tissutali molto più comodamente rispetto alla tecnica attuale. Possono essere inseriti a diretto contatto con il paziente, nello spazio tra quest'ultimo e lo spoiler di PMMA, i compensatori di braccia e gambe, quelli per la testa invece, possono essere appoggiati a dei sostegni e allo spoiler (vedi Fig. 16). Nel progetto è previsto l'aumento dell'energia del fascio da 6MV a 10MV. Questo aspetto unitamente alla maggiore distanza tra sorgente e paziente, contribuisce a ottenere una migliore uniformità di dose a corpo intero rispetto all'attuale configurazione.



Fig 16: es. compensatori per testa/collo, foto ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano

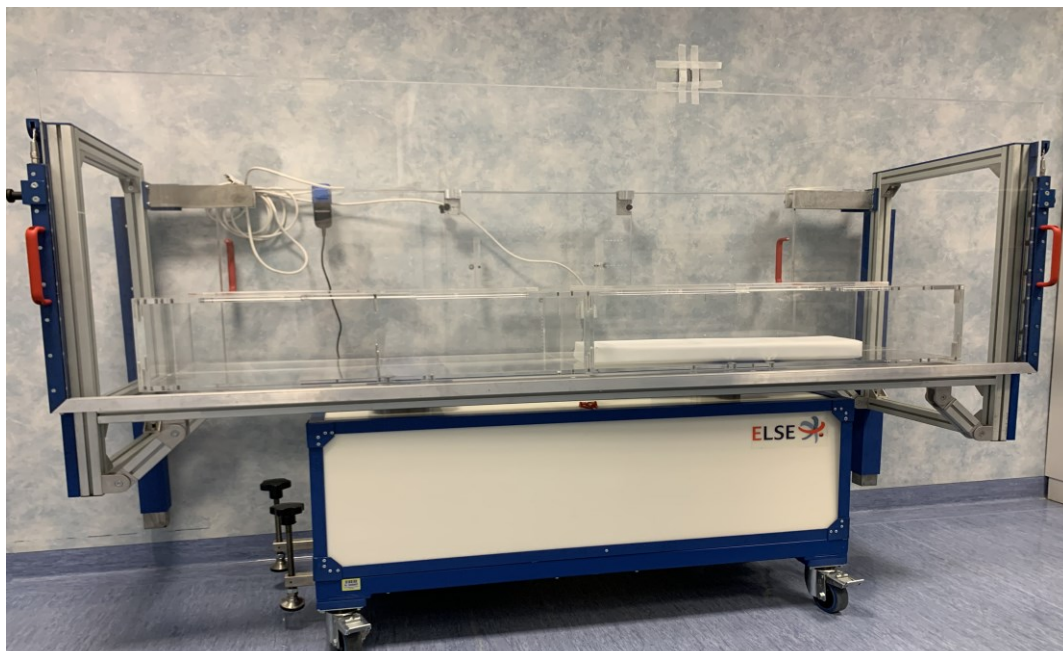


Fig. 14: Nuovo lettino per TBI fornito dalla ditta else (<https://www.elsesolution.com/>)

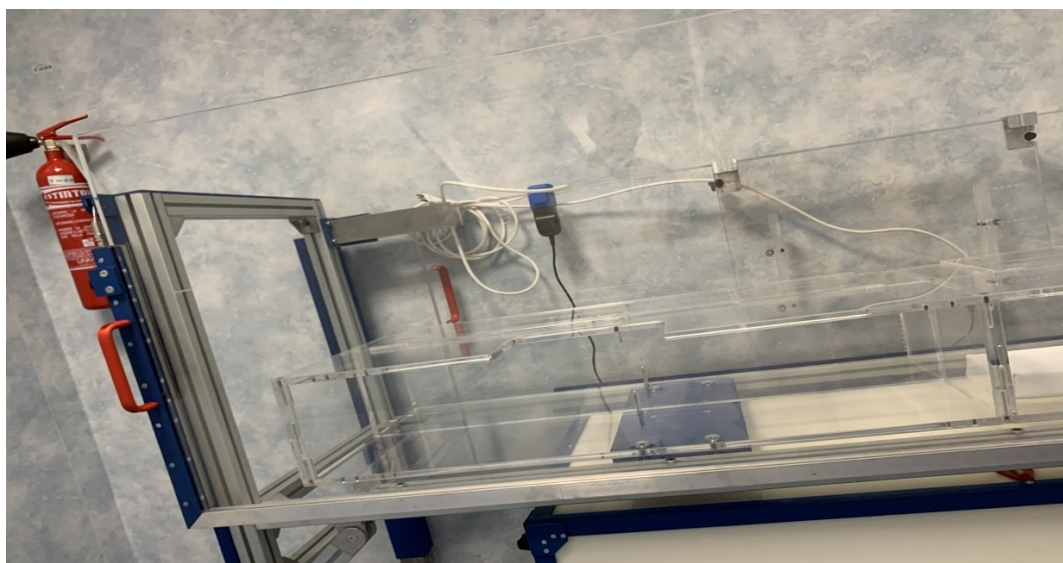


Fig. 15: Foro sul lettino per inserire il braccio del paziente

5.2 BUNKER DI TRATTAMENTO DEDICATO:

Considerato il prossimo end-of-service del LINAC 21EX, il bunker del LINAC TrueBeam è candidato per il rilascio della tecnica in decubito laterale. La presenza del muro del corridoio (vedi Fig. 17) che oscura parzialmente la diagonale maggiore del campo massimo (Gantry 270°, Collimatore 45°, X=Y=40 cm) può essere compensata con la disponibilità di una notevole distanza dalla sorgente di radiazione (584cm) e dall'uso di un campo moderatamente asimmetrico (38x40 cm²). Parte dell'armadio alla fine del corridoio è stato demolito per far spazio al supporto paziente. Non dovrebbe presentare criticità la fornitura dell'alimentazione per il supporto paziente e per i dispositivi di DIV, nonché la realizzazione delle canaline all'interno del bunker per la connessione elettrometro-rilevatori. La porzione di perimetro del bunker investita dalla radiazione diretta durante i trattamenti TBI non impatta sulle valutazioni di radioprotezione in essere (vedi Fig. 18).

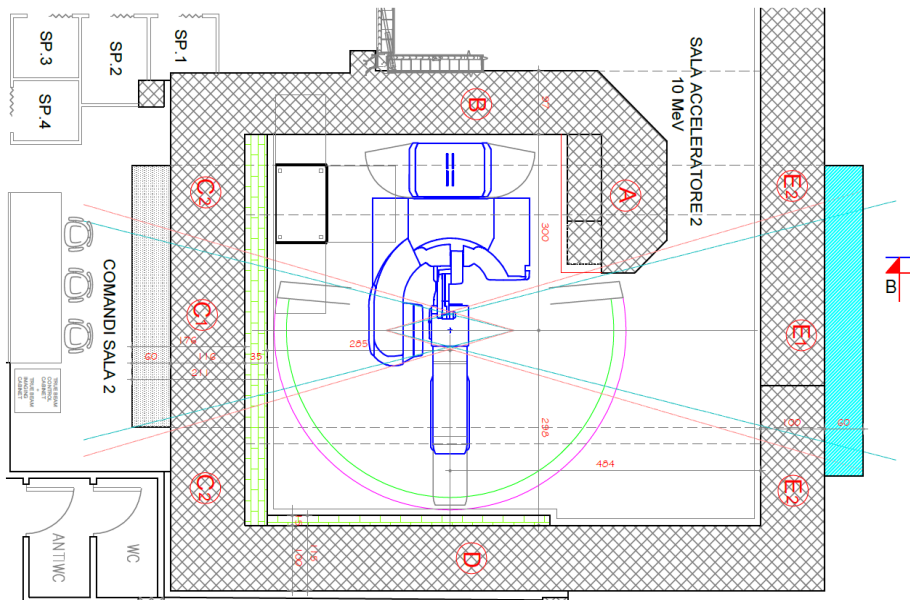


Fig 18: cartina geometrica del bunker

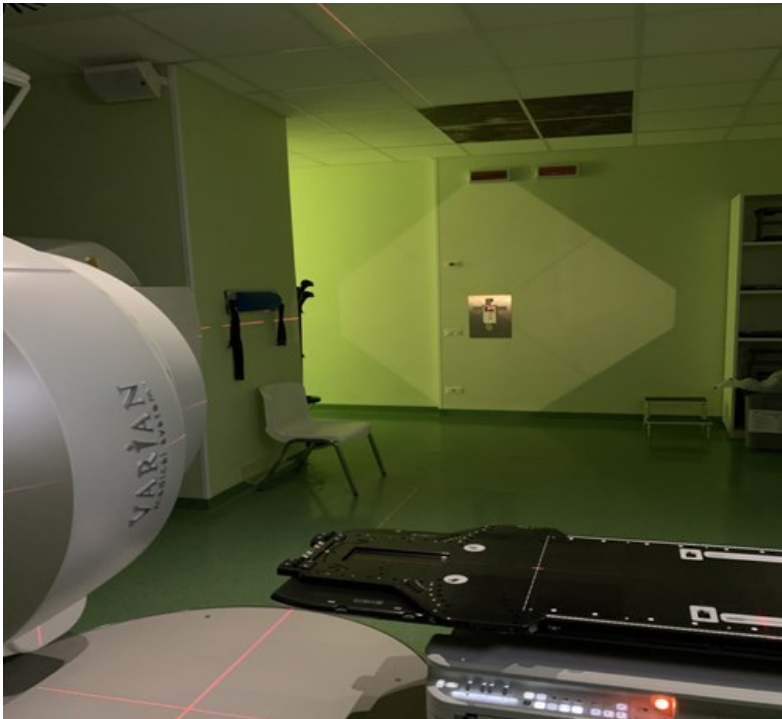


Fig. 17: campo di irradiazione nel nuovo bunker e muro del corridoio

5.3 RISULTATI DI DOSIMETRIA:

Sono di seguito riportati i valori dell'indice di uniformità di dose valutato come rapporto tra la media della carica in ingresso e in uscita del fantoccio e la carica letta all'emispessore, e i dati utilizzati per la misurazione.

6MV (Tab. 1), 10MV (Tab. 2).

SPESSORE RW3	20cm	25cm	30cm
DOSE IN INGRESSO	4,776	4,884	4,892
DOSE IN USCITA	2,637	2,222	1,864
DOSE EMISPESSOERE	3,667	3,410	3,148
MEDIA DOSE INGR. / USC.	3,706	3,553	3,378
DIFFERENZA MED. / MISUR.	1,1%	4,2%	7,3%

Tab. 1: distanza fuoco-emispessore 360cm; energia 6MV; 300UM a 600UM/min

SPESSORE RW3	20cm	25cm	30cm
DOSE IN INGRESSO	2,444	2,471	2,493
DOSE IN USCITA	1,528	1,338	1,168
DOSE EMISPESSOERE	1,982	1,874	1,760
MEDIA DOSE INGR. / USC.	1,986	1,904	1,830
DIFFERENZA MED. / MISUR.	0,2%	1,6%	3,9%

Tab. 2: distanza fuoco-spoiler 481,5cm; energia 10MV; 300UM a 600UM/min

Risulta che in condizioni TBI l'utilizzo di energie maggiori e l'aumento della distanza influiscano in maniera significativa sull'indice di omogeneità della dose, riducendo quasi del 50% la differenza tra la dose media calcolata aritmeticamente e la dose letta all'emispessore.

I risultati ottenuti sono stati inseriti in un grafico (grafico 1).

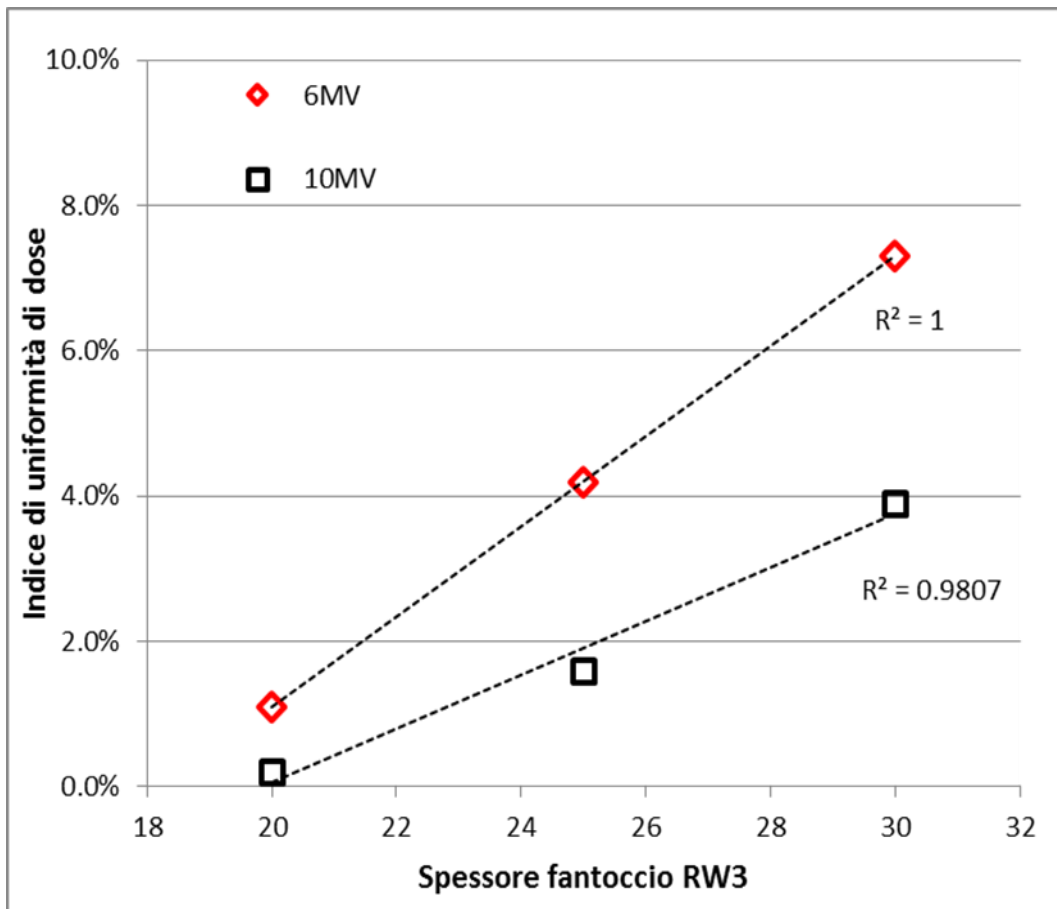


Grafico 1: dimostrazione grafica dell'andamento delle rette di 6MV e 10MV

I dati mostrano una relazione lineare con lo spessore con buona approssimazione ($R^2 = 1$ per 6MV; $R^2 = 0.9807$ per 10 MV).

Ipotizzando un andamento lineare anche per spessori più grandi di 30 cm, l'uniformità entro il 10% della prescrizione è garantita per pazienti di spessore superiori a 34 cm all'altezza dell'ombelico solamente per l'energia più alta.

L'uniformità di dose risulta quindi più contenuta nelle nuove condizioni di TBI.

6. SVILUPPI FUTURI:

Si sta lavorando per riuscire a posizionare le schermature polmonari direttamente sull'accessorio per la TBI posizionato sulla testata dell'acceleratore. Queste verranno comunque costruite sulla base dell'rx torace acquisito prima del trattamento, ma saranno significativamente più piccole maneggevoli (vedi Fig. 19). Anch'esse sfrutteranno l'ingrandimento geometrico del fascio. Il materiale utilizzato sarà lo stesso delle schermature tradizionali ovvero miscele plasmabili ad alto numero atomico, ad esempio "Cerrobend" ma la loro fabbricazione richiederà meno tempo. Infatti, l'obiettivo è quello di realizzare la forma dei polmoni di centinaia di pazienti in corso di trattamento con una stampante 3D. Le schermature verranno quindi prodotte a partire dallo stampo e, oltre ad essere utilizzate per il trattamento specifico, andranno a costituire un archivio da cui sarà possibile attingere nel caso in cui differenti pazienti presentino delle anatomie simili.



Fig. 19: compensatori polmonari in scala da posizionare sulla testata del Linac

7. CONCLUSIONI:

La TBI è una tecnica di trattamento radioterapico molto complessa facente parte del regime di condizionamento prima del trapianto di midollo osseo, in cui è necessario fornire la dose prescritta in modo uniforme e preciso a tutto il corpo del paziente. Solamente pochi centri in Italia eseguono la T.B.I in quanto essa si propone come una tecnica speciale di radioterapia, la quale richiede un'esperienza e attrezzatura specifica assieme ad una propria equipe dedicata di lavoro. Viene pertanto prevista l'integrazione e l'intervento multidisciplinare di più figure professionali, ognuno avente una propria competenza e mansione. L'equipe coinvolta nell'esecuzione della T.B.I dovrebbe quindi comprendere medici oncologi radioterapisti collaboranti con medici ematologi, esperti in fisica medica, tecnici sanitari di radiologia medica e infermieri professionali.

La Radioterapia deve essere offerta nel processo di condizionamento, nella totale sicurezza ed efficacia nei confronti del paziente già fragile per il suo quadro patologico.

È per tale motivazione che il passaggio dalla tecnica con posizione semiseduta a quella distesa, e l'aumento dell'energia da 6MV a 10MV riescono a rispondere a tutte le azioni volte al miglioramento della metodica, affinché quindi si possano rispondere a tutti i requisiti di omogeneità dosimetrica, riproducibilità, confort e sicurezza.

Si evidenzia infine che cambiando l'energia di trattamento sarà necessario un aggiornamento della strumentazione per la dosimetria in vivo. Gli attuali rilevatori, infatti, sono ottimizzati per energie comprese tra 4 MV e 8 MV.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

1. Lozano R (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 *Lancet* 380(9859): 2095–128 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
2. https://www.irccs.com/public/prevenzione/ematologici_web.pdf
3. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia>
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Statistics. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>
5. Halperin E, Constine L, Tarbell N, Kun L. *Pediatric Radiation Oncology* 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Lowenberg B, Downing J, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *New Engl J Med*. 1999; 341:1051-1062.
7. Duerst RE, Horan JT, Liesveld JL, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25(5):489-494.
8. Le Dieu R, Gribben JG. Transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2007;2(1):56-63.
9. Jung AS, Holman PR, Castro JE, et al. Autologous hematopoietic stem cell

transplantation as an intensive consolidation therapy for adult patients in remission from acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1306-1313.

10. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/leucemie/panoramica-sulla-leucemia>
11. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D (1990) Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 BCR-ABL gene of the Philadelphia chromosome *Science* 247, 824–830
12. Elefanty AG, Hariharan IK, Cory S (1990) BCR-ABL, the hallmark of chronic myeloid leukaemia in man, induces multiple haemopoietic neoplasms in mice. *EMBO J.* 9, 1069–1078
13. Heisterkamp N et al. (1990) Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice *Nature* 344:251-253
14. Kelliher MA et al (1990) Induction of a chronic myelogenous leukaemia-like syndrome in mice with v-abl and BCR-ABL *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 6649-6653
15. Druker BJ et al. (1996) Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells *Nature Medicine* 2, 561–566 doi:10.1038/nm0596-561
16. <https://www.animalresearch.info/it/progressi-medicina/malattie-e-ricerca/leucemia/>
17. Or R. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the

treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood*. 2002;101(2): 441-445.

18. Gratwhol A, Brand R, Apperley J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the chronic leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hae_matologica*. 2006;91(4):513-521.
19. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lympho_blastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043.
20. https://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4971/Pat_Manual_ALL_italian.pdf
21. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A com_parison of cyclophosphamide and total body irra_diation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(4):438-453.
22. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al. Com_parison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):340-347.
23. Ritgen M, Lange A, Stilgenbauer SR, et al. Unmu_tated immunoglobulin variable heavy chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lym_phocytic leukemia. *Blood*. 2002;101(5):2049-2053.

24. <https://liltbolzano.blog/2021/04/05/il-trapianto-di-midollo-osseo-nelle-leucemie-acute-parte-1/>
25. Istituto Superiore Di Sanita: Guidelines on quality assurance in total body irradiation. Edited by Maria Antonella TAbocchini and Vincenza Viti 2002, vi, 49p. Rapporti ITISAN 02/39;
26. Thomas ED, Lochte HI, Cannon JH et al. Supraletal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest 1959;38:1709-16.
27. Copelan EA. Hematopoietic Stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006;354:1813-26.
28. Halperin E, Wazer D, Perez C, Brader L. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
29. Khan F. The Physics of Radiation Therapy 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
30. Seung S, Larson D, Galvin J, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). Am J Clin Oncol. 2013;36(3):310-315.
31. Corvò R, Scarpati D, Franzone P, Vitale V. Irradiazione corporea totale e subtotale in oncologia clinica. I Indicazioni e risultati. Argomenti di Oncologia 1989;10:237-59.

32. Sanchez-Doblado F, Quast U, Arráns R, Errazquin L, Sánchez-Nieto B, Terrón JA. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European Commission: Optimization of Procedures for Treatment of Hematologic Malignancies by Bone Marrow Transplantation from Volunteer Donors Project; 1995. Disponibile all'indirizzo <http://www.cica.es/ebmt-tbi/>; ultima consultazione 5/2/2002.
33. Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, Dominique C, Schwartz LH, Uzal C, Lefkopoulos D, Gindrey_Cie B, Vitu-Loas L, Touboul E, Schlienger M, Laugier L. Total-body irradiation and cataract incidence: a randomized comparison of two instantaneous dose rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:343-7.
34. Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, Rio B, Laporte JP, Leblond V, Touboul E, Schlienger M, Gorin NC, Laugier A.. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:53-60.
35. Shank B. Total body irradiation. In: Leibel S, Phillips T (Ed.). *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 253-75.
36. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:477-92.
37. Smalley SR, Gunderson LL. Stomach. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Perez CA, Brady LW. 3rd Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998; 52: 1449-66.

38. Vitale V (Ed.). Atti del convegno “L’Irradiazione Corporea Totale”. Genova, 29 novembre 1980. Genova: Grafica LP; 1980.
39. - Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, Leisenring W, Shulman H. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;15;89(8):3048-54.
40. Akmal Safwat. The role of low-dose total body irradiation in treatment of non-Hodgkin’s lymphoma: a new look at an old method. *Radiother Oncol* 2000;56:1-8.
41. Feinstein L, Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2001;13(2):95-100.
42. Buchali A, Feyer P, Groll J, et al. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol*. 2000;54(2):157-162.
43. Kim D, Kim IH, Yoon S, Kang HJ, Shin HY, Kang H. Effect of dose rate on pulmonary toxicity in patients with hematolymphoid malignancies undergoing total body irradiation. *Radiat Meas* 2018;13:1–9.
44. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Dose singola contro irradiazione corporea totale frazionata prima del trapianto di midollo osseo: considerazioni radiobiologiche e cliniche. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 settembre 30; 30(2):477-92. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90031-0. PMID: 7928476.

45. Aristei C, Tabilio A. Total-body irradiation in the conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in lymphoproliferative disease. *The Oncologist* 1999;4:386-97.
46. American Association of Physicists in Medicine. The physical aspects of total and half body photon irradiation. College Park, MD: AAPM; 1986. (Report No 17, Task Group 29).
47. Yahalom J. Technique considerations in delivering total body irradiation. In: Gunderson LL, Tepper JE (Ed.). *Clinical radiation oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1206-7.
48. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yahalom J, Brochstein J, Castro-Malaspina H, Kutcher GJ, Mohan R, Bonfiglio P. Total Body Irradiation for bone marrow transplantation: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Radioter Oncol* 1990;18:Suppl.1:68-81.
49. Scalchi P, Francescon P. Calibration of a MOSFET detection system for 6-MV in-vivo dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):987-993.
50. [Peters M, Taylor B, Turner E. An Evidence-Based Review of Total Body Irradiation. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2015 Dec;46(4):442-449. doi: 10.1016/j.jmir.2015.09.007. PMID: 31052126]
51. Sanchez-Doblado F, Quast U, Arráns R, Errazquin L, Sánchez-Nieto B, Terrón JA. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European Commission: Optimization of Procedures for Treatment of Hematologic Malignancies by Bone Marrow Transplantation from Volunteer

Donors Project; 1995. Disponibile all'indirizzo <http://www.cica.es/ebmt-tbi/>; ultima consultazione 5/2/2002.

52. Gibbons JP (Ed.). Monitor unit calculations for external photon & electron beams. Madison, WI: Advanced Medical Publishing; 2000.
53. Ragona R. Dosimetria in-vivo per l'irradiazione totale con fotoni (TBI) ed elettroni (TSEI). In: Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola". Atti del Corso: Dosimetria in-vivo in radioterapia. Como: 2001.
54. Planskoy B, Tapper PD, Bedford AM, Davis FM. Physical aspects of total body irradiation at the Middlesex Hospital (UCL group of hospitals) London 1988-1993: II In vivo planning and dosimetry. *Phys Med Biol* 1996;41:2327-43.
55. Scalchi P., Francescon P. Calibration of a MOSFET detection system for 6-MV in-vivo dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):987-993.
56. Van Dam J, Marinello G. Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy. Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 1994. (ESTRO 1994 booklet n°1).
57. Anastasia Cristiana Stolnicu criticità ed ottimizzazione della tecnica total body irradiation (T.B.I.). 2022

