Sommario

1.	INT	ГRO	DUZIONE	4	
1	.1	Ruo	olo del bolus nella radioterapia oncologica	5	
1	.2	Cri	ticità legate all'utilizzo del bolus	6	
2.	MA	TE	RIALI E METODI	8	
2	2.1	Str	umentazione	8	
	2.1.	.1	Exaskin: un nuovo bolus ad alta densità	8	
	2.1.	.2	Toshiba Aquilion Large Bore	10	
	2.1.	.3	Il Fantoccio	11	
	2.1.	.4	Treatment Planning System (TPS)	12	
	2.1.	.5	I rivelatori	13	
	2.1.	.6	Linac TrueBeam	14	
2	2.2	Pro	ocedura	15	
	2.2.	.1	Preparazione del bolus e acquisizione TC	15	
	2.2.	.2	Countouring	18	
	2.2.	.3	Planning	20	
	2.2.	.4	Erogazione e misurazioni	25	
3.	RIS	SUL	ГАТІ	28	
3	8.1	Car	atterizzazione della densità del bolus	28	
3	8.2	Le	curve PDD	30	
3	8.3	Mis	surazioni	32	
3	8.4	Dos	simetria assoluta	33	
4.	DIS	SCU	SSIONE	36	
5.	CO	NCI	LUSIONI	38	
AC	ACRONIMI				
BI	BLIC)GR	AFIA E SITOGRAFIA	40	

Abstract

L'obiettivo di questa tesi è valutare Exaskin, un nuovo bolus radioterapico ad alta densità. Sono state analizzate la sua praticità d'uso, la densità, il mantenimento nel tempo, nonché la sua efficacia nella superficializzazione e omogeneizzazione della dose. E' stato effettuato un confronto tra la dose misurata e quella calcolata, tenendo conto delle caratteristiche di questo bolus, per verificare se il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) è in grado di caratterizzarlo correttamente. Per raggiungere questo obiettivo, sono state effettuate misurazioni dosimetriche su fantoccio e pianificazioni su immagini TC, con l'intento di determinare lo spessore ottimale di bolus necessario per una corretta superficializzazione della dose nei pazienti con patologie cutanee.

1. INTRODUZIONE

La radioterapia è una delle principali armi nella lotta contro il cancro, grazie alla sua capacità di distruggere le cellule tumorali attraverso l'uso delle radiazioni. Spesso, nella radioterapia, è necessario trattare lesioni superficiali nei pazienti oncologici; queste lesioni sono adiacenti alla pelle.

Un fascio di radiazioni ionizzanti non deposita la dose in modo uniforme man mano che penetra nei tessuti. Al contrario, la dose massima viene depositata ad una certa profondità sotto la superficie, nella cosiddetta profondità di dose massima. Questo rappresenta un grande vantaggio nella maggior parte dei casi clinici, poiché l'effetto di risparmio dei tessuti permette di trattare efficacemente tumori situati in profondità nel corpo.

Tuttavia, quando è necessario trattare tumori vicini o sulla superficie della pelle, come nel caso dei tumori nelle regioni della testa, del collo e del seno, l'effetto di risparmio dei tessuti diventa un ostacolo alla corretta somministrazione della dose con fasci di fotoni standard. In questi casi, l'effetto può essere neutralizzato applicando uno strato di materiale equivalente ai tessuti, chiamato bolus, direttamente sulla cute del paziente. L'uso del bolus sposta la curva della Percentuale di Dose Profonda (PDD), in modo tale che la regione di costruzione della dose si verifichi all'interno del bolus, e la profondità della dose massima coincida con il bersaglio clinico desiderato.

L'introduzione di questo strumento nella radioterapia ha rappresentato un passo avanti significativo nel campo dell'oncologia radioterapica. Questo ha permesso di ottimizzare la somministrazione delle radiazioni, migliorando la precisione del trattamento e offrendo nuove opportunità per garantire risultati terapeutici ottimali per i pazienti affetti da tumori superficiali o lesioni cutanee.

1.1 Ruolo del bolus nella radioterapia oncologica

Il bolus radioterapico, grazie alla sua versatilità, rappresenta uno strumento indispensabile per i radioterapisti, che possono adattarlo alle esigenze specifiche di ciascun paziente e migliorare i risultati terapeutici. Una delle sue funzioni principali è la superficializzazione della dose, che permette di aumentare l'intensità delle radiazioni sulla superficie della pelle o nelle immediate vicinanze. Oltre a ciò, il bolus ha la capacità di compensare le irregolarità della superficie corporea. Spesso, in aree con contorni irregolari, la distribuzione della dose può risultare non uniforme, compromettendo il trattamento. Infine, il bolus viene utilizzato per sostituire il tessuto mancante. In pazienti che hanno subito una resezione chirurgica significativa, il bolus può simulare il tessuto rimosso, garantendo che la distribuzione delle radiazioni non sia alterata e che non si creino aree di sottodosaggio, mantenendo così la piena efficacia del trattamento.

Nella pratica clinica il posizionamento del bolus deve essere riproducibile e deve mantenere la sua forma e le sue proprietà durante tutto il corso del trattamento. Il contatto diretto del bolus con la superficie della pelle è l'ideale poiché viene percepito come più efficace. Se il bolus non è stato applicato vicino alla superficie cutanea, le variazioni degli spazi d'aria durante il trattamento potrebbero portare a una discrepanza tra la dose prevista e quella erogata.

Date le rigorose esigenze di posizionamento del paziente richieste dalle tecniche di radioterapia moderne, non è difficile prevedere la presenza di difetti. Sebbene la scala di questi effetti possa essere stata considerata piccola in passato, l'elevata precisione richiesta dalla radioterapia moderna rende clinicamente importante comprendere i limiti di questi sistemi.

La corretta applicazione del bolus è di cruciale importanza. Qualsiasi discrepanza nella sua posizione o spessore potrebbe causare disomogeneità nella distribuzione della dose, con potenziali conseguenze negative sull'efficacia del trattamento o sulla comparsa di effetti collaterali indesiderati. Pertanto, l'attenzione al dettaglio durante l'applicazione del bolus è essenziale per garantire risultati terapeutici ottimali.

1.2 Criticità legate all'utilizzo del bolus

L'uso dei bolus radioterapici presenta alcune criticità che possono influenzare l'efficacia del trattamento e la sicurezza del paziente. Tra le problematiche più rilevanti vi è la corretta applicazione e posizionamento. Inaccuratezze nel posizionamento del bolus sulla cute possono compromettere la distribuzione della dose, riducendo l'efficacia terapeutica o esponendo i tessuti sani a un rischio maggiore. Inoltre, un adattamento irregolare del bolus, specie su superfici corporee non uniformi, può causare la formazione di spazi vuoti o bolle d'aria, alterando l'erogazione della dose.

Anche il materiale del bolus può rappresentare una sfida. La scelta del materiale è cruciale poiché le sue proprietà di assorbimento possono variare, influenzando la quantità di radiazioni che raggiunge il tessuto target. Alcuni materiali, inoltre, possono deteriorarsi nel tempo o con l'uso ripetuto, perdendo le loro caratteristiche dosimetriche ideali.

L'integrazione del bolus con tecniche avanzate di radioterapia, come l'IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) e la VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), può essere complicata. Queste tecniche richiedono una precisione estremamente elevata nella distribuzione della dose, e l'introduzione del bolus può rendere più complessa la pianificazione e la verifica della dose. Anche le scansioni di imaging utilizzate per pianificare il trattamento, come la TC o la risonanza magnetica, possono essere influenzate dalla presenza del bolus, rendendo necessario utilizzarlo durante le fasi di imaging per evitare errori di pianificazione.

Dal punto di vista del comfort del paziente, l'uso del bolus può essere problematico. La sua applicazione, specialmente per periodi prolungati o su aree sensibili del corpo, può causare disagio. Un'ulteriore complicazione riguarda la dose superficiale. Sebbene uno degli scopi principali del bolus sia aumentare la dose a livello cutaneo, questo può comportare effetti collaterali indesiderati, come eritemi o desquamazioni, se la gestione non è ottimale. Infine, la manutenzione e la pulizia del bolus sono aspetti fondamentali per garantire la sicurezza del paziente. In particolare, nei pazienti immunocompromessi o con ferite aperte, l'igiene del bolus è cruciale per prevenire infezioni. Queste criticità devono essere attentamente gestite per massimizzare l'efficacia del trattamento e minimizzare i rischi per il paziente.

Per mitigare queste criticità, un bolus radioterapico dovrebbe essere regolarmente verificato al fine di semplificare la sporcizia e l'usura. Inoltre, la pelle del paziente dovrebbe essere monitorata in modo proattivo per controllare eventuali irritazioni. Si consiglia al personale tecnico di tenersi continuamente aggiornato sull'applicazione regolata e corretta del bolus.

L'uso dei bolus radioterapici è sicuramente vantaggioso e di facile utilizzo. Tuttavia, devono essere trattati con cura di fronte ai rischi significativi associati al loro uso.

2. MATERIALI E METODI

In questo studio è stato caratterizzato il sistema Exaskin, un nuovo bolus radioterapico utilizzato nei trattamenti superficiali della cute. A tale scopo, sono state eseguite diverse tipologie di misure su un fantoccio ad acqua RW3, presso la Struttura Organizzativa Dipartimentale (SOD) di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, ad Ancona. Il bolus è stato modellato sul fantoccio durante la fase di simulazione e successivamente scansionato utilizzando la TC Toshiba Aquilion Large Bore, appositamente dedicata ai centraggi in radioterapia. Il TPS ha permesso di studiare la densità del bolus e di elaborare i piani di trattamento necessari per valutarne l'accuratezza sull'acceleratore lineare TrueBeam della Varian, mediante la registrazione della dose a 1 cm di profondità.

2.1 Strumentazione

2.1.1 Exaskin: un nuovo bolus ad alta densità

Exaskin è un tipo specifico di bolus radioterapico. È un prodotto avanzato progettato per essere utilizzato nella radioterapia di alta precisione. Exaskin è fatto di un materiale flessibile e adattabile, il che garantisce una maggiore precisione nella somministrazione della dose di radiazione, riducendo le variazioni e migliorando l'efficacia del trattamento.

I vantaggi di Exaskin includono la sua capacità di modellarsi e adattarsi ai diversi contorni del corpo, particolarmente utile nelle aree anatomicamente complesse. Grazie a questa aderenza, si riduce il rischio di vuoti d'aria che potrebbero compromettere la distribuzione della dose. Inoltre, questo bolus, può migliorare il comfort del paziente durante il trattamento e aiutare a minimizzare il rischio di effetti collaterali indesiderati. Exaskin consente di trattare lesioni utilizzando spessori non moto grandi, migliorando la precisione senza la necessità di un bolus particolarmente ingombrante.

Questo tipo di bolus personalizzabile può essere preparano in meno di 3 minuti. Permette un dosaggio di precisione sulla pelle in qualsiasi situazione clinica, ed è altamente raccomandato in regioni molto critiche, come cuoio capelluto, mani, collo, orecchio esterno, contorni del viso o genitali.

Exaskin è stato sviluppato per essere utilizzato esclusivamente con fasci di fotoni (6MV), evitando l'uso di fasci di elettroni e i problemi derivanti dal loro utilizzo. In questo modo, consente l'uso sicuro e preciso dei fasci di fotoni, senza rinunciare a tecniche di trattamento efficienti come la VMAT.

Un altro aspetto vantaggioso è che lo spessore del bolus non rappresenta più un problema, grazie alla possibilità di ottenere dati precisi sulla densità, forma e spessore direttamente dalla pianificazione delle immagini TC utilizzate nel TPS (Treatment Planning System). Exaskin è inoltre fissabile su maschere termoplastiche, migliorando la stabilità e la riproducibilità del posizionamento durante le sedute di trattamento.

Dal punto di vista pratico, Exaskin non presenta restringimenti nel tempo, mantiene le sue caratteristiche inalterate. Non è necessaria alcuna attrezzatura aggiuntiva per il suo utilizzo, né sono richiesti software o competenze tecniche supplementari, rendendolo uno strumento estremamente versatile e facile da integrare nel flusso di lavoro radioterapico. Questi vantaggi rendono Exaskin una soluzione pratica ed efficiente.

Exaskin viene fornito in kit contenenti sacche di pasta e tubi di catalizzatore. Le versioni disponibili includono:

- Exaskin PLUS 150 (6 sacche da 150 grammi e 6 tubi di catalizzatore)
- Exaskin PLUS 225 (5 sacche da 225 grammi e 5 tubi di catalizzatore)
- Exaskin Plus Breast (2 sacche da 650 grammi e 2 tubi di catalizzatore)

Prima di iniziare il trattamento viene fatta una verifica della conformità controllando visivamente e, se necessario, mediante imaging (come radiografie di verifica), che Exaskin sia applicato correttamente e copra adeguatamente l'area target. Se necessario, apportare eventuali correzioni per assicurarsi che il bolus sia ben aderente e conforme alla superficie corporea.

In alcune situazioni, può essere necessario utilizzare fasce o nastri per mantenere il bolus in posizione durante il trattamento radioterapico. Ovviamente è necessario assicurarsi che qualsiasi dispositivo di stabilizzazione non interferisca con la distribuzione della dose di radiazione.

Una volta che il bolus è posizionato correttamente, il paziente può ricevere il trattamento radioterapico. E' importante monitorare la sua posizione durante tutte le sessioni di trattamento per garantire che rimanga stabile e che la dose di radiazione sia somministrata come pianificato.



Figura 1. Kit Exaskin.

2.1.2 Toshiba Aquilion Large Bore

Le immagini TC sono state acquisite in fase di simulazione utilizzando il tomografo computerizzato Aquilion Large Bore della Toshiba Medical Systems, uno scanner TC dedicato alla radioterapia.

Questo sistema differisce da un comune scanner TC diagnostico per alcune caratteristiche specifiche: la Large Bore, come suggerisce il nome, dispone di un campo di scansione (SFOV) di 70 cm e di un gantry da 90 cm, permettendo di acquisire l'intero profilo del paziente, inclusi i sistemi di immobilizzazione. Un'altra peculiarità di questo scanner è il lettino rigido in fibra di carbonio, indicizzato e dotato di scanalature per l'alloggiamento dei dispositivi di immobilizzazione. Lo scanner è inoltre dotato di due coppie di laser: una integrata nell'apparecchiatura stessa, il cui incrocio identifica l'isocentro della macchina, e un'altra costituita dai laser mobili montati sulle pareti della sala. Il rivelatore dell'Aquilion Large Bore consente di ottenere immagini con fette sottili da 0,5 mm, con una risoluzione spaziale di 350 micron.

2.1.3 Il Fantoccio

Le scansioni sono state effettuate sul fantoccio ad acqua RW3, un polistirene bianco contenente il 2,1% di ossido di titanio, costituendo così un materiale molto simile all'acqua naturale (densità = $1,045g/cm^3$). Il fantoccio RW3 è costituito da lastre modulari di dimensioni 30x30 cm, con spessori variabili, solitamente da 1 cm a 5 cm. Queste lastre possono essere impilate per ottenere lo spessore desiderato, a seconda della profondità che si vuole simulare. Le lastre possono essere fornite con fori o scanalature per l'inserimento di strumenti di misura come camere a ionizzazione, diodi o termoluminescenti (TLD), che servono per registrare la dose di radiazione ricevuta.



Figura 2. Fantoccio RW3.

2.1.4 Treatment Planning System (TPS)

L'impostazione di un piano di trattamento avviene utilizzando sistemi di calcolo elaborati (TPS, Treatment Planning System) che lavorano su ricostruzioni tridimensionali dell'anatomia del paziente tramite l'utilizzo di immagini tomografiche, di risonanza magnetica e di PET. Le immagini ottenute tramite la TC di centraggio, vengono inviate a questo sistema costituito da una workstation dotata di un particolare software, utilizzato per ricreare le condizioni di un trattamento radioterapico. Esso contiene tutta una serie di dati quali i parametri inerenti al fascio di radiazioni prodotti dalle apparecchiature, i profili di dose e le curve di assorbimento in profondità. I dati di ingresso si riferiscono: alle immagini provenienti dalla TC, a quelli riguardanti il fascio di radiazioni (intensità, tipo di energia, ampiezza ed orientamento), alle sezioni corporee disegnate. L'unità centrale di calcolo (CPU) ha il compito di coordinare ed elaborare tutte le informazioni ricevute, integrando quelle diagnostiche con quelle cliniche, fisiche e biologiche. Il sistema computerizzato tridimensionale (3D treatment planning system) gestisce tutte le informazioni atte a convogliare sul volume bersaglio, la dose più appropriata di radiazioni, al fine di raggiungere lo scopo clinico, salvaguardando il più possibile gli organi sani. L'associazione del set di immagini ad una tabella di conversione di numeri Hounsfield consente al sistema di assegnare ad ogni voxel il corrispettivo valore di densità di ogni piccola sezione corporea analizzata, su tutto il volume irradiato. La pianificazione effettuata con un sistema 3D, consente di visualizzare ogni singolo volume e di analizzarlo nei suoi rapporti spaziali con volumi adiacenti; in questo modo è possibile ottenere visivamente, la disposizione dei fasci e la loro configurazione geometrica, anche nei casi di tecniche non convenzionali (fasci non complanari). L'elaborazione del piano di trattamento, passa attraverso verifiche e comparazioni con piani rivali e con valutazioni di isodosi diverse, ottenute su piani obliqui, sagittali e coronali. Il sistema è in grado di soppesare piani differenti, offrendo la possibilità al fisico sanitario e al radioterapista, di adottare quello più efficace, per ogni singolo caso.

2.1.5 I rivelatori

Per una corretta misura della dose sono fondamentali i rivelatori di radiazione, ossia delle camere a ionizzazione, che permettono misure di carica immediate, accurate e precise. La camera a ionizzazione fa parte dei rivelatori di radiazione a gas, per i quali, se si considera l'andamento del numero di ioni raccolti agli elettrodi in funzione della tensione, si nota come esse operino in una regione detta di saturazione. Lo scopo delle camere a ionizzazione è di raccogliere tutta la carica prodotta nel volume sensibile a seguito delle interazioni della radiazione. In particolare, le camere utilizzate in questo lavoro di tesi sono del tipo Farmer ed Advanced Marcus.

La camera Farmer, con volume sensibile maggiore, risulta più adatta a considerare un volume più ampio. E' una camera a ionizzazione cilindrica con un volume sensibile approssimativamente sferico pari a 0,6 cm³. Il grande volume sensibile di questa camera permette l'utilizzo della stessa per misure di dosimetria assoluta di fasci di fotoni.



Figura 3. Camera a ionizzazione Farmer utilizzata per le misure dosimetriche.

L'Advance Markus è una camera a ionizzazione a facce piane e parallele che permette la misura di fasci di elettroni. Il volume sensibile è pari a 0,02 cm³. Il punto effettivo di misura è 1,06 mm al di sotto della superficie. Viste le sue caratteristiche, è stata utilizzata per la dosimetria assoluta di fasci di elettroni.



Figura 4. Camera a ionizzazione Advanced Markus utilizzata per le misure dosimetriche.

2.1.6 Linac TrueBeam

L'acceleratore utilizzato è un Linac TrueBeam che dispone di fasci di fotoni con i quali vengono erogate alte dosi in tempi brevissimi. L'unità di trattamento è in grado di erogare 4 fasci di fotoni di energia nominale a 4 MV, 6 MV, 8 MV e 10 MV, e 5 fasci di elettroni di energia pari a 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV e 18 MeV. Il campo di radiazione ad energia fotonica ha dimensioni comprese tra 0,5x0,5 cm² e 40x40 cm² all'isocentro.



Figura 5. Acceleratore lineare TrueBeam.

2.2 Procedura

2.2.1 Preparazione del bolus e acquisizione TC

Inizialmente è stato preparato il lettino della TC inserendo il piatto base in fibra di carbonio ed il fantoccio ad acqua RW3. A seconda dello scopo che si vuole ottenere e dell'energia utilizzata si sovrappongono più o meno strati di questo fantoccio, per questo studio sono state utilizzate nove lastre. Successivamente viene preparato il bolus seguendo con cura tutti i vari passaggi ordinati dalla ditta. La preparazione di Exaskin segue una serie di step specifici per garantire che si adatti perfettamente alla superficie corporea del paziente e ottimizzi la somministrazione della dose di radiazione.

I passaggi fondamentali per la preparazione del bolus Exaskin sono:

1. Rimuovere Exaskin dall'imballaggio e preparare la quantità necessaria in base alle dimensioni dell'area target.

2. Preparazione della miscela: mescolare la pasta di Exaskin con il catalizzatore incluso nel kit per circa 30-40 secondi. La miscelazione deve essere effettuata accuratamente per garantire che la pasta e il catalizzatore siano ben amalgamati. In alcuni casi, il materiale Exaskin può essere leggermente riscaldato per renderlo più malleabile e facile da modellare. E' necessario seguire le istruzioni del produttore per il riscaldamento.

3. Applicazione: applicare la miscela sulla zona da trattare. Exaskin si adatta perfettamente alla forma della pelle, evitando la formazione di spazi d'aria.

4. Segnare le traiettorie del laser sul bolus per un più facile riposizionamento.

5. Indurimento: lasciare indurire la miscela per circa tre minuti. Una volta indurita, Exaskin può essere facilmente riposizionato e fissato se necessario, ad esempio utilizzando maschere termoplastiche per migliorare la riproducibilità del trattamento.



Una volta pronto, il bolus viene steso sul fantoccio RW3 e modellato in base allo scenario scelto. Per questo studio abbiamo scelto di analizzare il comportamento di Exaskin per cinque scenari diversi: strato di bolus piatto da 1 cm su superficie piana (quadrato di 10x10 cm con 1 cm di spessore), strato di bolus da 1 cm su superficie curva, strato di bolus da 1 cm su superficie irregolare, strato di bolus da 2 cm su superficie piana e strato di bolus da 1 cm con GAP d'aria di 1 cm su superficie piana.

Dopo aver applicato Exaskin sul fantoccio, quest'ultimo è stato sottoposto a scansione TC utilizzando un protocollo clinico per il mediastino, con uno spessore di strato di 2 mm.



Figura 6. Strato di bolus piatto da 1 cm su superficie piana.



Figura 7. Strato di bolus su superficie curva da 1 cm.



Figura 8. Strato di bolus da 1 cm su superficie irregolare.



Figura 9. Strato di bolus piatto da 2 cm su superficie piana.



Figura 10. Strato di bolus con GAP d'aria da 1 cm.

2.2.2 Countouring

Una volta acquisite, le immagini TC, sono state trasferite al TPS, dove sono state impiegate per eseguire le contornazioni necessarie alla creazione dei vari piani di trattamento per ciascuno studio selezionato. Nell'ambito della pianificazione di un trattamento radioterapico, la fase di contornazione assume un'importanza fondamentale, essendo cruciale per garantire la qualità e l'efficacia del trattamento stesso. La contornazione consiste nel delineare con precisione i volumi di interesse, sia per quanto riguarda l'area da trattare che volumi circostanti, ed è una procedura che può richiedere tempi significativi, variabili in funzione del distretto coinvolto e del livello di dettaglio o accuratezza che si desidera raggiungere.

La standardizzazione e la precisione nella contornazione sono aspetti fondamentali per ridurre le incertezze e migliorare l'omogeneità dei piani di trattamento.

Nel caso specifico, sono stati delineati diversi contorni sul fantoccio utilizzato per la pianificazione: il contorno BODY (in verde), che rappresenta il profilo esterno del fantoccio, un contorno aggiuntivo che segue il profilo esterno del bolus (in azzurro) e un ulteriore contorno, più interno rispetto al bolus, rappresentato in viola. Questi contorni sono essenziali per la corretta definizione dei volumi su cui basare i calcoli dosimetrici e per l'ottimizzazione della distribuzione della dose nei piani di trattamento radioterapico.



Figura 11. Countouring bolus da 1 cm di spessore su superficie piana.



Figura 12. Countouring bolus da 2 cm di spessore su superficie piana.

Dopo aver definito i contorni, è stata analizzata la densità del bolus ottenuto per verificare se questa corrispondesse effettivamente a quella dichiarata dal produttore. A partire dalle unità Hounsfield (HU) fornite dal software, grazie alla relazione lineare che lega le HU alla densità del materiale, espressa in g/cm³, abbiamo ricavato la densità.

I bolus costruiti sono stati adeguatamente avvolti in plastica e conservati in una scatola chiusa per un periodo di un mese. Successivamente, è stata effettuata una nuova TC utilizzando gli stessi parametri della prima acquisizione. In questa seconda TC, è stato considerato uno spessore di bolus di 1 cm su una superficie piana. Sul TPS, sono stati delineati gli stessi volumi che erano stati presi in considerazione durante la prima TC.

2.2.3 Planning

Sono stati costruiti dei piani sullo strato di bolus piatto da 1 cm su superficie piana (quadrato di 10x10 cm con 1 cm di spessore), sullo strato di bolus da 2 cm su superficie piana, sullo strato di bolus da 1 cm con GAP d'aria di 1 cm e sul fantoccio senza bolus. I trattamenti scelti sono 6MV con fotoni, 6MeV e 9MeV con elettroni. Per i fotoni è stato utilizzato un semplice campo aperto 10x10 cm² a 90° per verificare che il TPS modellasse accuratamente la dose a valle del bolus utilizzando una configurazione di fascio di base. Per gli elettroni è stato scelto un campo 6x6 cm² utilizzando un applicatore di dimensioni 6x6 cm. In entrambi i casi la dose di prescrizione scelta è di 200 cGy nel punto situato al centro del bolus e sulla superficie del fantoccio. La distanza sorgente-superficie (SSD) è di 100 cm. Il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) utilizzato è Eclipse versione 13.7 con i vari algoritmi di calcolo.

Per il calcolo della distribuzione della dose con fasci di elettroni è stato utilizzato l'algoritmo Monte Carlo per elettroni (eMC). Questo algoritmo è un'implementazione veloce del metodo Monte Carlo progettato per il calcolo della distribuzione della dose da fasci di elettroni ad alta energia. L'algoritmo eMC è un sistema avanzato composto da due modelli distinti ma interconnessi, progettati per simulare con precisione il comportamento degli elettroni durante il trattamento radioterapico.

Il primo modello, il Modello di Trasporto, utilizza il metodo Macro Monte Carlo (MMC) che trasporta elettroni e calcola la dose depositata lungo le traiettorie delle particelle. Il secondo modello, il Modello della Sorgente del Fascio di Elettroni, descrive la generazione e l'emissione di elettroni e fotoni dalla testata di un acceleratore lineare. Insieme, questi due modelli forniscono una visione complessiva del processo di irradiazione, dalla sorgente fino all'interazione con i tessuti biologici.

L'eMC utilizza proprietà specifiche del materiale durante il trasporto delle particelle e anche nella conversione dell'energia assorbita in dose. L'algoritmo modella le lamelle del collimatore. L'MLC è modellato solo indirettamente come parte della modellazione delle lamelle sulle macchine che hanno lamelle fisse o nessuna lamella parallela all'MLC. Se un bolus è collegato a un campo, l'algoritmo eMC lo considera nel calcolo della dose e la dose è visualizzata all'interno del bolus. Tutte le strutture di supporto, ad esempio i lettini, sono ignorate. Per altre strutture, solo le parti all'interno della struttura corporea sono prese in considerazione.

Per il calcolo della distribuzione della dose con fasci di fotoni sono stati utilizzati due tipi di algoritmi: Acuros XB per Fasci Esterni (Acuros XB) e l'Algoritmo Analitico Anisotropico (AAA).

L'algoritmo Acuros XB è stato sviluppato per fornire calcoli di dose accurati e rapidi per trattamenti di radioterapia con fasci di fotoni esterni, con energie che vanno da 4 MV a 25 MV, e dimensioni del voxel della griglia di calcolo comprese tra 1 e 3 mm. Nella radioterapia con fasci di fotoni esterni, le eterogeneità introdotte da materiali come polmoni, aria, ossa e impianti possono influenzare significativamente la distribuzione della dose nel paziente, specialmente in presenza di campi piccoli o irregolari. Risolvendo l'equazione di trasporto di Boltzmann lineare (LBTE), Acuros XB tiene conto direttamente degli effetti di queste eterogeneità.

L'AAA è un algoritmo di convoluzione/superposizione che utilizza una modellazione derivata da Monte Carlo separata per i fotoni primari, i fotoni extra-focali diffusi e gli elettroni diffusi dai dispositivi di limitazione del fascio. Le caratteristiche di deposizione della dose laterale sono modellate con sei curve esponenziali. Le forme funzionali delle espressioni fisiche fondamentali nell'AAA consentono la convoluzione analitica, riducendo significativamente il tempo di calcolo. L'AAA è stato originariamente concepito dal Dr. Waldemar Ulmer e dal Dr. Wolfgang Kaissl. Lo sviluppo dell'algoritmo culminò nella pubblicazione del modello del kernel fotonico a tripla gaussiana nel 1995. Prima di essere implementato in Eclipse, l'approccio AAA è stato applicato alla pianificazione della radioterapia stereotassica. L'implementazione dell'AAA in Eclipse continua la ricerca e lo sviluppo dell'algoritmo, basandosi sul lavoro precedente di Ulmer e Kaissl. Sono stati apportati importanti miglioramenti all'algoritmo di calcolo della dose AAA nelle aree di modellazione dell'unità di trattamento e delle eterogeneità dei tessuti, aumentando la precisione del calcolo della dose diffusa. L'AAA tiene conto delle eterogeneità dei tessuti in modo anisotropico, utilizzando kernel di dispersione dei fotoni in più direzioni laterali (scatters kernels). La distribuzione finale della dose è ottenuta dalla superposizione della dose calcolata con convoluzioni di fotoni ed elettroni.



 Field
 Doze
 Field Notice
 Committee Registration Columbia
 C

Figura 13. Interfaccia grafica TPS pianificazione con energia pari 6MV del bolus con spessore di 1 cm.







Figura 14. Interfaccia grafica TPS pianificazione con energia pari 6MV del fantoccio senza bolus, del bolus da 2 cm e del bolus con GAP d'aria.

Il TPS ci ha permesso di ricavare le PDD per ciascuna energia presa in considerazione nello studio.

Un fascio di fotoni che si sta propagando attraverso un fantoccio o un paziente è soggetto a fenomeni di attenuazione e scattering. Una misura diretta della distribuzione di dose in vivo è impossibile da effettuare, ma è indispensabile che essa sia nota con precisione e accuratezza. Per questo motivo lo studio della curva di trasmissione della dose in profondità, espressa in percentuale rispetto al valore massimo (PDD: Percentage Depth Dose), è uno dei principali strumenti descrittivi del fascio di radiazione. La PDD è una misura relativa in quanto è definita come il rapporto fra la dose a una profondità stabilita e quella alla profondità della dose massima. Le curve di dose in profondità non sono ovviamente misurate su un paziente, ma in un fantoccio ad acqua, considerabile come tessuto-equivalente. Dalle misure di questo parametro è possibile conoscere l'andamento della dose assorbita in funzione della profondità e in questo modo sapere la profondità di build-up a cui si osserva il valore di assorbimento massimo, ovvero il 100% della curva di PDD.

Una tipica curva di depth dose è suddivisibile in due regioni: la prima di build-up, che va dalla superficie del fantoccio fino alla profondità di massima dose e la seconda zona, detta di fall-off, che comprende tutti i valori di dose a profondità maggiori della dose massima. Il punto di dose massima si raggiunge a profondità diverse in funzione del cammino libero medio dei secondari e quindi dell'energia del fascio primario. L'andamento decrescente (fall-off) è dovuto all'attenuazione della fluenza dei fotoni incidenti al crescere della profondità del mezzo attraversato. L'incremento della dose massima, deriva invece da effetti cumulativi delle energie depositate in questi strati dagli elettroni secondari liberati dai fotoni nel mezzo. Tali effetti sono prevalenti rispetto all'attenuazione che i fotoni comunque subiscono anche nei primi strati del mezzo attraversato. L'andamento complessivo della curva PDD dipenderà dall'energia del fascio e dalla dimensione del campo.

2.2.4 Erogazione e misurazioni

La sessione di misure inizia con il posizionamento del fantoccio ad acqua, il cui centro è fatto coincidere con l'isocentro. La superficie del fantoccio viene posizionata a 100 cm dalla sorgente tramite il telemetro e i laser laterali collocati sulle pareti del bunker. Le misure sono eseguite con una camera Farmer, relative a un fascio fotoni di 6 MV per un campo di 10x10 cm² e con una camera Advanced Marcus, relative a fasci di elettroni da 6MeV e 9MeV per un campo 6x6 cm². Il trattamento è stato erogato con 200 monitor units (MU) e un dose rate di 600 MU/min.

Sono state effettuate tre misurazioni per ogni configurazione selezionata. Le configurazioni analizzate includono la condizione senza bolus, uno strato di bolus da 1 cm, uno strato di bolus da 2 cm ed uno strato di bolus con un gap d'aria da 1 cm.

Nei sistemi di misurazione della dose di radiazione, le camere a ionizzazione, misurano la carica elettrica generata dall'interazione della radiazione con il gas contenuto nel rivelatore. Questa carica è direttamente proporzionale alla quantità di energia rilasciata nella materia irradiata e, quindi, alla dose assorbita. Tuttavia, sebbene la carica misurata sia un'informazione utile, per scopi clinici i medici e i fisici necessitano di conoscere la dose in termini assoluti, espressa in Gray (Gy). Il Gray rappresenta la quantità di energia assorbita per unità di massa del tessuto irradiato. Pertanto, la conversione della carica misurata in dose assoluta è indispensabile per interpretare i risultati dosimetrici e applicarli alla pianificazione del trattamento radioterapico.

Per il calcolo della dose assoluta è necessario tenere conto dei parametri di temperatura dell'acqua in cui è immersa la camera e di pressione dell'ambiente, utili per il calcolo dei fattori di conversione dalla carica misurata alla corrispettiva dose. Durante queste acquisizioni sono stati registrati valori di temperatura pari a 23,9°C e una pressione di 1010,9 hPa per i fasci di fotoni. In secondo luogo, sono state effettuate le misurazioni per i fasci di elettroni, in condizioni ambientali caratterizzate da una temperatura di 23,8 °C ed una pressione di 1008,9 hPa.

La conversione tra i valori di corrente e quelli di dose è stata eseguita, come indicato nel rapporto IAEA TRS-398, secondo la seguente equazione:

$$D_{w,Q} = Q \cdot N_{D,w,Q_0} \cdot k_{Q,Q_0} \cdot k_{T,P}$$

dove:

 $D_{w,Q}$ = dose assorbita dall'acqua alla profondità di riferimento, in un fantoccio ad acqua irradiato da un fascio Q. Unità di misura: Gy.

Q = lettura del dosimetro corretta per la densità dell'aria, taratura dell'elettrometro, effetti di polarità e ricombinazione ionica.

 N_{D,w,Q_0} = fattore di calibrazione in termini di dose assorbita in acqua per un dosimetro, relativo a una qualità di fascio di riferimento Q0. Il prodotto QN_{D,w,Q_0} fornisce la dose assorbita in acqua, alla profondità di riferimento, in assenza della camera di ionizzazione. Unità di misura: Gy/C.

 k_{Q,Q_0} = fattore utilizzato per correggere la differenza nella risposta di una camera a ionizzazione tra la qualità del fascio di riferimento Q0, impiegata per la calibrazione della camera, e la qualità del fascio effettivo dell'utente.

 $k_{T,P}$ = fattore utilizzato per correggere la risposta di una camera a ionizzazione per la differenza tra la temperatura e la pressione di riferimento specificate dal laboratorio di calibrazione e le condizioni di temperatura e pressione presenti nella struttura dell'utente, in ambienti diversi.

Il fattore correttivo ktp dovrebbe essere applicato per convertire la massa d'aria della cavità alle condizioni di riferimento. P e T sono la pressione e la temperatura dell'aria della cavità al momento delle misurazioni e P0 e T0 sono i valori di riferimento (generalmente 1013 hPa e 20°C).

$$k_{T,P} = \frac{273,2+T}{273,2+T_0} \cdot \frac{P_0}{P}$$

fascio	Nd (cGy/nC)	kqq0
X6 MV	5,34	0,99
e6 MeV	1,35	0,939
e9 MeV	1,35	0,927

Al fine di ottenere queste misure si sono valutati, attraverso le procedure descritte nell'IAEA 398, i fattori di calibrazione presenti in tabella 1.

Tabella 1. Tabella dei valori di calibrazione per le camere Farmer e Advanced Markus

 usate per la dosimetria assoluta dei fasci rispettivamente di fotoni ed elettroni.

Queste misurazioni permettono di valutare l'impatto della variazione di spessore e delle diverse configurazioni sulla distribuzione della dose. L'approccio metodico impiegato per raccogliere i dati assicura che ogni variabile sia monitorata attentamente, consentendo un confronto significativo tra le diverse condizioni. L'importanza di questa sperimentazione risiede nella capacità di determinare come la presenza e le caratteristiche del bolus influenzino la distribuzione della radiazione e, di conseguenza, l'efficacia del trattamento.



Figura 15. Erogazione con fascio di elettroni da 6MeV su uno strato di bolus con GAP d'aria da 1 cm utilizzando una camera a ionizzazione Advanced Markus.

3. RISULTATI

3.1 Caratterizzazione della densità del bolus

A partire dalle unità Hounsfield (HU) fornite dal software, grazie alla relazione lineare che lega le HU alla densità del materiale, espressa in g/cm³, abbiamo ricavato la densità. Il software ci mostra una relazione lineare, per uno specifico scanner TC (Toshiba Aquilio), tra le HU e la densità. I dati ottenuti vengono poi usati per costruire una curva di calibrazione.

HU Value (HU)	Density (g/cm ³)
236	1,152
449	1,331
831	1,559
1279	1,823
4000	3,426
6000	4,604

Tabella 2. Tabulazione dei valori di HU e densità forniti dal software.

Questa relazione può essere approssimata come una funzione lineare del tipo:

$$y = mx + q$$

Eseguendo un'interpolazione lineare grazie ad Excel, abbiamo ricavato l'equazione della retta con una sola incognita, cioè la densità del bolus che stiamo cercando.



Figura 16. Grafico che descrive l'andamento lineare della densità del bolus analizzato.

Prendendo in considerazione lo stato di bolus da 1 cm su superficie piana, abbiamo registrato una media di HU pari a 857,751. Sostituendo questo valore all'equazione trovata, otteniamo:

$$y = 857,751 * 0,0006 + 1,0508$$

Eseguendo i calcoli troviamo una densità pari a 1,5654506 g/ cm³.

A distanza di un mese è stata eseguita la stessa misurazione, nelle stesse condizioni ed abbiamo registrato una densità pari a 884,556 HU. Confrontando questo valore con la densità rilevata nella prima TC, che era pari a 857,751 HU, si osserva una variazione dell'1%.

3.2 Le curve PDD

Analizzando le curve PDD ottenute dal TPS, il grafico (fig. 17) mostra la distribuzione della dose di radiazione in funzione della distanza dalla superficie, con due curve: una per il trattamento senza bolus (in blu) e una con un bolus di 1 cm (in verde). L'asse delle ascisse rappresenta la distanza dalla superficie della cute, l'asse delle ordinate rappresenta la dose di radiazione misurata in centigray (cGy). In assenza di uno strato di bolus, la curva mostra un iniziale build-up vicino alla superficie, seguito da un picco di dose massima indicato come "Dose Max" (punto rosso) a una profondità di 1,5 cm. Dopo questa profondità, la dose diminuisce gradualmente (fall-off). In presenza di uno strato di bolus da 1 cm, la curva (verde) mostra un comportamento simile ma con il picco di dose massimo anticipato. In questo caso, la dose massima si raggiunge a 0,2 cm di profondità.





Sono state anche analizzate le curve PDD prendendo in considerazione uno strato di bolus da 2 cm e uno strato di bolus con un GAP d'aria da 1 cm. Osservando la curva in figura 18, notiamo che il picco di dose massima si verifica a -0,65 cm, il che vuol dire che si verifica all'interno del bolus e di conseguenza non coincide con la cute del paziente. Per il bolus con GAP d'aria da 1 cm (fig. 19), notiamo che il picco di

dose massima si verifica a circa 0,24 cm, quindi il build up viene superficializzato nonostante il bolus non sia perfettamente aderente alla cute.



Figura 18. Curva PDD del bolus da 2 cm di spessore, utilizzando un campo 10x10 cm² con un fascio di energia di 6MV.



Figura 19. Curva PDD del bolus con GAP d'aria, utilizzando un campo $10x10 \text{ cm}^2$ con un fascio di energia di 6MV.

3.3 Misurazioni

Nelle tabelle 3, 4, e 5 sono riportate le cariche misurate (nC) con le opportune camere a ionizzazione.

BOLUS		6 MeV			9 MeV	
	m1	m2	m3	m1	m2	m3
No bolus	1,42	1,42	1,42	1,45	1,45	1,44
Bolus 1cm	0,76	0,76	0,76	1,54	1,54	1,54
Bolus 2cm	0,016	0,016	0,017	0,840	0,839	0,839
Bolus GAP	0,75	0,74	0,74	1,51	1,51	1,51

Tabella 3. Tabulazione delle cariche misurate per i fasci di elettroni.

Tabella 4. Tabulazione delle cariche misurate per i fasci di fotoni.

BOLUS			
	m1	m2	m3
No bolus	33,64	33,64	33,64
Bolus 1cm	35,62	35,62	35,62
Bolus 2cm	34,68	34,68	34,68
Bolus GAP	35,58	35,58	35,58

BOLUS	MEDIA DELLE MISURAZIONI			
	6 MeV	9 MeV	6 MV	
No bolus	1,42	1,45	33,64	
Bolus 1cm	0,76	1,54	35,62	
Bolus 2cm	0,016	0,84	34,68	
Bolus GAP	0,74	1,51	35,58	

Tabella 5. Tabulazione delle medie delle cariche per ogni energia.

3.4 Dosimetria assoluta

Nelle tabelle 6, 7, 8, 9, 10 e 11 è mostratala la conversione della carica registrata dalle camere a ionizzazione (C), in dose (Gy), al fine di confrontarla con quella calcolata dal TPS. La conversione tra i valori di corrente e quelli di dose è stata eseguita secondo il rapporto IAEA TRS-398.

Tabella 6. Tabulazione del calcolo della dose misurata con fasci di fotoni da 6MV.

6MV	Cariche	Ndwq0	Ktp	Kqq0	Dose misurata (Gy)
No bolus	3,36E-08	5,34E+07	1,02	0,99	1,81
Bolus 1cm	3,56E-08	5,34E+07	1,02	0,99	1,92
Bolus 2cm	3,46E-08	5,34E+07	1,02	0,99	1,86
Bolus GAP	3,55E-08	5,34E+07	1,02	0,99	1,91

			1
6MV	Dose misurata (Gy)	Dose calcolata (Gy)	
No bolus	1,81	1,86	-2,73%
Bolus 1cm	1,92	1,93	-0,67%
Bolus 2cm	1,86	1,89	-1,42%
Bolus GAP	1,91	1,94	-1,46%

Tabella 7. Tabulazione del confronto tra la dose misurata e quella calcolata dal TPS con fasci di fotoni da 6MV.

Tabella 8. Tabulazione del calcolo della dose misurata con fasci di elettroni da6MeV.

6MeV	Cariche	Ndwq0	Ktp	Kqq0	Dose misurata (Gy)
No bolus	1,42E-09	1,35E+09	1,02	0,94	1,83
Bolus 1cm	7,60E-10	1,35E+09	1,02	0,94	0,98
Bolus 2cm	1,60E-11	1,35E+09	1,02	0,94	0,02
Bolus GAP	7,46E-10	1,35E+09	1,02	0,94	0,96

Tabella 9. Tabulazione del confronto tra la dose misurata e quella calcolata dal TPS con fasci di fotoni da 6MeV.

6MeV	Dose misurata (Gy)	Dose calcolata (Gy)	
No bolus	1,83	1,79	2,41%
Bolus 1cm	0,98	1,12	-12,40%
Bolus 2cm	0,02	0,33	-93,74%
Bolus GAP	0,96	0,6	60,51%

9MeV	Cariche	Ndwq0	Ktp	Kqq0	Dose misurata (Gy)
No bolus	1,45E-09	1,35E+09	1,02	0,93	1,84
Bolus 1cm	1,54E-09	1,35E+09	1,02	0,93	1,96
Bolus 2cm	8,40E-10	1,35E+09	1,02	0,93	1,07
Bolus GAP	1,51E-09	1,35E+09	1,02	0,93	1,92

Tabella 10. Tabulazione del calcolo della dose misurata con fasci di elettroni da9MeV.

Tabella 11. Tabulazione del confronto tra la dose misurata e quella calcolata dal TPS con fasci di fotoni da 9MeV.

9MeV	Dose misurata (Gy)	Dose calcolata (Gy)	
No bolus	1,84	1,81	1,77%
Bolus 1cm	1,96	1,99	-1,84%
Bolus 2cm	1,07	1,36	-21,53%
Bolus GAP	1,92	1,52	26,20%

4. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo valutato Exaskin, un nuovo bolus ad alta densità per la radioterapia con fasci di fotoni ad alta energia. Il produttore dichiara per Exaskin una densità di 1,53 g/cm³, simile a quella dell'osso corticale. La nostra misurazione della densità, effettuata tramite immagini TC, ha rilevato un valore di 1,56 g/cm³, risultando quindi coerente con quanto riportato dal produttore.

I risultati ottenuti a distanza di un mese evidenziano una variazione di densità dell'1%, valore ampiamente all'interno dell'errore sperimentale. In questo modo possiamo affermare che lo stesso bolus può essere utilizzato per l'intera durata di un trattamento radioterapico senza subire modifiche significative nella sua densità. La nostra analisi dimostra che il bolus, se conservato in modo appropriato, mantiene la sua proprietà fisiche e può essere utilizzato per tutta la durata del trattamento, assicurando una terapia efficace e sicura.

Nel paragrafo 3.2 abbiamo visto come l'uso del bolus superficializza la curva di dose in profondità, in modo tale che la regione di build-up della dose si sposta all'interno del bolus e la profondità della dose massima coincida con il bersaglio clinico desiderato. L'applicazione del bolus riduce la profondità del build-up della dose, anticipando il punto di massima dose. Questo permette di aumentare la dose nella parte superficiale del corpo, si dimostra quindi utile per il trattamento di lesioni cutanee.

In base alle curve calcolate, nonostante il GAP d'aria di 1 cm, il bolus permette di trattare correttamente la cute del paziente. Tuttavia, si preferisce garantire il contatto diretto del bolus con la superficie della pelle poiché, in condizioni non standard, le variazioni degli spazi d'aria durante il trattamento potrebbero portare a una discrepanza tra la dose prevista e quella erogata.

Abbiamo confrontato la dose calcolata dal TPS alla profondità di 1 cm con la dose misurata in fantoccio nelle stese condizioni di calcolo. In tutti gli scenari considerati (senza bolus, bolus da 1 cm, bolus da 2 cm e bolus con GAP d'aria di 1 cm), la dose misurata con la camera a ionizzazione Farmer è risultata in accordo rispetto a quella calcolata dal TPS, entro un margine del 3%. Questo dimostra che il TPS caratterizza correttamente il bolus. Al contrario, utilizzando fasci di elettroni, la differenza tra dose calcolata e misurata supera il 20%. Di conseguenza, il TPS non modellizza correttamente il bolus. Questi ultimi risultati dimostrano che questo bolus non è adatto a trattamenti con elettroni.

5. CONCLUSIONI

In questo studio, Exaskin, un nuovo bolus ad alta densità per la radioterapia, ha dimostrato di avere un buon adattamento alla superficie cutanea, producendo spazi d'aria minimi, consentendo un posizionamento accurato e la riproducibilità delle condizioni di impostazione. La misurazione della dose ad 1 cm di profondità ha mostrato una buona concordanza con quella calcolata dal TPS, indicando che il materiale è stato caratterizzato accuratamente.

Grazie all'elevata densità del bolus, utilizzando un'energia pari a 6MV, 1 cm di spessore è più che sufficiente per portare la dose in cute.

ACRONIMI

- TC: Computed Tomography IAEA: International Atomic Energy Agency LINAC: Linear Accelerator MU: Monitor Unit PDD: Percentage Depth Dose SSD: Source Surface Detector TPS: Treatment Planning System VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy MU: Monitor Units
- HU: Hounsfield Unit

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Citazioni:

1) Al-Sudani TA, Biasi G, Wilkinson D, et al. eXaSkin: A novel high-density bolus for 6MV X-rays radiotherapy. Phys Med, 2020; 80:42-46.

2) Amini I, Akhlaghi P. Evaluation of CT calibration curves from stoichiometric and tissue substitute methods according to tissue characteristics. Radioprotezione, 2019; 54(2): 117-123.

3) Court, LE, Tishler, RB, Allen, et al. Experimental evaluation of the accuracy of skin dose calculation for a commercial treatment planning system. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2008; 9: 29-35.

4) Haeberle MT, Brown Gregory D. e Eclipse Foundation. Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide. 2015; 99-100, 109-110, 153.

5) Julia Pearce, Russel Thomas et al. The characterization of the Advanced Markus ionization chamber for use in reference electron dosimetry in the UK. Phys Med Biol, 2006; 51(3): 473-483.

6) P Metcalfe, D Cutjar, et al. Dose build up characteristics with eXaSkin bolus during 6MV radiotherapy: MOSkin dosimetry results. Journal of Physics: Conference Series, 2019; 1154.

7) P. Andreo, D. Burns, et al. Technical reports series n: 398 Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. IAEA, 2000, 2000.

8) Robertson FM, Couper MB, Kinniburgh M, et al. Ninjaflex vs Superflab: A comparison of dosimetric properties, conformity to the skin surface, Planning Target Volume coverage and positional reproducibility for external beam radiotherapy. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2021; 22(4):26-33.

9) Takizawa T, Tanabe S, Utsunomiya S, et al. Dosimetric comparison of analytic anisotropic algorithm and Acuros XB algorithm in VMAT plans for high-grade glioma. Phys Med. 2020; 73:73-82.

10) Vedang V, Lisa P, Ray M, et al. On bolus for megavoltage photon and electron radiation therapy. Medical Dosimetry, 2013; *38*(3): 268-273.

Sitografia:

1)ANATGE.Exaskin-ANATGE.Estrattoda:https://www.anatge.com/Productos/exaskin/?portfolioCats=35.