



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea in:**

**TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,  
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA**

Tesi di Laurea:

**Dosimetria in vivo con pellicole  
Gafchromic per il trattamento della  
mammella in Tomoterapia**

Candidato:

Francesca Angeletti

Relatore:

Prof. Marco Valenti

*Anno Accademico 2018-2019*

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Tumore della mammella: aspetti clinici e indicazioni al trattamento radioterapico .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Problematiche del trattamento radioterapico della cute .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Tomotherapy .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Dosimetria in vivo .....</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Pellicole Gafchromic® EBT3 .....</b>	<b>17</b>
<b>2. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Casistica .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Metodo di pianificazione del trattamento .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Conservazione e preparazione della Gafchromic EBT3.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4 Metodo di calibrazione delle pellicole Gafchromic EBT3 .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5 Pellicola di riferimento esposta a 1.94 Gy .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Metodo di posizionamento delle Gafchromic EBT3 sulla paziente .....</b>	<b>28</b>
<b>2.7 Metodo di lettura e conversione in dose .....</b>	<b>30</b>
<b>2.8 Analisi dati.....</b>	<b>32</b>
<b>3. RISULTATI E DISCUSSIONE.....</b>	<b>33</b>
<b>4. CONCLUSIONI.....</b>	<b>44</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>45</b>

## 1. INTRODUZIONE

Il carcinoma di tipo invasivo costituisce l'80% dei tumori mammari. Per questo tipo di tumori, la letteratura consiglia la radioterapia adiuvante per ridurre la probabilità di ricadute. A seguito di mastectomia radicale o quando è infiltrata la cute, anche questa deve essere irradiata con una dose adeguata. Per il trattamento devono essere messe in atto delle tecniche per superficializzare la dose, tra queste:

- L'utilizzo del bolus che superficializza il build-up in relazione al suo spessore;
- L'utilizzo del bolus virtuale, che oltre a superficializzare la dose, rende più robusto il piano ad errori di set up e di respirazione durante il trattamento;
- L'irradiazione attraverso l'utilizzo di fasci obliqui che aumenta la dose in cute grazie al contributo degli elettroni secondari che riducono la profondità del build-up.

La Tomotherapy sembra essere la macchina migliore per portare la dose in superficie, utilizzando quest'ultimo metodo, grazie alle sue caratteristiche, quali:

- Una SSD pari a 85 cm, minore rispetto agli acceleratori lineari;
- Un contributo importante dato dai fasci ad incidenza obliqua;
- Un fascio da 6 MV senza Flattening Filter. In questo caso l'energia media del fascio è più bassa di quella di un fascio "flattened" e il build-up si sposta verso la superficie.

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di analizzare quanto effettivamente la Tomotherapy riesca a superficializzare la dose nel caso del trattamento della mammella con infiltrazione cutanea.

Per misurare la dose abbiamo utilizzato delle pellicole Gafchromic che sono state applicate durante il trattamento sulla cute di 7 pazienti, in corrispondenza della mammella da trattare e della mammella controlaterale. In questo modo abbiamo ricavato la dose superficiale a una profondità di 0.15 mm, che corrisponde alla profondità del volume attivo di misura della pellicola.

Nel primo capitolo sono stati trattati il razionale clinico, l'aspetto fisico e dosimetrico e quello tecnologico-tecnico.

Nel secondo capitolo è stato descritto il metodo di lavoro.

Nel terzo capitolo sono stati discussi e riportati i risultati ottenuti.  
Nel quarto capitolo abbiamo esposto le conclusioni.

## **1.1 Tumore della mammella: aspetti clinici e indicazioni al trattamento radioterapico**

In Italia, nell'ultimo anno, sono stati registrati 50.000 nuovi casi di neoplasia mammaria maligna che è la più diagnosticata tra le donne e rappresenta circa il 30% dei nuovi tumori diagnosticati. Questa percentuale varia poi a seconda dell'età e dell'area geografica: il carcinoma mammario corrisponde al 41% di nuovi casi di tumore per donne di età inferiore ai 49 anni; al 35% tra i 50 e i 69 anni; al 21% sopra ai 70 anni; l'incidenza è maggiore nell'area centro settentrionale del nostro paese rispetto al meridione.

La mortalità è in continuo calo e ad oggi la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è dell'87% circa in media, mentre a 10 anni è del 80% circa.

È stato dimostrato che la prognosi delle pazienti con tumore mammario, se gestito da una "Breast Unit", migliora in modo significativo, con un aumento della sopravvivenza del 18%. La Breast Unit è un modello di assistenza specializzato nella diagnosi, terapia e riabilitazione, il cui punto di forza è l'approccio multidisciplinare: la gestione del percorso della paziente affetta da carcinoma mammario è affidata a un collegio di specialisti dedicati (radiologo, anatomopatologo, radioterapista oncologo, chirurgo senologo e oncologo medico), e altri specialisti coinvolti nel processo di cura, che valuta il singolo caso sulla base dei dati anamnestici, patologici e clinici e individua il trattamento loco-regionale e sistemico ottimale seguendo le linee guida.

I carcinomi invasivi costituiscono circa il 70-75% dei tumori della mammella; nel 70-80% dei casi si tratta di carcinoma duttale. Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di un trattamento chirurgico conservativo seguito da radioterapia adiuvante, la quale determina una riduzione di circa il 75% di ogni recidiva rispetto alla sola chirurgia e impatta sulla sopravvivenza globale. La radioterapia postoperatoria è indicata anche per sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia, nelle quali riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. La radioterapia è indicata nei seguenti casi: T superiore a 5

cm; infiltrazione della parete toracica e del muscolo pettorale, infiltrazione cutanea e presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi.

Le evidenze più recenti di letteratura raccomandano l'irradiazione della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali anche in pazienti con stadio patologico pT1-pT2 N1a con 1-3 linfonodi ascellari metastatici, in presenza di fattori di rischio quali l'età ( $\leq 40-45$  anni), G3, invasione linfovaskolare, estensione extralinfonodale, nodal ratio  $\geq 25$  % (percentuale dei linfonodi positivi su quelli escissi).

E' necessario discutere il caso con la paziente che deve essere adeguatamente informata riguardo ai benefici del trattamento e gli eventuali effetti collaterali, soprattutto a carico della protesi mammaria, in caso di ricostruzione.

Le sedi da trattare in radioterapia variano a seconda dell'intervento chirurgico subito dalla paziente e in base all'estensione ed infiltrazione del tumore:

- A seguito di chirurgia conservativa, la mammella deve essere irradiata in toto, fino a 5 mm sotto la superficie cutanea. La cute non è parte del volume bersaglio ma deve essere inclusa se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target;
- A seguito di mastectomia radicale, la parete toracica deve essere trattata includendo la cute e il piano muscolare con esclusione del piano costale. Generalmente è indicato anche un trattamento dei linfonodi sovraclaveari, infraclaveari e del III livello dell'ascella omolaterale, a scopo precauzionale.

L'irradiazione dei linfonodi mammari interni omolaterali è ancora oggetto di dibattito, ma va presa in considerazione in casi ad alto rischio, soprattutto in pazienti giovani, con localizzazione interna o centrale e con più di 4 linfonodi ascellari metastatici [1] [2] [3] Nel centro di radioterapia dell'Ospedale Riuniti di Ancona, a questa tipologia di pazienti viene proposta anche una PET-TC di centraggio, in preparazione alla radioterapia, al fine di individuare eventuali localizzazioni di malattia a carico della catena mammaria interna.

## **1.2 Problematiche del trattamento radioterapico della cute**

Come detto nel paragrafo precedente (p. 1.1), in alcuni casi di trattamento radioterapico della mammella la cute stessa è sede di malattia e si ha necessità di includerla nel target.

Nella radioterapia vengono utilizzati dei fasci energetici ad alta energia. I fasci a bassa energia (keV), impiegati in radiologia, rilasciano la massima dose in cute. Non è così invece per i fasci con energia dell'ordine dei MeV che erogano la massima dose ( $D_{max}$ ) ad una profondità che dipende da numerose variabili: l'energia del fascio, la distanza sorgente-superficie (SSD), la dimensione del campo, il mezzo attraversato. La distanza dalla superficie al punto di massima dose viene chiamata profondità di build-up. Per l'energia nominale di 6 MV la dose in ingresso è circa il 30% della dose al build-up che si trova a circa 1,5cm di profondità. La dose rilasciata nel mezzo aumenta molto rapidamente fino al build-up per poi decrescere lentamente (vedi figura 1). Questo comportamento è responsabile dello skin-sparing che permette di erogare a tumori profondi la dose terapeutica senza superare il limite di dose in cute. Quando è proprio la cute a dover essere trattata, questo effetto, abitualmente favorevole, viene a costituire uno svantaggio.

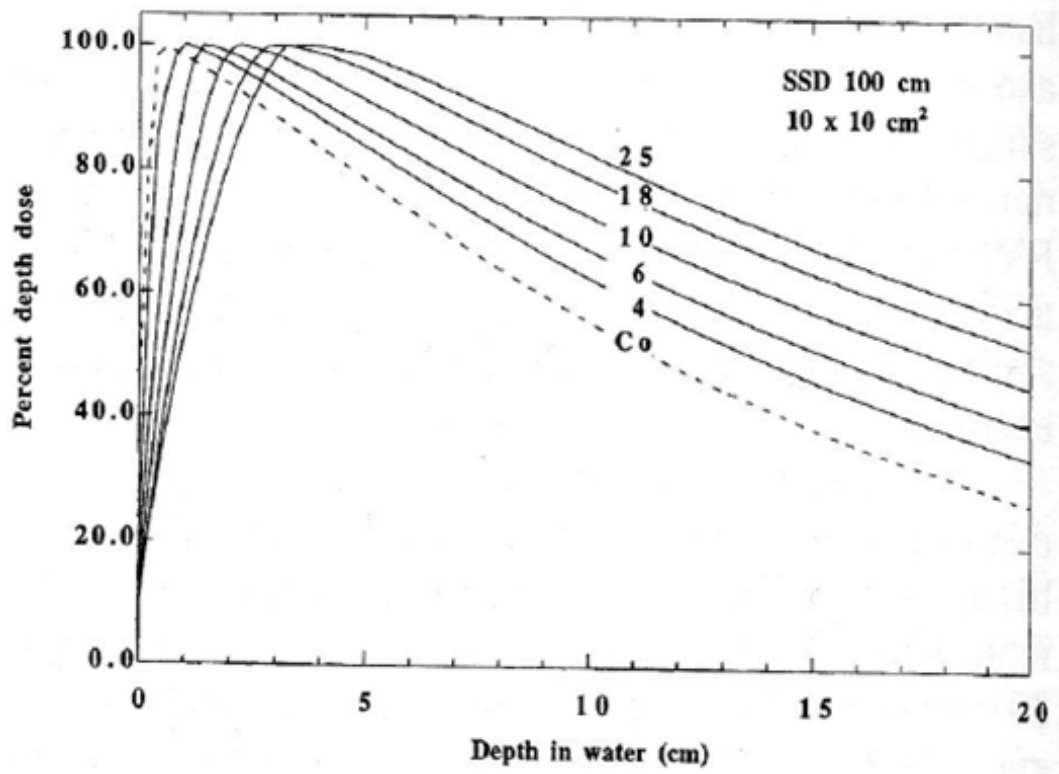


Figura 1: Curve della percentuale di dose in profondità in acqua per un campo di  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  ad una SSD di 100 cm per varie energie di fasci di fotoni linac.



Per portare la dose in cute dobbiamo quindi adottare delle misure aggiuntive. Il metodo più efficace è quello di applicare un bolus, di un materiale tessuto equivalente, sopra l'area da trattare. La forma e lo spessore del bolus sono dipendenti sia dalla anatomia del paziente che dall'energia del fascio di trattamento. Purtroppo non sempre ne è possibile l'impiego: spesso risulta difficile l'applicazione per via della conformazione della cute e inoltre non è facile riprodurre il posizionamento nel set up, tra una frazione e l'altra del trattamento. Altra tecnica per portare la dose in cute è quella di fruttare l'incidenza obliqua dei fasci di trattamento. È stato dimostrato che la dose alla cute aumenta con l'aumentare dell'angolo di incidenza del fascio. Clinicamente sono state osservate reazioni acute nei pazienti quando il fascio incidente aveva angoli molto obliquati. Jackson [4] ha spiegato l'aumento della dose in cute con l'aumentare dell'angolo di incidenza attraverso il concetto del campo degli elettroni di superficie (ERS) (vedi figura 2). L'ERS è una rappresentazione 3D del campo degli elettroni secondari e la distribuzione prodotta da un fascio di elettroni interagenti con un mezzo. Gli elettroni generati nel volume ERS raggiungeranno il punto in superficie e contribuiranno all'aumento di dose in cute, mentre quelli generati fuori non daranno alcun contributo alla dose superficiale. L'ERS dei raggi  $\gamma$  del  $^{60}\text{Co}$  è a forma di ellissoide con dimensioni assiali di 5 x 2,4 mm.

L'aumento dell'angolo di incidenza del fascio di fotoni si traduce in ulteriore dose al punto in superficie, a causa del contributo portato dagli elettroni della porzione dell'ERS che viene a trovarsi sotto la superficie. Per fasci che incidono tangenzialmente, troviamo metà dell'ERS sotto la superficie (vedi figura 2). Una stima superiore della dose in cute può essere ottenuta con la seguente formula [4] [5]:

$$\text{Percentuale di dose in cute} = \frac{1}{2} (100\% + \text{dose in ingresso})$$

Dove la dose in ingresso rappresenta la dose in superficie, ottenuta da un'incidenza normale ed espressa come una percentuale di  $D_{\text{max}}$ . I valori di dose per altri angoli di incidenza oscilleranno tra i valori per l'incidenza normale e tangenziale.

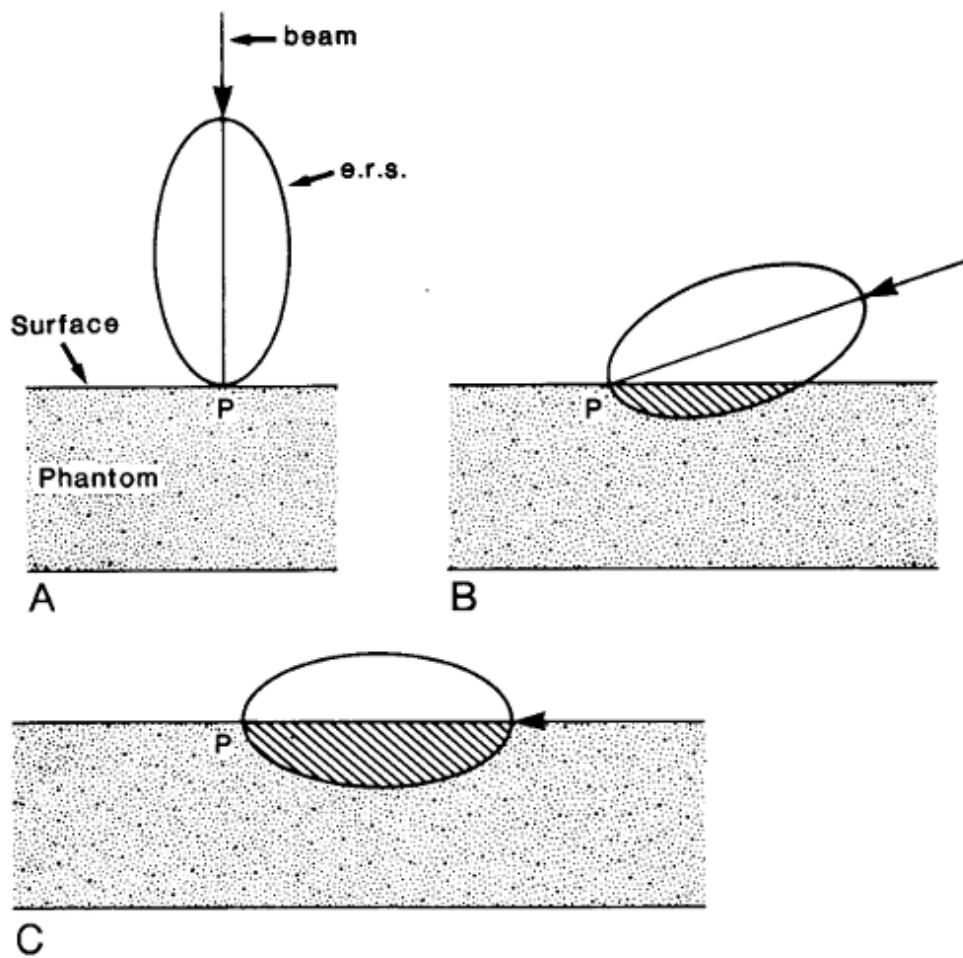
Gerbi [6] ha condotto uno studio sistematico sull'accumulo della dose per fasci ad incidenza obliqua in funzione dell'energia (6-24 MV), angolo, profondità, dimensioni, del campo e SSD. In questa analisi, il fattore di obliquità (OF) è stato

definito come la dose in un punto del fantoccio, sull'asse centrale di un fascio incidente ad un angolo di  $0^\circ$  rispetto alla perpendicolare alla superficie, diviso per la dose nello stesso punto in profondità lungo l'asse centrale con incidenza del fascio ad un angolo di  $0^\circ$ . Il fattore di obliquità rappresenta, quindi, un aumento della dose dovuto dall'obliquità del fascio per la stessa profondità. Questo aumenta gradualmente fino ai  $45^\circ$  dopo di che aumenta molto rapidamente.

Dunque la dose superficiale a grandi angoli obliqui, può essere significativamente più elevata rispetto all'incidenza normale.

Un altro importante effetto associato agli angoli obliqui è che all'aumentare della dose superficiale con l'angolo di incidenza, decresce la profondità del build-up. La dose raggiunge il suo valore massimo più velocemente con angoli ad incidenza obliqua rispetto all'incidenza normale. Di conseguenza la dose massima è compresa in una regione più superficiale. Con queste condizioni si avranno maggiori probabilità di avere reazioni cutanee. Jackson [4] ha discusso la possibilità che se la sensibilità della pelle si estende al primo o secondo millimetro sotto la superficie, l'effetto skin sparing è praticamente perso con l'utilizzo degli angoli obliqui per l'unità di cobalto e molto ridotto per fasci di energia più elevata.

Il razionale dell'utilizzo clinico della tomoterapia per trattare tumori cutanei è legato all'effetto sopra descritto.



*Figura 2: L'uso dell'ERS per determinare il build-up della dose in un punto della superficie. Nell'immagine A è rappresentato un fascio perpendicolare, nella B un fascio ad incidenza obliqua, nella C un fascio tangenziale.*

### 1.3 Tomotherapy

L'unità di Tomoterapia "TomoTherapy Hi-Art System" è una delle più moderne e sofisticate apparecchiature per la radioterapia con fasci esterni e rappresenta la massima espressione dell'IMRT (Intensity Modulation RadioTherapy).

Essa è costituita da un acceleratore lineare con fotoni da 6 MV, posto su un gantry circolare simile ad uno scanner TC; la sorgente durante l'irradiazione ruota in sincronia con i movimenti longitudinali continui del lettino porta-paziente e l'erogazione del fascio viene quindi distribuita in modalità elicoidale.

L'apparecchiatura è inoltre in grado di acquisire, prima di ogni seduta di trattamento, delle TC (MVCT MegaVoltage Computed Tomography), utilizzando un fascio con un'energia di 3.5 MV.

Le coordinate del lettino sono diverse rispetto a quelle degli altri acceleratori lineari: l'asse Y indica la direzione cranio-caudale, l'asse Z la direzione antero-posteriore e l'asse X la direzione latero-laterale.

Il fascio radiante, con un'energia di 6 MV, dopo aver attraversato un collimatore primario fisso, viene collimato dai due blocchi di Tungsteno definiti jaws, i quali vanno a formare un fascio con una dimensione lungo l'asse cranio-caudale del paziente, che può avere i valori di 1, 2.5 o 5 cm (fan beam).

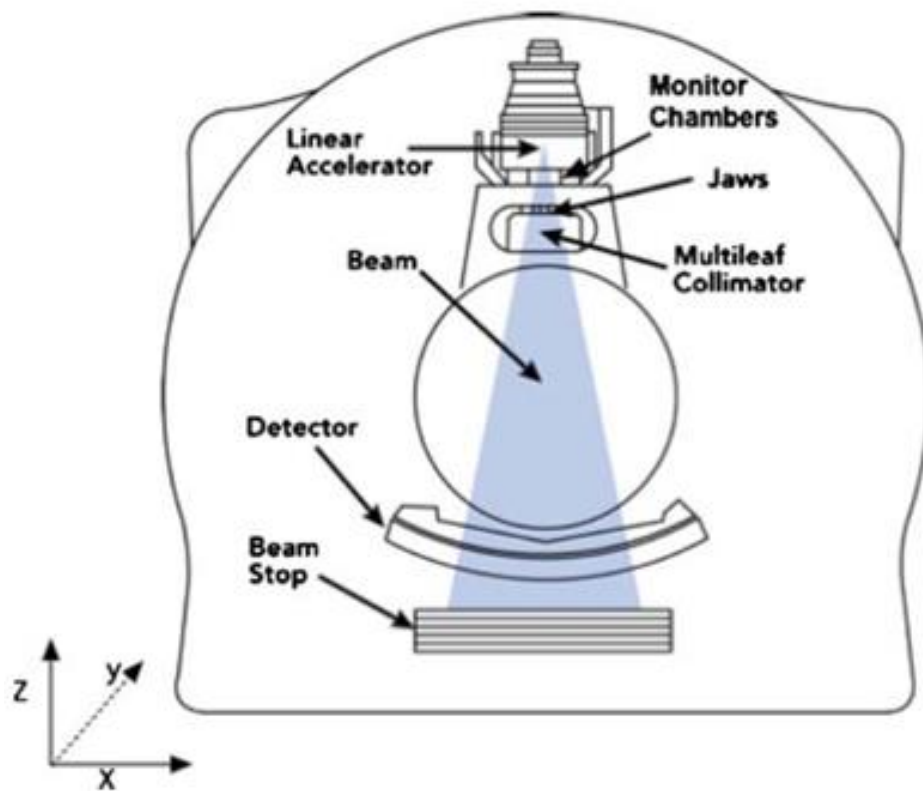
Il fascio viene quindi modulato da un sistema di collimazione multilamellare (MLC). L'MLC della Tomotherapy, costituito da 64 lamelle di tungsteno, è di tipo binario in quanto ciascuna di queste lamelle può assumere solo due posizioni: aperta o chiusa.

Contrapposti alla sorgente radiogena, a 145 cm dalla sorgente, sono montati 764 detettori allo Xenon, affini a quelli di una TC; durante la rotazione i rivelatori raccolgono la radiazione che ha attraversato il paziente secondo le varie proiezioni angolari e ricostruiscono un'immagine tridimensionale megavoltaica (MVCT) della regione irradiata. L'MVCT, acquisita in sede di trattamento, viene quindi confrontata con la TC di centraggio per valutare e correggere eventuali errori di set up o di organ motion (IGRT: Image Guided RadioTherapy).

Montato in posizione contrapposta all'acceleratore lineare, vi è inoltre il Beam Stopper, il quale è formato da 12,5 cm di Piombo ed ha la funzione di schermare il fascio primario.

La Tomotherapy ha delle caratteristiche tali per cui risulta essere la macchina migliore per il trattamento della cute in pazienti affette da tumore mammario infiltrato.

Grazie alla possibilità di gestire l'apertura e la chiusura delle lamelle dell'MLC, durante la rotazione della sorgente radiogena, si riesce a sfruttare la maggior dose superficiale data dai fasci ad incidenza obliqua. Il build-up viene spostato verso la superficie anche grazie al fatto che il fascio da 6 MV non è "appiattito" dal Flattening filter, il quale modifica lo spettro del fascio attenuando maggiormente le componenti a basse energia dello spettro. La SSD (Source to Surface Distance) di 85 cm - minore rispetto alla SSD tipica di un linac convenzionale - contribuisce ad aumentare la dose superficiale.



*Figura 3: Rappresentazione delle componenti principali dell'unità di Tomoterapia.*

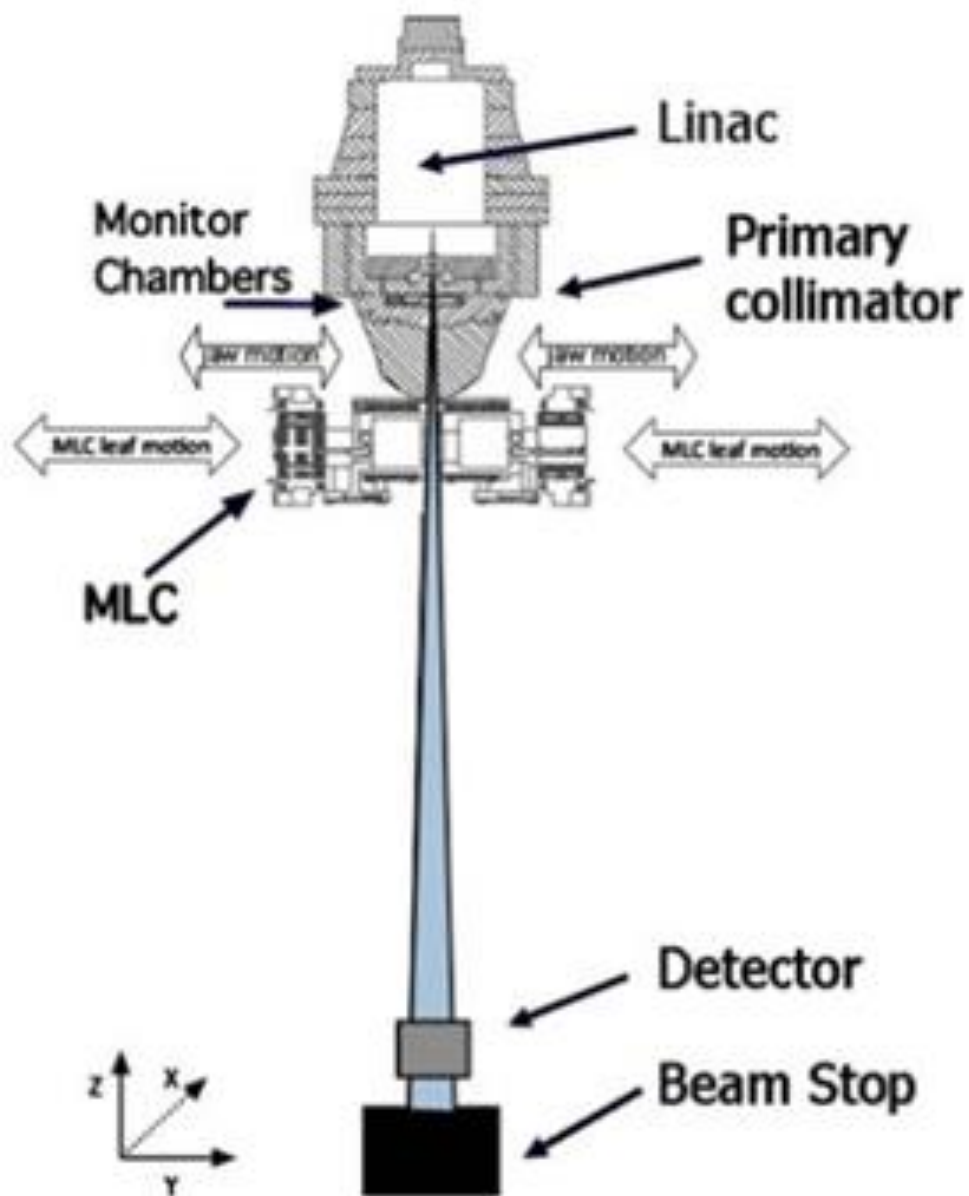
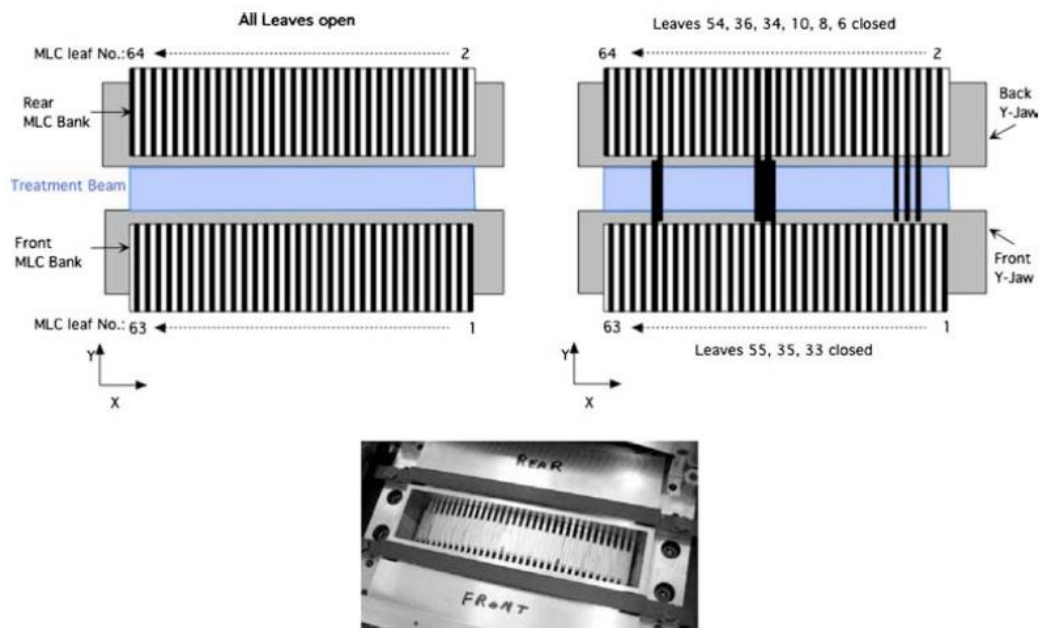


Figura 4: Vista laterale delle componenti di collimazione del fascio. Il linac è posizionato a  $0^\circ$ .



*Figura 5: Disegno schematico dell'MLC della Tomotherapy. Il disegno a sinistra mostra l'MLC con le lamelle aperte. Il disegno a destra mostra l'MLC con alcune lamelle chiuse e altre aperte. La foto mostra invece l'MLC con le lamelle chiuse.*



## 1.4 Dosimetria in vivo

Periodicamente vengono effettuati dei controlli di qualità sia delle macchine che dei piani di cura elaborati e direttamente applicati sulla macchina destinata al trattamento. Questi però non tengono conto della variabilità data dalle circostanze, dall'operatore e dal paziente stesso (errori casuali). Oltre a ciò, durante i controlli possono verificarsi errori di trasmissione o di calcolo dei dati (errori sistematici e casuali). Il tutto può incidere sulla correttezza del piano di cura e portare a delle imprecisioni.

La dosimetria in vivo, dunque, risulta essere il metodo più diretto e affidabile per monitorare la dose erogata al paziente che riceve la radioterapia [7] poiché ci troviamo nelle condizioni di trattamento vero e proprio: le misure sono effettuate sulla paziente stessa e set up, centraggio e match delle immagini sono effettuate dai tecnici di radiologia della radioterapia. Nel nostro caso la dosimetria in vivo ha una valenza ulteriore: la validazione dell'ipotesi che i trattamenti con tomoterapia portino dose in cute. Inoltre abbiamo utilizzato la dosimetria in vivo anche per valutare la dose ricevuta dalla mammella controlaterale.

## 1.5 Pellicole Gafchromic® EBT3

Per la dosimetria in vivo possono essere utilizzate le pellicole Gafchromic EBT3 (Ashland), grazie ad alcune caratteristiche che le rendono particolarmente adatte a questo scopo [8]:

- Possono essere considerate tessuto equivalente (numero atomico dell'acqua  $Z = 7.3$ ; numero atomico delle pellicole è  $Z = 6.7$ ; [9] [10] [11])
- La loro risposta alla dose:
  - È insensibile ai cambiamenti di dimensioni, profondità del campo e dose; [10] [11]
  - È praticamente indipendente dall'energia del campo; [9]
  - In prima approssimazione si può considerare indipendente dall'angolo di incidenza del raggio; [10]

- Hanno alta risoluzione spaziale e possono fornire distribuzioni di dose bidimensionali; [9] [10]
- Possono essere tagliate in pezzi dalle dimensioni volute, in quanto la grandezza della pellicola non ne influenza la lettura; [9] [10] [12]
- Sono autosviluppanti, ossia non richiedono nessun processo di fissazione chimica come le pellicole tradizionali;

Le loro principali criticità di utilizzo sono: la sensibilità alla luce solare (dalla quale devono essere tenute lontano per evitare che la pellicola si oscuri rapidamente); e la sensibilità alle condizioni ambientali di temperatura e umidità. [9]

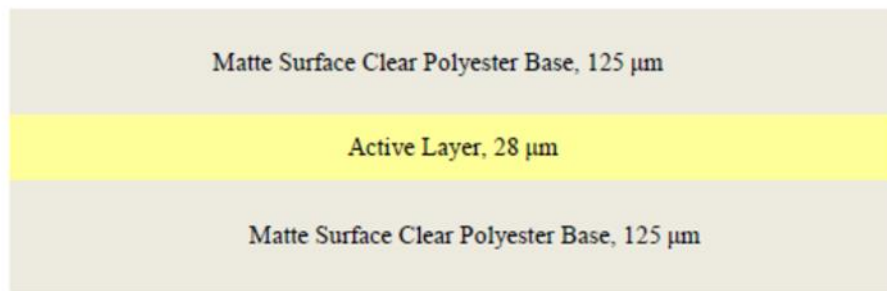
La lettura delle pellicole può essere effettuata 24 ore o 48 ore dopo l'esposizione [13] [10] [14]. Trascorso questo periodo di tempo, il processo di opacizzazione della pellicola rallenta fino a raggiungere un valore di equilibrio.

Le pellicole vengono scannerizzate con scanner EPSON 10000 XL, posizionandole al centro dell'area di scansione in cui si ha una risposta uniforme [9] [14]. È importante l'orientamento delle pellicole durante la scansione poiché cambiando il verso cambia anche la risposta [9].

Il valore del pixel viene convertito in netOd (net optical density) usando la lettura del singolo canale. Per la lettura si può scegliere il canale rosso, verde o blu in base al range di energia a cui è sottoposta la pellicola: usiamo il rosso per energie sotto ai 5 Gy, tra i 5 e i 10 Gy la risposta è simile per il canale rosso e quello verde, per energie superiori ai 10 Gy si utilizza il canale verde [10].

La componente attiva, esposta alle radiazioni, reagisce formando un polimero di colore blu con massimali di assorbimento intorno a 636 nm e 585 nm, di conseguenza la risposta alle pellicole dosimetriche, contenenti questa componente attiva, è migliorata dalla misurazione con luce rossa [9].

È importante rilevare che il punto effettivo di misura delle pellicole Gafchromic è posizionato ad una profondità di circa 150  $\mu\text{m}$  (vedi figura 6).



*Figura 6: Rappresentazione schematica delle pellicole dosimetriche Gafchromic® EBT3.*

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 Casistica**

Le misure sono state eseguite su 7 pazienti trattate presso la SOD di Radioterapia degli Ospedali Riuniti di Ancona per carcinoma mammario.

Le pazienti prese in esame presentavano le seguenti caratteristiche:

- Tutte hanno trattato tumore alla mammella con infiltrazione cutanea;
- Tutte hanno trattato solo una mammella con i linfonodi.

Per questi motivi sono state selezionate per effettuare il trattamento mediante Helical Tomotherapy (Tomotherapy Hi-Art II System, Tomotherapy Inc., Madison, Wisconsin, USA).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a 25 frazioni di radioterapia da 2 Gy ciascuna per un totale di 50 Gy.

Le misure della dose in cute, sia nella mammella trattata che in quella controlaterale, sono state prese con cadenza settimanale. Per 6 delle 7 pazienti abbiamo preso 4 misure mentre per una paziente ne abbiamo prese 5.

### **2.2 Metodo di pianificazione del trattamento**

Ogni trattamento è stato pianificato utilizzando il TPS (Treatment Planning System) della Tomotherapy presente presso la SOD di Fisica Sanitaria degli Ospedali Riuniti di Ancona con l'obiettivo di irradiare il volume bersaglio e minimizzare la dose agli OAR. In figura 7 sono riportati i vincoli di dose indicati dal radioterapista e a titolo esemplificativo sono riportati anche i valori ottenuti in un piano per mammella con linfonodi sovraclaveari.

I parametri di ottimizzazione sono i seguenti:

- Dose Calc grid: normal
- Dimensioni campo: 2.5 cm
- Jaw mode: fixed
- Modulation factor: 2.2
- Pitch: 0.43

Il calcolo finale è stato effettuato con un Dose Calc Grid: fine.

Dalla distribuzione di dose è possibile ricavare il Dose Volume Histogram (DVH) per la valutazione dei constraints dosimetrici relativi al PTV e agli OAR (vedi figura 8).

Per trovare il punto migliore per la successiva dosimetria, abbiamo inviato al TPS Eclipse i file Dicom, che contengono la matrice tridimensionale di dose. In questo TPS è presente un tool di segmentazione automatica del body, che permette di andare a individuare in maniera riproducibile la cute della paziente. Abbiamo quindi cercato un punto in cui posizionare la pellicola, misurato il valore di dose per questo punto e siamo andati ad individuare per ogni paziente gli spostamenti dallo OTC, in laterale e longitudinale, permettendo di localizzare il punto scelto in fase di trattamento.

**PRESCRIZIONE OAR MAMMELLA +/- LINFONODI  
FRAZIONAMENTO CONVENZIONALE**

OAR	Limiti di dose	Protocolli di ottimizzazione	Valori di dose ottenuti nel piano di cura
<input type="checkbox"/> Cuore per mammella sx	V25 ≤ 10% Dmean ≤ 8 - 10 Gy	V5 ≤ 40% V20 ≤ 12,5 Gy V25 ≤ 6% Dmean ≤ 5 Gy	
<input checked="" type="checkbox"/> Cuore per mammella dx (se VMAT)	Dmean ≤ 5 Gy	Dmean ≤ 4 Gy	Dmean = 416 cGy
<input type="checkbox"/> Arteria coronaria discendente anteriore sx (LAD) per mammella sx	Dmean ≤ 30 Gy	Dmean ≤ 20-25 Gy  Se tecnica breath hold ≤ 15 Gy	
<input checked="" type="checkbox"/> Polmone omolaterale	V20 ≤ 30-35% V30 ≤ 20% MLD ≤ 20 Gy	V5 ≤ 40% V20 ≤ 15% V30 ≤ 10% MLD ≤ 8-9 Gy	V20 = 15,6% V30 = 6,3% MLD = 1012 cGy
<input checked="" type="checkbox"/> Polmone controlaterale	V5 ≤ 60% MLD ≤ 8 Gy	V5 ≤ 40% MLD ≤ 6 Gy	V5 = 18,3% MLD = 323 cGy
<input checked="" type="checkbox"/> Mammella controlaterale (se VMAT) <i>parte</i>	Dmean ≤ 6 Gy	Dmean ≤ 3 Gy	<i>parte</i> 434 cGy
<input type="checkbox"/> Esofago	Dmean ≤ 35 Gy V35 ≤ 50 Gy V50 ≤ 40%	Dmean ≤ 30 Gy V35 ≤ 45 Gy V50 ≤ 35%	
<input checked="" type="checkbox"/> Midollo spinale	Dmax ≤ 45 Gy	2843	
<input type="checkbox"/> Plesso brachiale	Dmax ≤ 54 Gy		
<input checked="" type="checkbox"/> PRV midollo (4 mm)	Dmax ≤ 47 Gy		3676
<input checked="" type="checkbox"/> Tiroide	Dmean ≤ 25 Gy V45 ≤ 50%	Dmean ≤ 21 Gy	3615 <i>volume molto piccolo</i>
<input type="checkbox"/> Articolazione scapolo-omeroale	Dmean ≤ 40 Gy V50 ≤ 10%		

Figura 7: Esempio di scheda di prescrizione degli OAR con i limiti di dose, i parametri di ottimizzazione e i valori di dose ottenuti nel piano di cura. [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22]

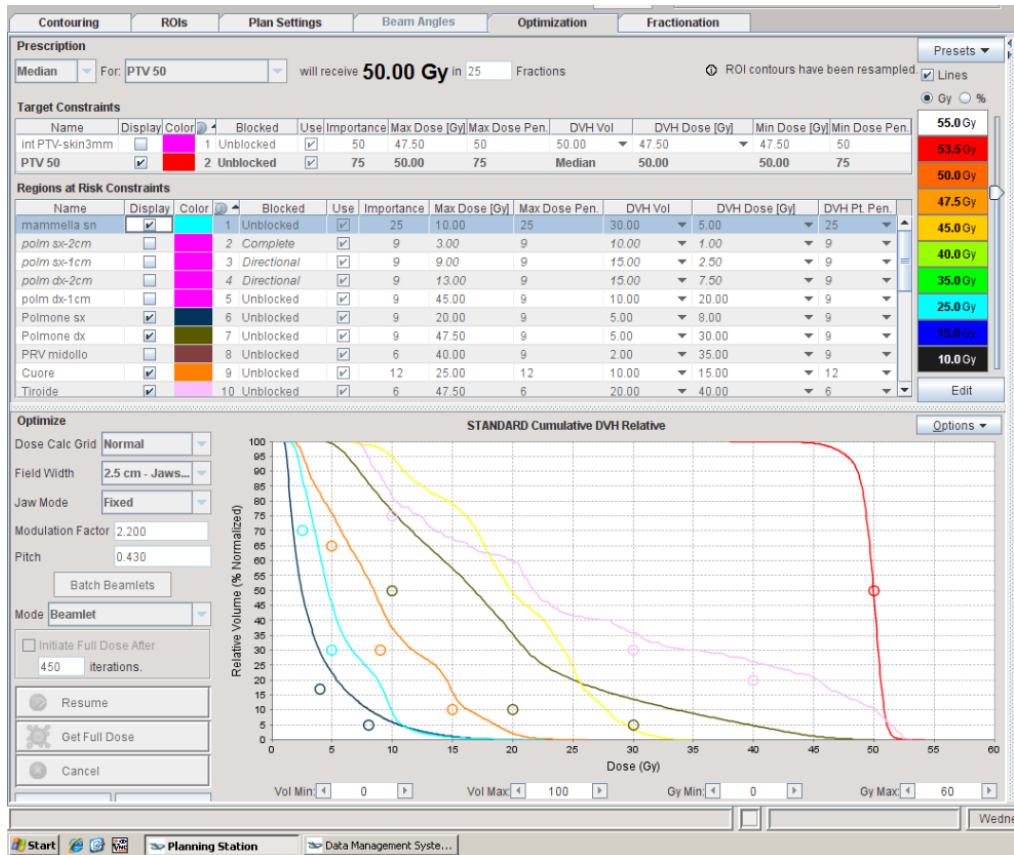


Figura 8: Esempio di ottimizzazione di un piano di cura.

### **2.3 Conservazione e preparazione della Gafchromic EBT3**

Per la misurazione della dose in cute, abbiamo utilizzato pellicole Gafchromic EBT3 del formato di 35x43 cm<sup>2</sup> utilizzabili nel range tra 1 e 40 Gy. Abbiamo tagliato le pellicole in modo da ottenere delle strisce di diversa grandezza in base alla destinazione:

- 10x10 cm<sup>2</sup> per la calibrazione;
- 1,5x4 cm<sup>2</sup> per le pazienti;
- 2,5x6 cm<sup>2</sup> per i riferimenti a 0 cGy e a 194 cGy.

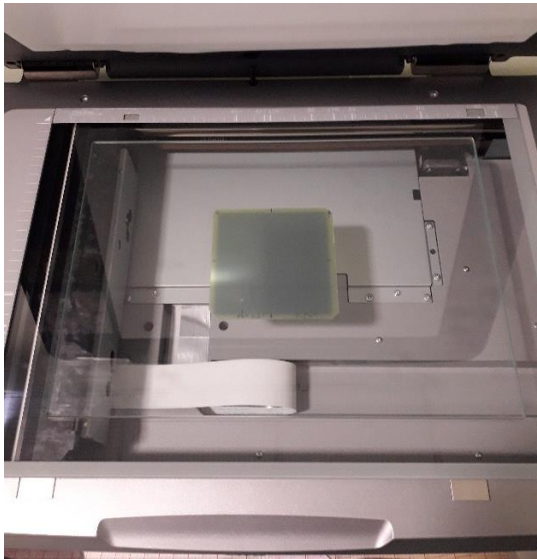
Prima e dopo il loro utilizzo tutte le pellicole sono state tenute in una stanza, dove la temperatura era quanto più possibile costante, e all'interno delle scatole originali, per tenerle lontano dalla luce solare [9]. Sono state maneggiate esclusivamente con dei guanti e inserite all'interno di bustine plastificate al fine di minimizzare il contatto con la polvere ed evitare la contaminazione da impurità della pelle.

### **2.4 Metodo di calibrazione delle pellicole Gafchromic EBT3**

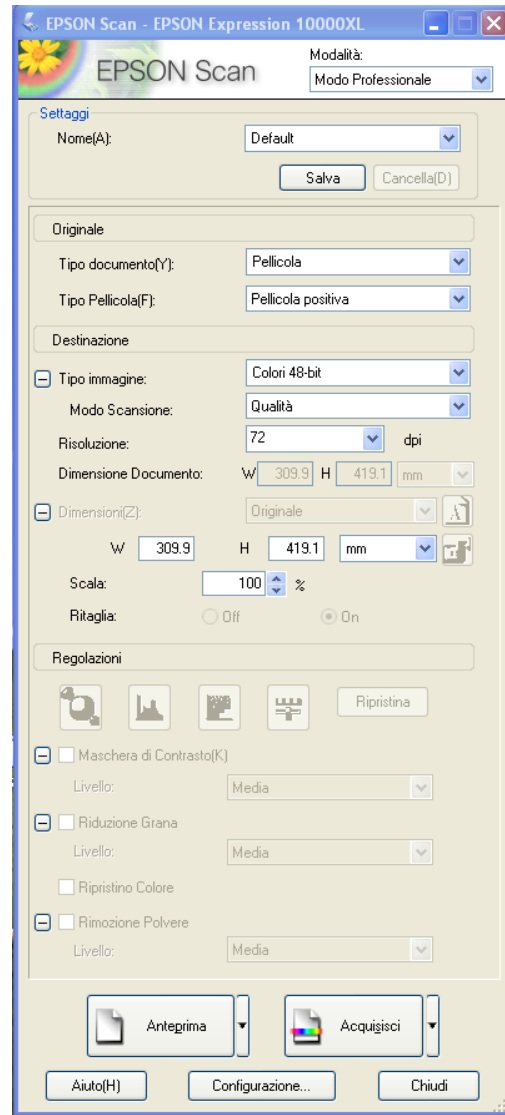
La calibrazione delle pellicole è stata fatta per ogni lotto utilizzando un acceleratore TrueBeam in un fantoccio solido acqua equivalente (RW3) con un fascio di energia nominale di 6MV [10], e utilizzando 4 pellicole per ogni calibrazione. Il fantoccio è posizionato ad SSD (Source Surface Distance) = 90 cm; la pellicola 10x10 cm<sup>2</sup> è posizionata a una profondità di 1.7 cm pari al build-up del fascio. Ogni pellicola è stata sottoposta a un'erogazione a dose nota (vedi tabella 1).

Dopo l'esposizione, abbiamo aspettato 24 ore per dare alla pellicola il tempo per la stabilizzazione del processo di sviluppo e quindi abbiamo scannerizzato le pellicole con lo scanner EPSON 10000 XL, utilizzando i parametri riportati nella figura 9 b [14] [10]. Le pellicole tagliate ed irradiate sono state posizionate in landscape al centro dello scanner per evitare gli errori da artefatto laterale, e sopra abbiamo posizionato un vetro, stando attenti a non coprire la zona di autocalibrazione della lampada [9] [14] (vedi figura 9 a).





(a)



(b)

Figura 9: (a) posizione della pellicola e del vetro sullo scanner prima della scansione; (b) parametri di scansione utilizzati.

Abbiamo salvato le immagini come RGB in formato TIFF e le abbiamo analizzate con Imagej (National Institutes of Health, Bethesda, MD) [10] [14]. Per ogni misurazione - e quindi per ogni livello di dose - abbiamo ricavato 3 valori di livello di grigio corrispondenti, uno del canale rosso, uno del verde e l'altro del blu (vedi tabella 1).

dose (cGy)	M (Red)	m (Green)	m (Blue)
40	37680,41	40012,61	30893,76
80	33619,56	37390,43	29988,25
139	29912,40	34691,40	29242,65
209	27034,67	32377,30	28737,80

*Tabella 1: nella prima colonna viene riportata la dose erogata, nella seconda la gradazione di grigio letta con canale rosso, nella terza con il verde e nella quarta con il blu. I valori riportati nelle ultime tre colonne sono stati trascritti a seguito della lettura con Imagej delle pellicole scannerizzate.*

Abbiamo riportato i dati di calibrazione su un grafico (vedi figura 10) e con l'aiuto del software MATLAB® (Math Works®, Natic; MA) [10], li abbiamo fittati con una curva del tipo:

$$l = \frac{a + b}{D - c}$$

Dove:  $l$  = lettura dei vari canali;  $D$  = dose;  $a, b$  e  $c$  = parametri che meglio adeguano la curva ai dati.

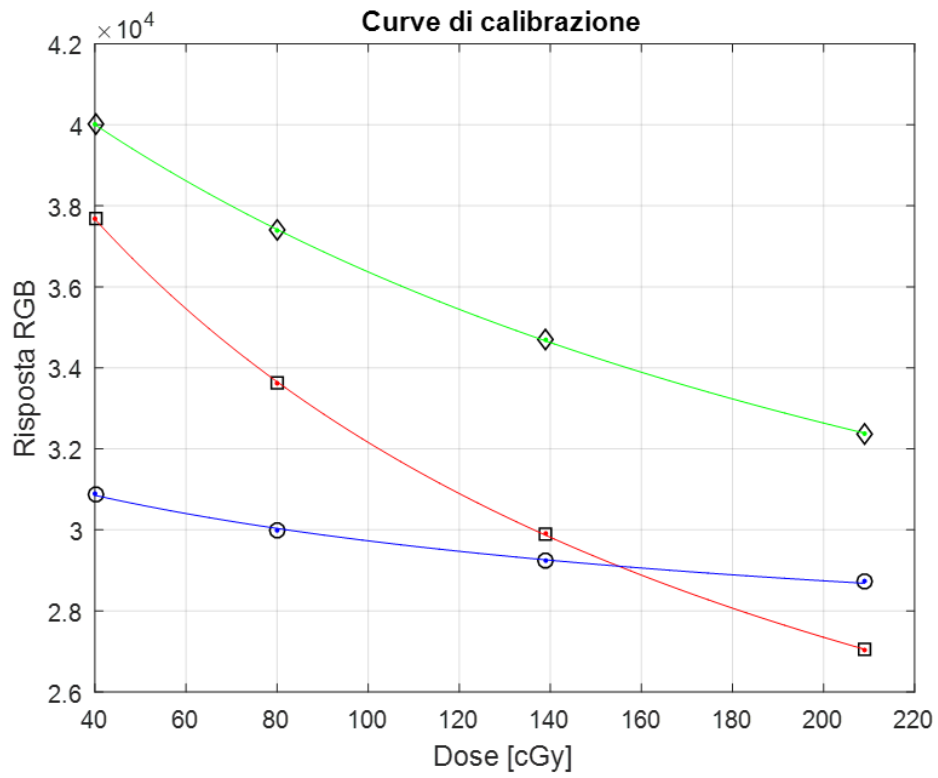


Figura 10: Esempio di curva di calibrazione delle pellicole Gafchromic.

## **2.5 Pellicola di riferimento esposta a 1.94 Gy**

Per verificare la stabilità del sistema di misura, e per effettuare eventuali correzioni alla lettura delle pellicole usate nella dosimetria, abbiamo irradiato a dose nota delle pellicole dello stesso lotto da tenere come riferimento.

L'irraggiamento delle pellicole di riferimento è stato eseguito ogni giorno in cui abbiamo fatto la dosimetria sulla paziente, prima del trattamento.

Abbiamo preso un fantoccio in acqua solida (Virtual Water) e lo abbiamo posizionato sopra al lettino della Tomotherapy. Tra due slab di 5 cm abbiamo inserito la pellicola e l'abbiamo posizionata all'isocentro. Abbiamo applicato un campo statico rettangolare con fascio attivo per 15 sec in modo da ottenere una dose attesa di 1.936 Gy.

Il valore del discostamento rilevato verrà utilizzato per correggere la lettura delle pellicole della paziente.

## **2.6 Metodo di posizionamento delle Gafchromic EBT3 sulla paziente**

Abbiamo posizionato la paziente sul lettino della Tomotherapy e l'abbiamo centrata secondo le indicazioni di set up. In seguito abbiamo eseguito lo specifico spostamento longitudinale per applicare sia sulla mammella da trattare che sulla controlaterale del nastro adesivo di tela in corrispondenza della distanza dallo OTC in senso laterale, in base ai riferimenti presi dal TPS Eclipse. Il nastro adesivo ha la funzione di evitare le impurità e mitigare le variazioni di temperatura. Sopra di questo abbiamo poi posizionato le pellicole, maneggiandole con dei guanti, e le abbiamo fissate alle due estremità laterali con del nastro adesivo (vedi figura 11): il lato corto e il lato lungo della pellicola allineati quanto più possibile rispettivamente all'asse y e all'asse x. Con una penna indelebile abbiamo poi segnato un punto sul lato più lungo della pellicola in corrispondenza della distanza dallo OTC misurata sul TPS, specifica per ogni paziente. In tal modo abbiamo ottenuto un riferimento utile nella fase di lettura.



*Figura 11: Pellicole Gafchromic posizionate sulla paziente.*

## 2.7 Metodo di lettura e conversione in dose

Dopo 24 ore dal trattamento, abbiamo scannerizzato le pellicole omolaterale e controlaterale insieme alle pellicole di riferimento: la pellicola non esposta e la pellicola ad esposizione nota.

Le scansioni sono state fatte seguendo lo stesso orientamento delle pellicole e le stesse modalità di scansione usate nel processo di calibrazione (p. 2.4). Abbiamo eseguito 4 scansioni per termalizzare i film. L'ultima immagine è stata analizzata con Imagej (vedi figura 12).



*Figura 12: Scansione delle Gafchromic EBT3 dopo 24 ore dall'esposizione. In ordine da sinistra: pellicola di riferimento esposta a 1.94 Gy; pellicola della mammella da trattare; pellicola della mammella controlaterale; pellicola di riferimento non esposta.*

Nell'immagine RGB con 72 dpi di risoluzione, abbiamo disegnato una ROI di 20x30 pixel (7x10 mm<sup>2</sup>) sulle pellicole della mammella da trattare e controlaterale alla zona trattata. Abbiamo ottenuto la lettura dei tre canali e l'abbiamo riportata su un foglio Excel (vedi tabella 2). Dei tre canali, il rosso è stato preso in considerazione per convertire i valori letti in dose attraverso la curva di calibrazione e confrontarli con il valore di dose atteso (p. 2.2), mentre abbiamo preso come riferimento il verde per un controllo della misura ottenuta (vedi tabella 3).

MAM OMOLATERALE					MAM CONTROLATERALE						
	media	std	min	max			media	std	min	max	
R	31022,88	156,542	29202	31367			R	39818,81	182,886	39268	40309
G	35939,13	171,649	33969	36323			G	41573,43	116,544	41211	41874
B	30053,19	140,704	28434	30365			B	31878,06	85,992	31608	32202

Tabella 2: Esempio di valori ottenuti dalla lettura dell'immagine RGB delle pellicole della mammella da trattare e controlaterale. Nella prima riga abbiamo la lettura con canale rosso, nella seconda con il canale verde e nella terza con il canale blu.

		dose (cGy)					
		Omilaterale			Controlaterale		
Misura	Frazione	canale rosso	canale verde	diff%	canale rosso	canale verde	diff%
1	6	139,2	137,8	-1%	26,3	27,1	3%
2	11	169,0	166,3	-2%	33,9	35,3	4%
3	16	159,8	160,2	0%	37,8	37,6	-1%
4	21	164,4	166,4	1%	39,6	39,1	-1%
5			-2912,2	#VALORE!		-2912,2	#VALORE!
dose media totale (cGy)		158			34		
Dose Attesa (cGy)		197			39		
differenza		-20%			-13%		

Tabella 3: Nelle colonne del canale rosso e del canale verde sono riportati i valori di dose ottenuti dalla conversione dal livello di grigio.

## 2.8 Analisi dati

Abbiamo calcolato la media e lo scarto dal valore atteso dei valori ottenuti in tutte le sedute di ogni singola paziente, dividendoli in base alla mammella da trattare e controlaterale. Con i valori ottenuti abbiamo elaborato diversi grafici:

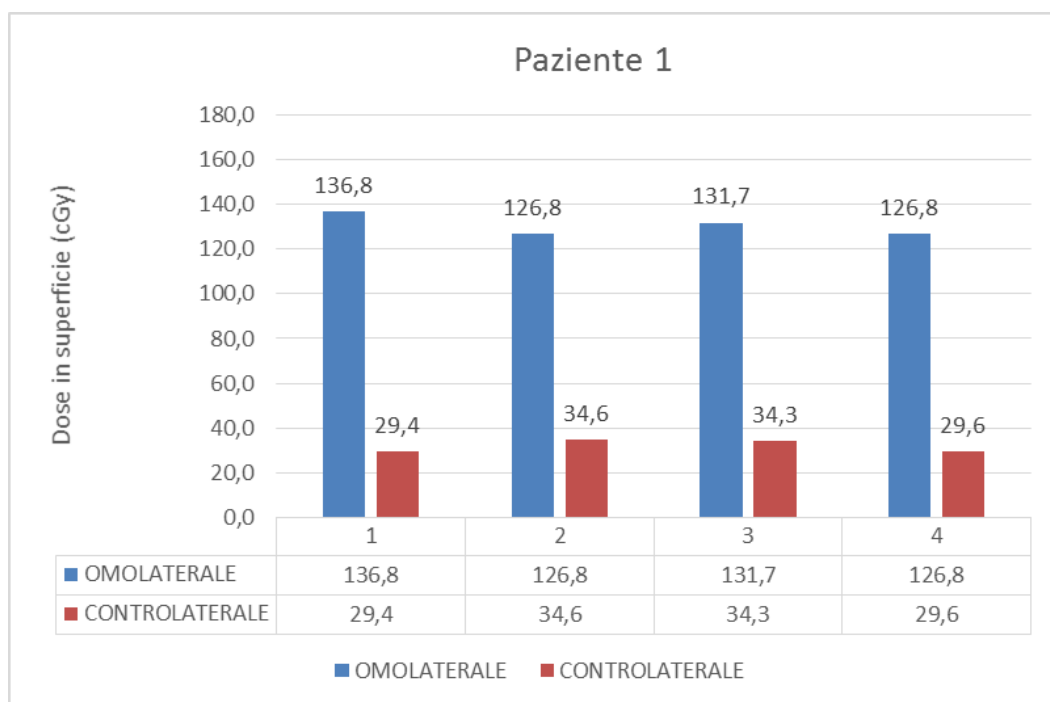
- Un istogramma per ciascuna paziente in cui abbiamo riportato i valori della dose in superficie, sia della mammella da trattare che di quella controlaterale;
- Vari grafici in cui abbiamo messo a confronto i valori misurati sulla mammella da trattare di tutte le pazienti;
- Un istogramma di confronto in cui sono riportate le medie dei valori misurati di ciascuna paziente sulle mammelle omolaterali;
- Un grafico rappresentante gli scarti percentuali dal valore atteso nella mammella da trattare, i singoli valori e le medie di ogni paziente;
- Un grafico “box and whiskers” in cui abbiamo rappresentato tutti i valori delle dosi misurate sulla mammella da trattare di tutte le pazienti.



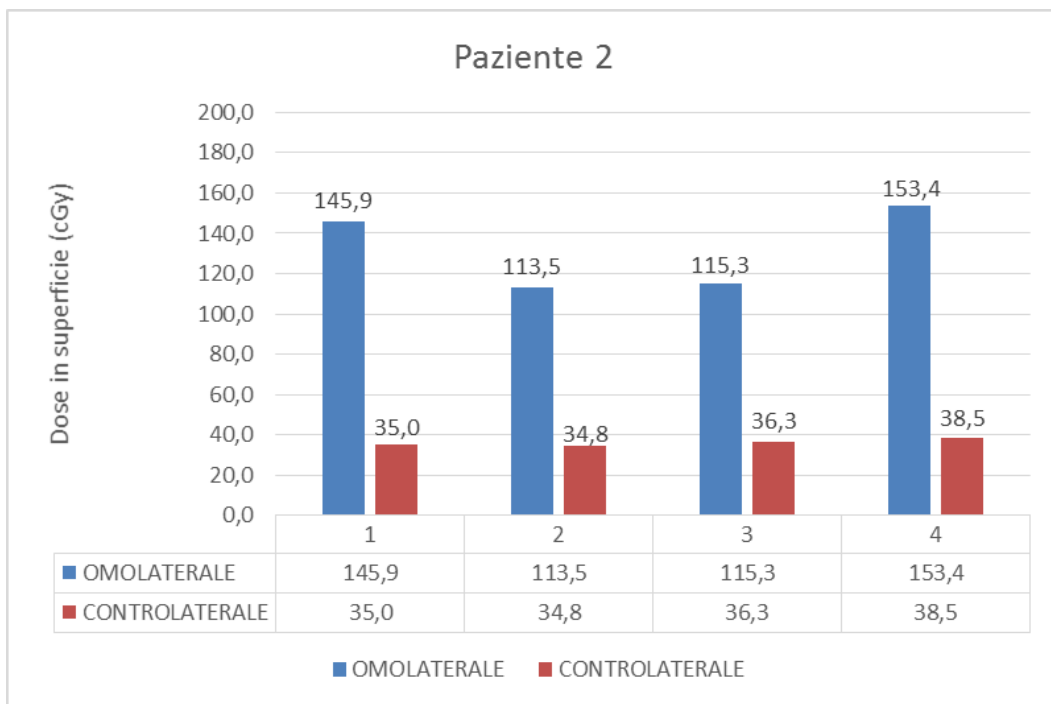
### 3. RISULTATI E DISCUSSIONE

Sono state effettuate 4 misure, sia per la mammella da trattare che per la mammella controlaterale, per 6 pazienti. Per l'ultima paziente invece sono state prese 5 misure. Da queste abbiamo ricavato le medie e la deviazione standard per la mammella da trattare e controlaterale e abbiamo calcolato lo scarto dei valori della mammella da trattare dal valore prescritto di 200 cGy.

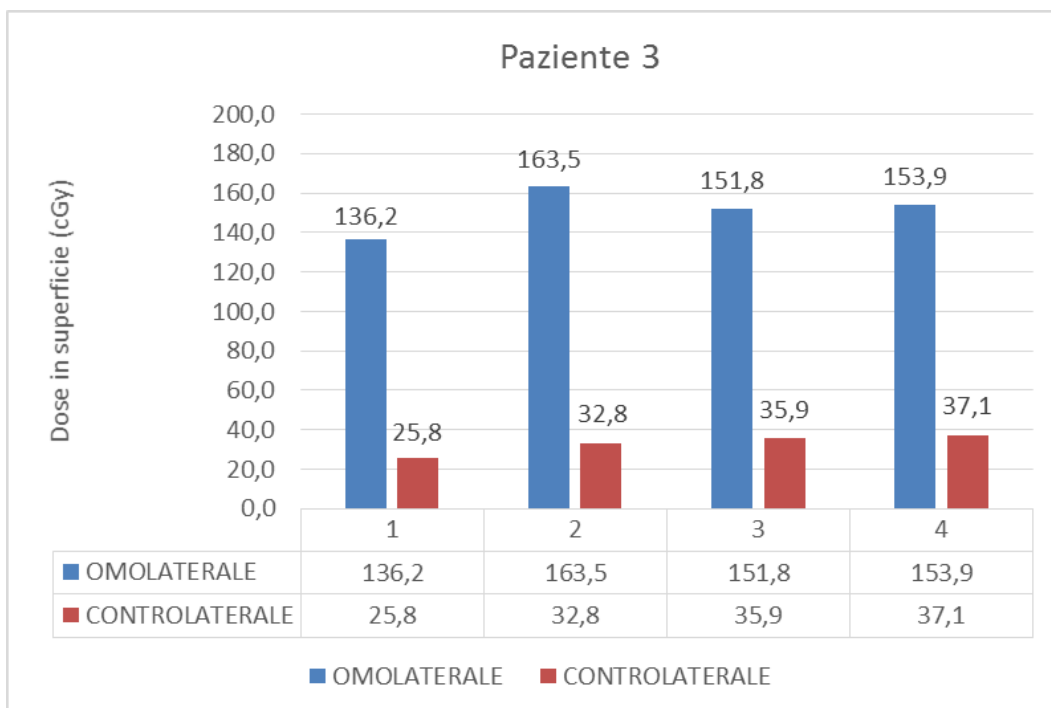
Di seguito sono riportati i grafici relativi ai valori di dose misurati per ogni singola paziente (grafici 1-7) per la mammella da trattare e per la mammella controlaterale.



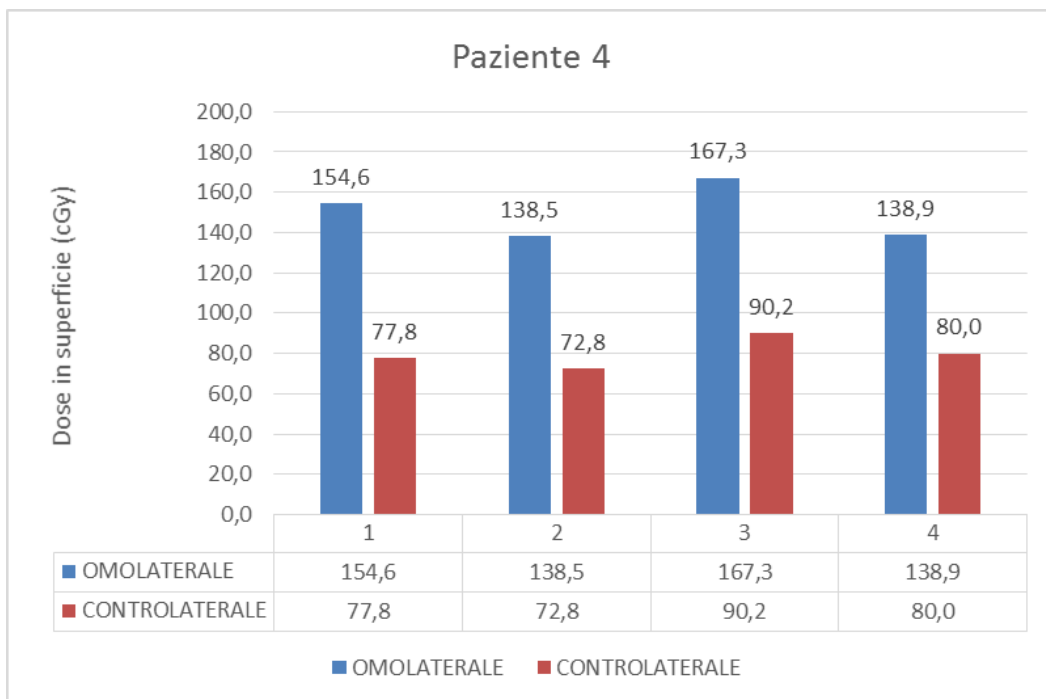
*Grafico 1: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 1.*



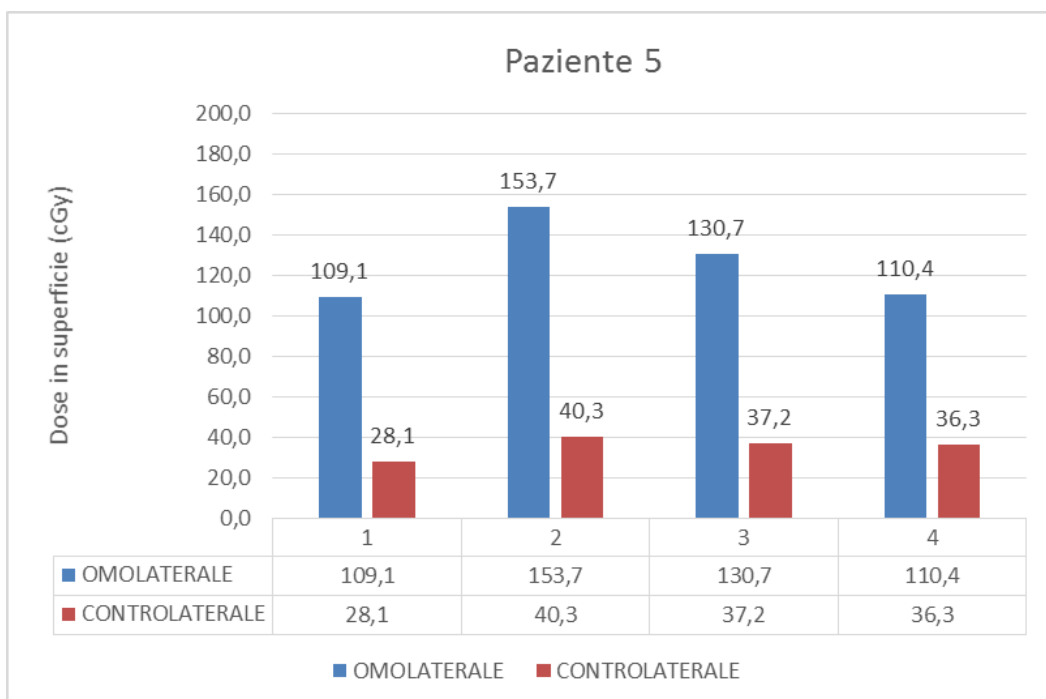
*Grafico 2: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 2.*



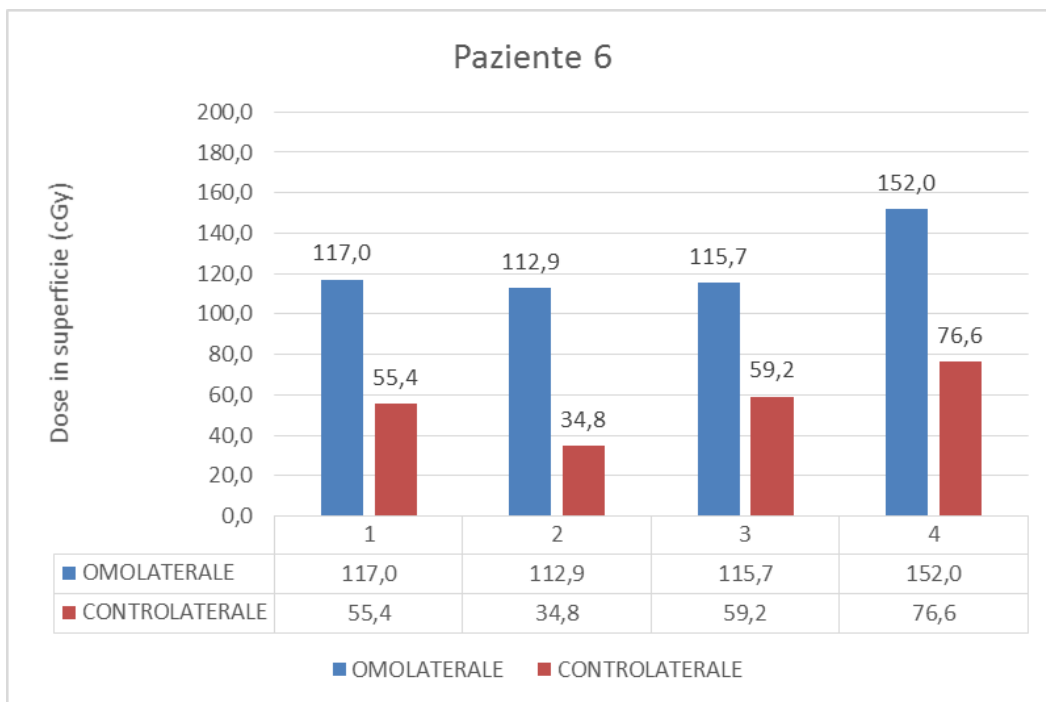
*Grafico 3: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 3.*



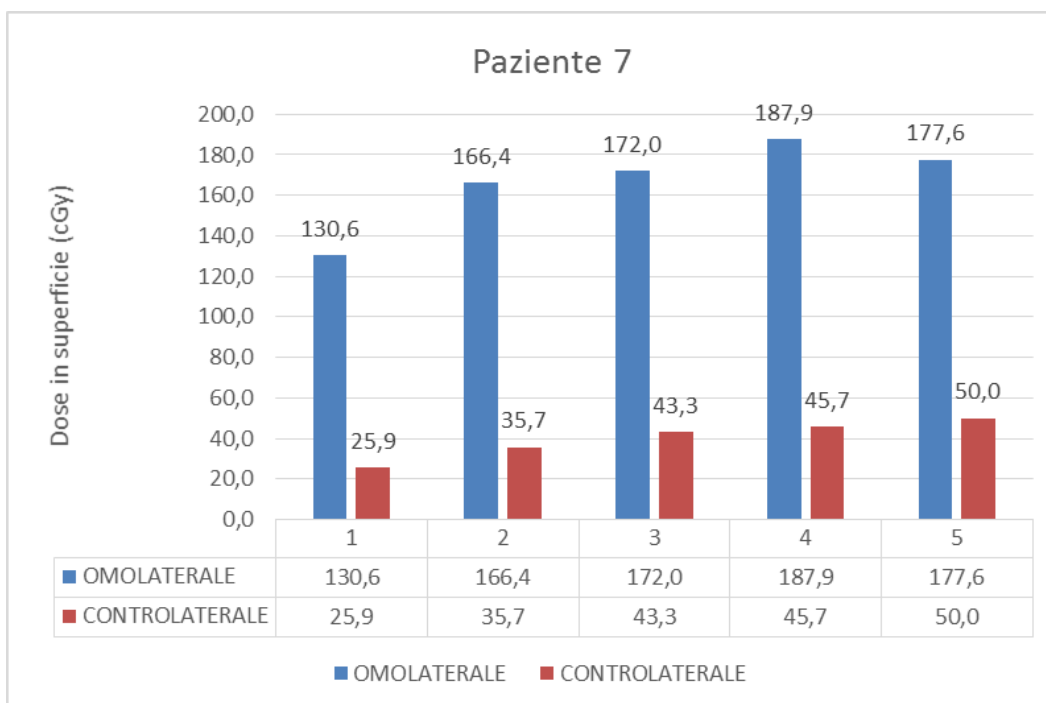
*Grafico 4: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 4.*



*Grafico 5: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 5.*



*Grafico 6: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 6.*



*Grafico 7: Istogramma e tabella dei valori della mammella da trattare e controlaterale, rappresentate rispettivamente in blu e rosso, della paziente 7.*

Per ogni paziente i valori misurati nella mammella da trattare risultano più bassi di 200 cGy (valore atteso di dose per la cute) e abbiamo rilevato importanti variabilità inter-frazione. La dose in superficie ricevuta dalla mammella controlaterale risulta essere significativa.

Nello specifico:

- Nella paziente 1 riscontriamo per la mammella da trattare un massimo di dose pari a 136.8 cGy e un minimo di 126.8 cGy. Per la mammella controlaterale si registrano un massimo di 34.6 cGy e un minimo di 29.4 cGy (vedi grafico 1);
- Nella paziente 2 si riportano per la mammella da trattare un massimo di 153.4 cGy e un minimo di 113.5 cGy, mentre per la controlaterale un massimo di 38.5 cGy e un minimo di 34.8 cGy (vedi grafico 2);
- Nella paziente 3 si registrano un massimo di 163.5 cGy e un minimo di 136.2 cGy per la mammella da trattare, mentre per la controlaterale abbiamo un massimo di 37.1 cGy e un minimo di 25.8 cGy (vedi grafico 3);
- Nella paziente 4, per quanto riguarda la mammella da trattare, troviamo un massimo di 167.3 cGy e un minimo di 138.5 cGy. Per la controlaterale il massimo è di 90.2 cGy e il minimo è di 72.8 cGy (vedi grafico 4);
- Nella paziente 5 il massimo di dose riscontrato nella mammella da trattare è di 153.7 cGy e il minimo è di 109.1 cGy. Per la controlaterale il massimo è di 40.3 cGy e il minimo di 28.1 cGy (vedi grafico 5);
- Nella paziente 6 il massimo di dose nella mammella da trattare è di 152.0 cGy mentre il minimo è di 112.9 cGy. Per quanto riguarda la mammella controlaterale si riscontra un massimo di 76.6 cGy e un minimo di 34.8 cGy (vedi grafico 6);
- Nella paziente 7 la dose massima rilevata nella mammella da trattare è di 187.9 cGy, il minimo invece è di 130.6 cGy. Per la controlaterale invece la dose massima è 50.0 cGy e la minima è 25.9cGy (vedi grafico 7);

Di seguito riportiamo in un solo grafico a istogramma i valori di dose per tutte le pazienti (grafici 8-9).

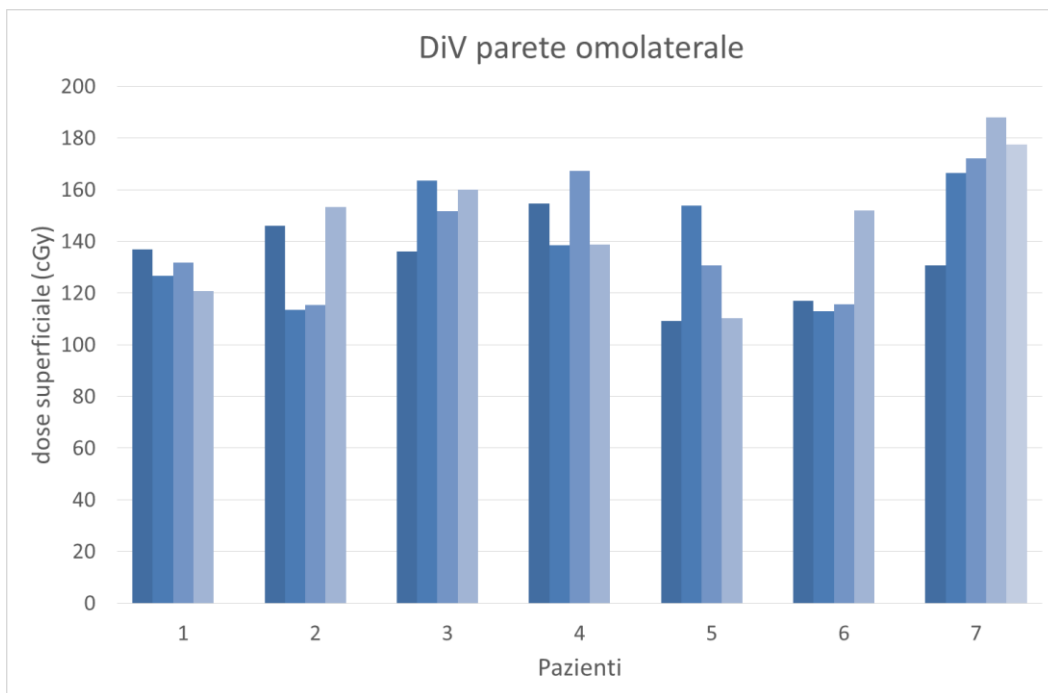


Grafico 8: Istogramma dei valori della mammella da trattare di tutte le pazienti.

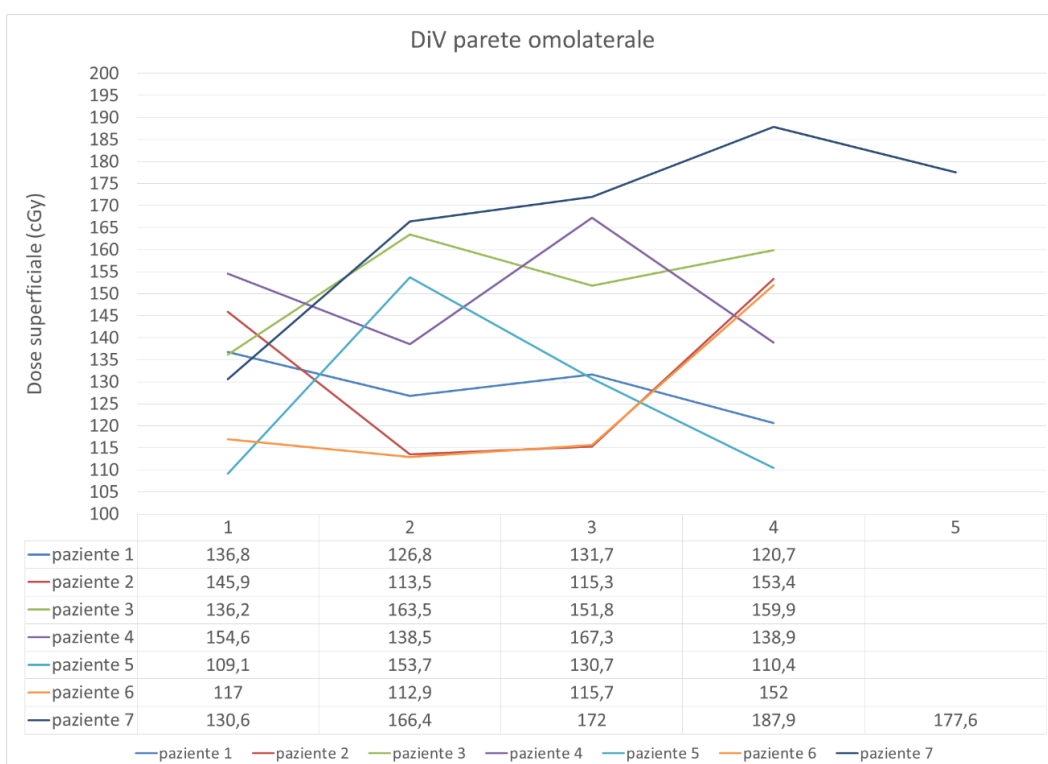
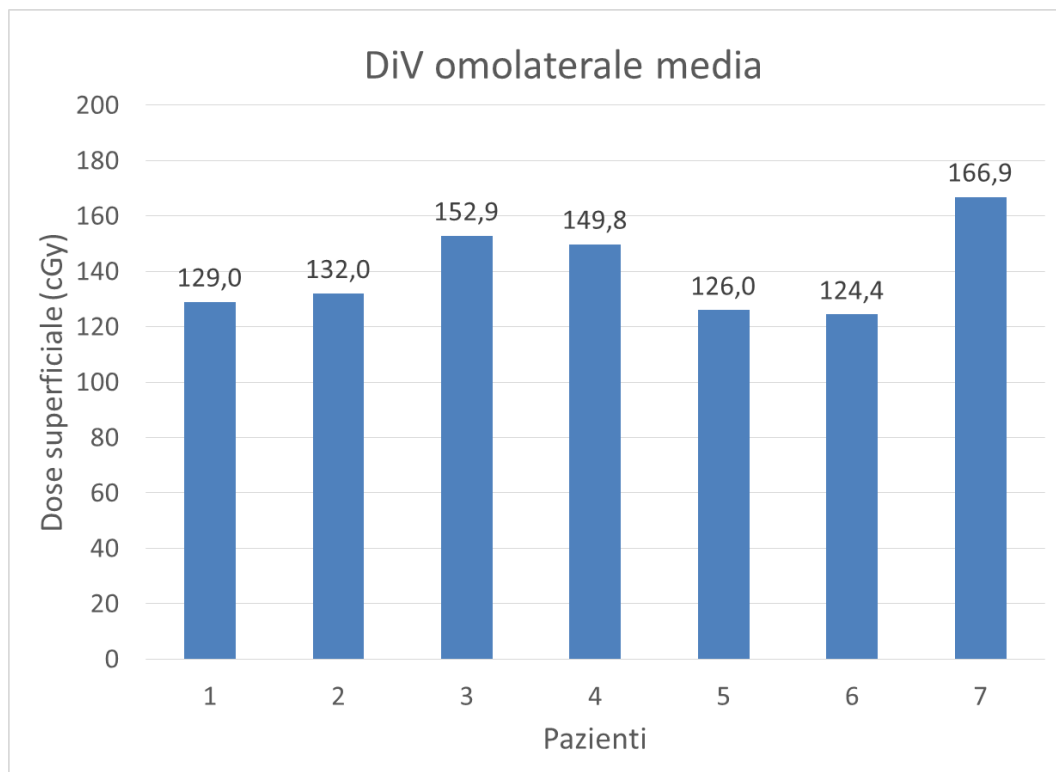
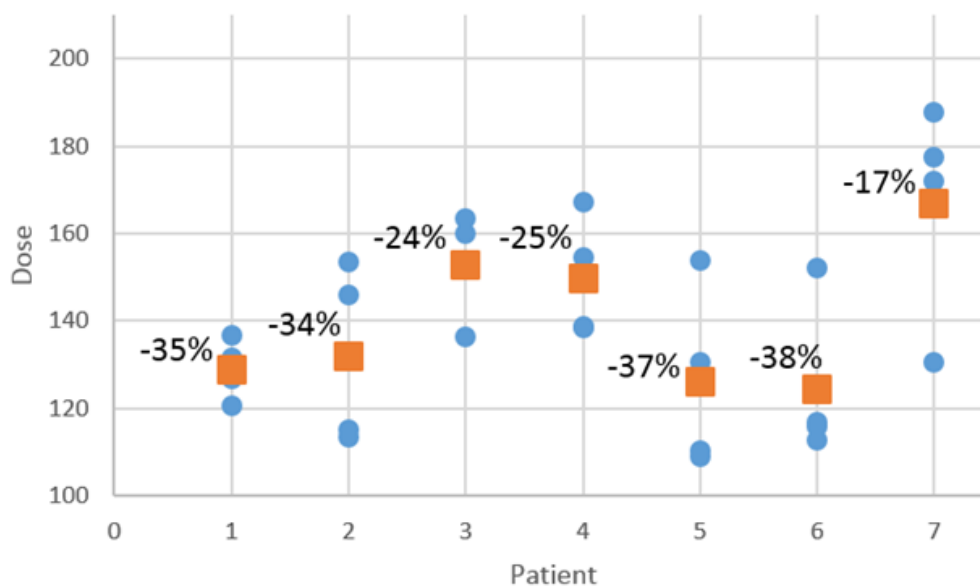


Grafico 9: grafico a linee dei valori della mammella da trattare di tutte le pazienti.

I grafici 8 e 9 evidenziano una differenza significativa anche tra una paziente e l'altra. Nel grafico 10 sono riportati i valori medi misurati per la mammella da trattare per ogni paziente, nel grafico 11 sono riportati tutti i valori misurati, il valore medio e la deviazione percentuale rispetto alla dose attesa.



*Grafico 10: Istogramma della media dei valori di dose relativi alla mammella da trattare di ogni paziente.*



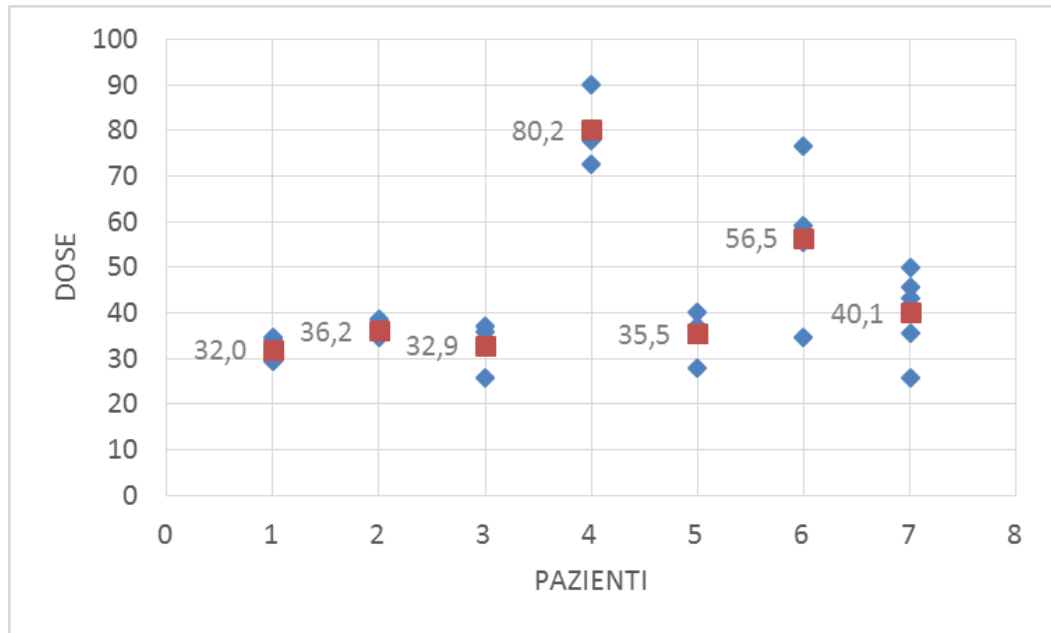
*Grafico 11: I punti blu rappresentano la dose misurata nelle singole frazioni e i quadrati rossi rappresentano la media della dose delle pazienti. Per ogni valore medio è riportata la deviazione dalla dose prescritta. I dati sono relativi alla mammella da trattare.*

I valori di dose media per ogni paziente sono riportati di seguito:

- Nella paziente 1 abbiamo un valore di  $129.0 \pm 6.9$  cGy;
- Nella paziente 2 abbiamo un valore di  $132.0 \pm 20.6$  cGy;
- Nella paziente 3 abbiamo un valore di  $152.9 \pm 12.1$  cGy;
- Nella paziente 4 abbiamo un valore di  $149.8 \pm 13.9$  cGy;
- Nella paziente 5 abbiamo un valore di  $126.0 \pm 21.0$  cGy;
- Nella paziente 6 abbiamo un valore di  $124.4 \pm 18.5$  cGy;
- Nella paziente 7 abbiamo un valore di  $166.9 \pm 21.8$  cGy.

Lo scarto percentuale dei valori medi delle dosi dal valore della dose prescritta (200 cGy), varia da paziente a paziente e va dal -38% della paziente 6 al -17% della paziente 7 (vedi grafico 11).

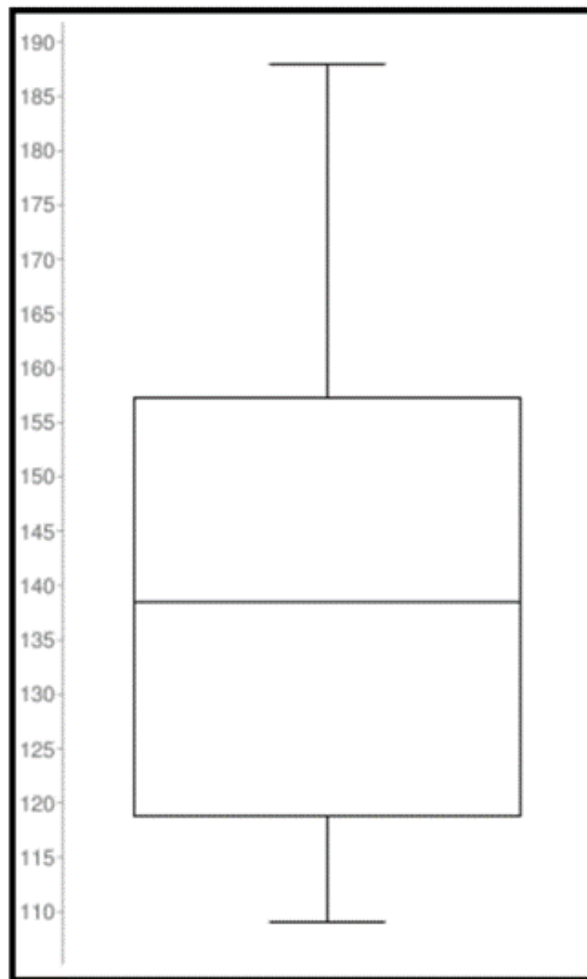




*Grafico 12: I punti blu rappresentano la dose misurata nelle singole frazioni e i quadrati rossi rappresentano la media della dose delle pazienti. I dati sono relativi alla mammella controlaterale.*

Nel grafico 12 sono riportati tutti i valori delle mammelle controlaterali con la rispettiva media per ogni paziente:

- Nella paziente 1 abbiamo un valore medio di  $32.0 \pm 2.9$  cGy;
- Nella paziente 2 abbiamo un valore medio di  $36.2 \pm 1.7$  cGy;
- Nella paziente 3 abbiamo un valore medio di  $32.9 \pm 5.1$  cGy;
- Nella paziente 4 abbiamo un valore medio di  $80.2 \pm 7.3$  cGy;
- Nella paziente 5 abbiamo un valore medio di  $35.5 \pm 5.2$  cGy;
- Nella paziente 6 abbiamo un valore medio di  $56.5 \pm 17.2$  cGy;
- Nella paziente 7 abbiamo un valore medio di  $40.1 \pm 9.5$  cGy.



*Grafico 13: Rappresentazione grafica a box dei punti di misura. Nella figura sono rappresentati il valore massimo ed il valore minimo di dose, la mediana, il primo quartile ed il terzo quartile.*

Prendendo in considerazione tutti i valori di dose misurati, indipendentemente dalle pazienti, riscontriamo il massimo di 187.9 cGy ed un minimo di 109.1 cGy, la mediana di 138.5 cGy, il primo quartile a 118.85 cGy, il terzo quartile a 157.25 cGy e lo scarto interquartile di 38.4 cGy.

I valori di dose riportati, essendo stati misurati con pellicole Gafchromic, sono relativi alla dose erogata alla profondità di misura delle stesse, ovvero 0.15 mm

L'elevata variabilità riscontrata tra i valori relativi alla singola paziente e tra le diverse pazienti, e lo scostamento del -29% della media di tutti i valori dal valore di dose prescritto (200 cGy), sono attribuibili a:

- Sovrastima della dose in superficie data dal TPS;

- Organ motion inter- e intrafraction;
- Incertezza di set up.

Queste ipotesi sono supportate da altri studi.

Javedan [23] sostiene che, nel trattamento della parete toracica, la tomotherapy garantisce più del 75% della dose prescritta senza utilizzare il bolus.

Nel 2007 Ramsey [24], effettuando misurazioni su un fantoccio antropomorfo con dosimetri termoluminescenti (TLDs), afferma che il TPS della tomotherapy sovrastima la dose superficiale di circa il 10%.

Anche Song Yih Kim conferma: “For depths up to 2mm, the planning system overestimated the superficial dose. For shallower targets, the use of a compensator such as a bolus is required.” [25]

L’uso del bolus, nei casi in cui il tessuto canceroso si trovi ad una profondità minore di 1 cm dalla superficie, è raccomandato anche da Dennis Cheek [26] in uno studio in cui sono state utilizzate delle pellicole Kodak EDR2 su un fantoccio.

La stessa tecnica viene raccomandata da James O. Galle [27] a seguito di misurazioni effettuate nel trattamento testa-collo, sempre con l’utilizzo di un fantoccio: “if the skin is at risk, bolus should be used to ensure adequate coverage.”

Analizzando le restanti cause di variabilità e diminuzione delle dosi, assume particolare rilievo lo studio effettuato da Felix Zibold [28] su un fantoccio dinamico, che simula il respiro, in cui si afferma che lo scarto di dose nel trattamento della cute è del -31.9%. Questo valore si avvicina molto a quello da noi ottenuto a seguito delle misurazioni effettuate. Il dato andrebbe confermato da una campagna di misure più lunga, così come per verificare la dose a profondità diverse da quella da noi analizzata (0,15 mm) sono necessari altri studi.

Per valutare l’impatto clinico del dato ottenuto è necessario sapere a che profondità va erogata la dose. A tal proposito Stephen F. Kry [29] localizza lo strato basale o superficiale a una profondità di 0,07 mm mentre il derma a una profondità di 1 mm. Il bolus virtuale utilizzato da Gilles Moliner [30] per ottenere il miglior compromesso tra la copertura di dose del target in presenza di errori di set up e l’incremento della dose globale.

## 4. CONCLUSIONI

Dalle analisi dei dati ottenuti, in relazione alla mammella da trattare, si è riscontrato uno scarto medio di dose dal valore prescritto di circa il - 29%. Per la mammella controlaterale si riscontrano dosi significativamente più alte rispetto alle altre tecniche di trattamento dovute alla natura tipicamente rotazionale della tomoterapia.

I dati vanno riferiti ad una profondità di 0.15 mm, la profondità del volume attivo di misura delle Gafchromic. Nel caso in cui sia necessario portare la dose terapeutica a questa profondità, si raccomanda l'utilizzo del bolus fisico o di un approccio di pianificazione che utilizzi la tecnica del bolus virtuale.

La variabilità dei valori e l'elevato scarto dalla dose pianificata sono riconducibili a diversi fattori tra cui la sovrastima della dose superficiale data dal TPS, l'incertezza di set up del paziente, l'organ motion dovuto alla respirazione e le variazioni di volume della mammella in corso di trattamento.

Per fornire una informazione più completa che permetta di valutare l'efficacia clinica della tomoterapia nella superficializzazione della dose, saranno necessarie ulteriori misure in fantoccio per studiare la variazione di dose in funzione della profondità.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria, «la radioterapia dei tumori della mammella- indicazioni e criteri guida,» AIRO, 2009.
- [2] Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria, «la radioterapia dei tumori della mammella- indicazioni e criteri guida,» AIRO, 2013.
- [3] Gruppo di coordinamento AIRO mammella triennio 2017-2019, «Best clinical practice nella radioterapia dei tumori della mammella,» AIRO, 2019.
- [4] W. Jackson, «Surface effects of high-energy x-rays at oblique incidence,» *Br J Radiol*, vol. 44, n. 109, 1971.
- [5] J. H. WF.Gagnon, «Physical factors affecting absorbed dose to the skin from cobalt-60 gamma rays and 25-MV x-rays,» *Med Phys*, vol. 6, n. 285, 1979.
- [6] A. M. F. K. BJ Gerbi, «dose build up for obliquely incident photon beams,» *Med Phys*, vol. 102, n. 199, 1987.
- [7] AAPM, «Diode in vivo dosimetry for patient receiving external beam radiation therapy,» *Medical Physics Publishing*, n. 87, 2005.
- [8] P. Mancosu, P. Navarria e G. Reggiori, «In vivo dosimetry with Gafchromic films for multi-isocentric VMAT irradiation of total marrow lymph-nodes: a feasibility study,» *Radiation oncology*, 2015.
- [9] L. Marrazzo, «Gafchromic EBT,» in *lezione per la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica*, Firenze, 2014.
- [10] F. Costa, S. Sarmiento, D. Gomes, H. Magalhaes, R. Arrais e G. Moreira, «in vivo dosimetry using Gafchromic films during pelvic intraoperative electron radiation therapy (IOERT),» *Br J Radiol*, vol. 89, n. 20160193, 2016.
- [11] W. Crijns, F. Maes, U. v. d. Heide e F. v. d. Heuvel, «Calibrating page sized Gafchromic EBT3 films,» *Med Phys*, 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4771960>.
- [12] R. Moylan, T. Aland e T. Kairn, «Dosimetric accuracy of Gafchromic EBT2 and EBT3 film for in vivo dosimetry,» *Australas Phys Eng Sci Med*, 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s13246-013-0206-0>.
- [13] M. Avanzo, A. Drigo, S. R. Kaiser e A. Roggio, «Dose to the skin in helical tomotherapy: Results of in vivo measurements with radiochromic films,» in

*European Journal of Medical Physics*, vol. 29, P. Medica, A cura di, ELSEVIER, 2013, pp. 304-311.

- [14] M. Severgnini, M. d. Denaro, M. Bortul, C. Vidali e A. Beorchia, «in vivo dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment,» *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 16, n. 1, pp. 112-120, 2015.
- [15] «Documento preliminare Linee Guida AIRO Mammella,» 2019.
- [16] H. Kim, H. Bea e M. Lee, «J Breast cancer,» vol. 17, pp. 69-75, 2014.
- [17] M. Tolia, K. Platoni e A. Foteineas, «World J Radiol,» vol. 3, n. 9, pp. 233-240, 2011.
- [18] F. D. Rose, A. Fogliata e D. Franceschini, «Radiant Oncol,» vol. 11, p. 120, 2016.
- [19] A. Fagliata, G. Nicolini e C. Bourcier, «PLoS ONE,» 2015, vol. 10, n. 12.
- [20] L. Rice, C. Goldsmith e M. Green, «Breast Cancer-Targets and Therapy,» pp. 437-446, 2017.
- [21] V. Moiseenko, J. Einck e J. Murphy, «Acta Oncol,» vol. 55, pp. 1506-1510, 2016.
- [22] M. Becker-Schiebe e M. Stockhammer, «Hoffmann W. Strahlenther Onkol,» vol. 192, n. 9, pp. 624-631, 2016.
- [23] K. Javedan, G., Zhang, R. e Mueller, «Skin dose study of chest wall treatment with tomotherapy,» *Original Articol*, 2009.
- [24] C. Ramsey, R. Seibert e B. Robinson, «Helical tomotherapy superficial dose measurements,» *Med Phys*, vol. 34, n. 8, 2007.
- [25] S. Y. Kim, S. H. You e T. Song, «Superficial Dosimetry for Helical Tomotherapy,» vol. 27, n. 2, pp. 103-110, 2009.
- [26] D. Cheekm, J. Gibbons e I. Rosen, «Accuracy of TomoTherapy treatments for superficial target volumes,» *Med Phys*, vol. 35, n. 8, 2008.
- [27] J. Galle, M. Chilukuri e S. Buckley, «Tolerance to superficial dose to setup error with Tomotherapy: Is a skin flash tool required?,» *Technology in Cancer Research & Treatment*, vol. 15, n. 3, pp. 411-415, 2016.
- [28] F. Zibold, F. Sterzing e G. Sroka-Perez, «Surface dose in treatment of breast cancer with Helical Tomotherapy,» *Strahlentherapie und Onkologie*, n. 9, 2009.

- [29] S. Kry, S. Smith e R. Weathers, «Skin dose during radiotherapy : a summary and general estimation technique,» *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 13, n. 3, 2012.
- [30] G. Moliner, F. Izar e R. Ferrard, «Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy,» *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 16, n. 6, 2015.