
Una breve storia della radioterapia

A brief history of radiotherapy

M. Anguiano, A. M. Lallena

*Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear,
Universidad de Granada, E-18071 Granada, SPAIN*

Questo articolo delinea le pietre miliari dello sviluppo della radioterapia sin dai suoi inizi. In particolare, descrive come alcune delle differenti tecniche sviluppate e usate in più di 100 anni di storia sono diventate prassi comune: dalle molteplici applicazioni dei raggi X, utilizzati solo pochi mesi dopo la loro scoperta, che hanno definito l'inizio delle radiazioni ionizzanti nella terapia contro il cancro, fino alla più recente adroterapia. Sono citate le persone che hanno reso possibili questi sviluppi.

La nascita della radioterapia

"Sono stato il primo". Così si esprimeva E. H. Grubbé in un articolo pubblicato nel 1933 in cui affermava di essere

"il primo essere umano esposto sufficientemente a lungo ai raggi X da

This paper outlines the milestones occurred in the development of radiotherapy since its beginning. In particular, it describes how some of the different techniques that have been developed and used in more than 100 years of history came into practice: from the multiple applications with X-ray, which started to be used only a few months after their discovery and marked the beginning for the use of ionizing radiation in cancer therapy, until the recent hadron-therapy facilities. The people who have made all these developments possible are also mentioned.

The birth of radiotherapy

"I was the first". This is how E. H. Grubbé expressed himself in a paper published in 1933 in which he claimed to be

"the first human being exposed to X-rays sufficiently to develop X-ray der-

sviluppare dermatite, la prima persona che ha applicato i raggi X per scopi terapeutici su esseri umani viventi di lesioni patologiche e il primo ad usare fogli di piombo, o di qualsiasi altra sostanza, come protezione da impropri effetti dei raggi X." [1].

Nel 1895, Grubbé era uno studente ventenne al Hahnemann Medical College and Hospital di Chicago e, contemporaneamente, un "Costruttore di lampade incandescenti, tubi di Geissler e Crookes". Secondo le affermazioni di Grubbé nell'articolo sopra citato, sembra che, per l'esposizione della sua mano sinistra alle radiazioni emesse dai tubi di Crookes che aveva costruito, sviluppò una dermatite acuta e consultò il suo medico, J.P. Cobb, che lo esaminò insieme ad altri colleghi medici, J.E. Gilman, A.C. Halphide and R. Ludlam. Osservando gli effetti prodotti da questa radiazione, Gilman riconobbe le sue possibilità come agente terapeutico contro malattie come il cancro o il lupus e, immediatamente, Halphide e Ludlam chiesero a Grubbé di trattare due dei loro pazienti, una con un cancro al seno, e l'altro affetto da lupus vulgaris alla guancia e al collo. Grubbé accettò e, come lui racconta, il 29 e 30 Gennaio 1896 si fecero i primi due trattamenti di radioterapia storicamente documentati. Grubbé dice anche che, considerando la sua dermatite, usò delle lastre di piombo per preservare le parti sane di corpi dei due pazienti, parti vicine all'area patologica.

Ci sono seri dubbi sulla veridicità della rivendicazione di Grubbé [2, 3, 4, 5]. Ad ogni modo, il punto importante è la data: la fine di Gennaio 1896, solo un mese dopo l'annuncio di Röntgen della scoperta dei raggi X [6]. In quell'anno, il 1896, ci furono nuove applicazioni terapeutiche dei raggi X, e alcuni medici trattarono pazienti con diverse patologie: G. Voigt (Amburgo) in Febbraio, un cancro alla faringe [2, 3, 4]; V. Despeignes (Lyon) in Luglio, un carcinoma gastrico [7]; H.M. Gocht (Hamburg) in Ottobre e Novembre, due tumori al seno [8]; F.H. Williams (Boston) in Novembre, un tumore al seno [9], e L. Freund (Vienna) in Novembre, un grande *nevus pigmentosus pilosus* [10]. Vale la pena menzionare il fatto che Despeignes fu il primo a pubblicare

matitis, the first person to apply X-rays to pathologic lesions on living human subjects for therapeutic purposes and the first to use sheet lead, or any other substance, as a protective against untoward X-ray effects." [1].

In 1895, Grubbé was a 20 year old student of medicine in the Hahnemann Medical College and Hospital of Chicago and, at the same time, he was a "Manufacturer of Incandescent Lamps, Geissler and Crookes Tubes". According to Grubbé's account in the aforementioned paper, it seems that, due to the exposures of his left hand to the radiation emitted by the Crookes tubes he was manufacturing, he developed an acute dermatitis and consulted his physician, J.P. Cobb, who examined him together to other medical colleagues, J.E. Gilman, A.C. Halphide and R. Ludlam. Looking at the effects produced by this radiation, Gilman recognized its possibilities as a therapeutic agent against diseases such as cancer or lupus and, immediately, Halphide and Ludlam asked Grubbé to treat two of their patients, one with a breast cancer and the other with a lupus vulgaris affecting his cheek and neck. Grubbé accepted and, as said by himself, on 29th and 30th January 1896 the first two radiotherapy treatments on record occurred. Grubbé also mentions that, taking into account his own dermatitis, he used some lead sheets to preserve the healthy parts of the patient bodies close to the pathologic area.

Whether Grubbé's claims are true or not remains a matter of serious doubt [2, 3, 4, 5]. However the important point is the date mentioned: end of January 1896, just a month after Röntgen announced the discovery of the X-rays [6]. That year 1896 new therapeutic applications of X-rays occurred and several physicians treated patients with different diseases: G. Voigt (Hamburg) in February, a pharyngeal cancer [2, 3, 4]; V. Despeignes (Lyon) in July, a gastric carcinoma [7]; H.M. Gocht (Hamburg) in October and November, two breast cancers [8]; F.H. Williams (Boston) in November, a breast cancer [9], and L. Freund (Vienna) also in November, a large *nevus pigmentosus pilosus* [10]. It is worth mentioning that Despeignes was actually the first one to publish a

un resoconto dettagliato della procedura [7] e alcuni autori danno a lui il merito di essere stato il primo ad applicare i raggi X per scopi terapeutici, in realtà per attenuare il dolore, non considerando le affermazioni di Grubbé [3].

Williams fu uno dei primi a pubblicare casi di pazienti curati, specificatamente di carcinoma della pelle e labbro inferiore [9, 11]. A Stoccolma, T. Sjögren and T. Stenbeck, indipendentemente e simultaneamente, rendicontano i trattamenti di due tumori della pelle curati con successo nel 1899 [12]. Ma fu Freund il responsabile della prima applicazione terapeutica dei raggi X. Il caso menzionato precedentemente, una paziente di 5 anni, sopravvisse al trattamento, visse più di 80 anni e la sua vita, e quella dei suoi discendenti, fu controllata in continuità senza mostrare alcun effetto collaterale legato alla radiazione ricevuta [3].

La cosiddetta radioterapia esterna, che è una procedura terapeutica in cui la sorgente di radiazione è posta ad una certa distanza dal paziente, nacque pressoché immediatamente dopo la scoperta dei raggi X. L'attività nel campo fu enorme sin dall'inizio, e questo è attestato dai numerosi articoli pubblicati sul soggetto e, forse ancora più notevole, dal numero di testi specialistici apparsi in pochi anni [9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

La terapia con il radio

La seconda pietra miliare della nostra storia è segnata dalla scoperta della radioattività da parte di H. Becquerel in 1896 [20] e, più precisamente, dopo l'identificazione del radio da parte di P. Curie e M. Curie nel 1898 [21, 22]. Questa scoperta aprì la porta a quello che M. Curie chiamò radiumterapia nell'ultimo capitolo del suo libro riguardante la radiologia e la guerra [23], in cui lei distinse il trattamento di alcune malattie con la radiazione da radio-elementi da quello fatto con i raggi X, la radioterapia.

Le capacità del radio come agente distruttivo dei tessuti fu presto identificata. Becquerel, che aveva tenuto un tubo con una certa quantità di radio nel taschino della sua camicia per diverse ore, fu soggetto ad una severa ustione nell'Aprile del 1901. In seguito P. Curie usò il suo braccio per

detailed report about his procedure [7] and some authors give him the credit for being the first to apply X-ray in therapy, actually for pain relief, disregarding Grubbé's allegations [3].

Williams was between the first ones to publish cases of cured patients, specifically of skin and lower lip carcinoma [9, 11]. In Stockholm, T. Sjögren and T. Stenbeck, independently and simultaneously, reported two skin cancer treatments that were successful in 1899 [12]. But it was Freund the responsible of the first successful therapeutic application of X-rays. The aforementioned case, a 5-year old girl, survived the treatment, lived more than 80 years and was followed-up (she and her descendants) showing no serious side effects from the radiation received [3].

The so-called external radiotherapy, that is the therapeutical procedure in which the radiation source is at a given distance from the patients, was born almost immediately after the X-rays discovering. The activity in the field was enormous from the beginning and this is attested to by the numerous articles published on the subject and, perhaps even more impressive, by the number of specialized and text books that appeared in just a few years [9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

The therapy with radium

The second milestone in our history is marked by the unveiling of radioactivity by H. Becquerel in 1896 [20] and, more precisely, after the isolation of radium by P. Curie and M. Curie in 1898 [21, 22]. This discovery opened the door to what M. Curie called radiumtherapy in the last chapter of her book about the radiology and the war [23], in which she distinguished it, the treatment of certain diseases with the radiation of radio-elements, from that with X-rays, the radiotherapy.

The capabilities of radium as a destructive agent of tissues were identified soon. Becquerel, who had been wearing a tube with a certain amount of radium in his shirt pocket for several hours, suffered a severe burn in April 1901. Then P. Curie used his own arm to prove that

provare che gli effetti di una sovraesposizione alla radiazione del radio erano simili alle dermatiti e altre ferite provocate dall'irraggiamento dei raggi X, di cui, prima del 1900, erano stati registrati più di 100 casi [24, 25]. Alcuni mesi prima, effetti analoghi furono descritti da F. Walkoff [26] e F. Giessel [27].

Come per i raggi X, c'è una controversia su chi sia stato il primo ad applicare la radiumterapia. Una delle prime notizie a questo riguardo è che, nel 1901, a Parigi, H. Danlos e P. Bloch trattarono un paziente di lupus con una applicazione locale e superficiale di una sorgente di radio prestata da P. Curie [28]. L'idea potrebbe essere stata suggerita da E. Besnier, un dermatologo pensionato del Saint Louis Hospital e dallo stesso P. Curie. Allo stesso tempo, forse qualche mese prima, e negli anni successivi, il menzionato Williams trattò vari pazienti con malattie cutanee, sebbene non rimangano dettagli dei diversi trattamenti effettuati [29, 30]. Nel 1903, H. Strebel annunciò di aver trattato un paziente con lupus in Amburgo [31] e, nel 1904 W.A. Pusey e E.W. Caldwell in Chicago trattarono una paziente con cancro all'utero inserendo una capsula contenente radio direttamente nel tessuto da trattare [15].

In tutti questi casi le malattie non furono guarite, probabilmente per le modalità dei trattamenti e per la scarsa quantità di radio disponibile. È importante notare che a quel tempo la produzione di radio era molto lontana dal raggiungere i livelli necessari per le richieste mediche. Tuttavia, apparentemente, ci fu un caso di trattamento del cancro a San Pietroburgo dove S.W. Goldberg e E.S. London furono capaci di curare due pazienti affetti da carcinoma basocellulare [32].

A differenza dei raggi X, i cui tubi erano soggetti a fluttuazioni della potenza e ad altri inconvenienti tecnici, le sorgenti compatte di radio erano capaci di fornire una radiazione che non variava e che era capace di penetrare i materiali, facendola adatta per applicazioni mediche. Come conseguenza, un'intensa attività iniziò immediatamente dopo la scoperta del radio. Una grande quantità di articoli furono pubblicati sull'argomento e, come nel caso della radioterapia, apparve un discreto numero di libri specialistici

the effect of overexposure to radium radiation was similar to the dermatitis and other injuries produced by X-ray irradiation, of which more than 100 cases had already been reported before 1900 [24, 25]. Some months before, similar effects were described by F. Walkoff [26] and F. Giessel [27].

As for X-rays, there is controversy about who were the first to apply radium in therapy. One of the earliest notices in this regard is that, in 1901 in Paris, H. Danlos and P. Bloch treated a lupus patient by means of a local surface application with a radium source loaned by P. Curie [28]. The idea may have been suggested by E. Besnier, a retired dermatologist from Saint Louis Hospital, and by P. Curie himself. At about the same time, perhaps a few months earlier, and in the following years, the aforementioned Williams treated various patients with skin diseases, though no information has remained about the details of the different treatments carried out [29, 30]. In 1903, H. Strebel quoted to have treated a patient with a lupus in Hamburg [31] and, about 1904, W.A. Pusey and E.W. Caldwell in Chicago treated a patient with an uterine cancer by inserting a capsule containing radium directly into the target tissue [15].

In all these cases, diseases were not healed, due probably to the way how treatments were carried out and to the small amount of radium available in each case. It is important to note that, at that time, radium production was far from reaching the levels needed to meet the requirements of physicians. Despite this, there was apparently a first successful case of cancer treatment in St Petersburg where S.W. Goldberg and E.S. London were able to cure two patients affected by basal cell carcinoma [32].

Unlike X-rays, whose tubes suffered from power fluctuations and other technical drawbacks, compact radium sources were capable of providing a radiation that did not vary and was able to penetrate materials, making it suitable for medical applications. As a consequence, an intense and growing activity started immediately after the radium discovery. A large amount of articles were published on the subject and, as in the case of radiotherapy, a significant number of specialized books appeared [16, 33, 34, 35, 36, 37]. This

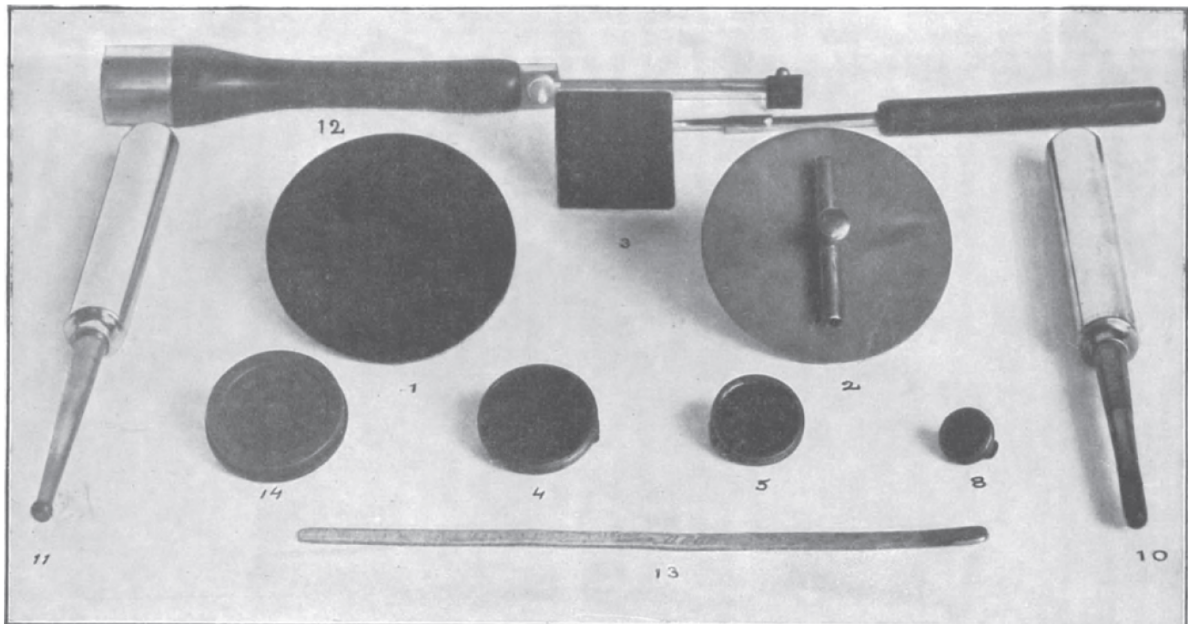


Fig. 6. Radiumhaltige Apparate ($\frac{1}{3}$ nat. Gr.). (S. Beschr. S. 39).

Die Nummern der Apparate entsprechen denjenigen der analytischen Tabelle (S. 44, Kol. 1). Mit Ausnahme von Nr. 14 sind diese Apparate mit dem fixierenden Firnis versehen. — Nr. 14. Stoffapparat. Der radiumhaltige Stoff befindet sich im Inneren und ist an eine Aluminiumplatte angelegt, die ihn von der Außenfläche trennt. Der Aluminiumfilter kann verschiedene Dicken besitzen. Der Stoff kann nach Belieben herausgenommen und für sich verwendet werden. — Nr. 3 und 12. Die viereckigen Platten können jede beliebige Neigung erhalten und vom Stiel abgeschraubt werden. — Nr. 2. Der Röhrenansatz dient zur Aufnahme eines Bandes. Derselbe kann abgeschraubt werden, wenn der Apparat mit einer Hülle umgeben werden soll. — Die abgebildeten Apparate lassen sich mit Aluminium- und Bleifiltern versehen. Siehe auch im Abschnitt Gynäkologie den Radium-Uterinapparat und diverse Filter. Andere Stoff- und Metallapparate von verschiedener Form und Größe lassen sich mit Vorteil verwenden. Von besonderem Nutzen sind die rechteckigen Apparate, die nebeneinander gelegt werden können.

Figura 1: *Strumenti usati da Wickham and Degrais per la brachiterapia. Figura dall'edizione tedesca della Ref. [34].*
Instruments used by Wickham and Degrais for radium brachytherapy. Picture taken from the German edition of Ref. [34].

[16, 33, 34, 35, 36, 37]. Questo ha segnato l'inizio della brachiterapia, cioè del trattamento in cui la sorgente della radiazione è posizionata vicino o addirittura all'interno del tumore.

Tre aspetti cruciali

Misura della dose

Una caratteristica comune delle prime applicazioni terapeutiche dei raggi X era l'assenza di informazioni sulla dose amministrata ai pazienti. In effetti, la varietà degli strumenti usati rendeva praticamente impossibile confrontare i trattamenti erogati e i loro risultati, anche se veniva utilizzato lo stesso generatore di raggi X. La situazione della terapia con radio era diversa perché era possibile fare una stima quantitativa dell'intensità dell'irraggiamento basandosi sulla quantità di radio presente nella sorgente utilizzata.

La **dose assorbita**, o più semplicemente **dose**, è la quantità di energia assorbita dal volume irraggiato diviso per la massa della materia con-

marked also the beginning of brachytherapy, i.e. the treatment in which the radiation source is placed close to or inside the tumor.

Three crucial aspects

Dose measurement

A common feature in the early therapeutic applications of X-rays was the lack of knowledge about the *dose* administered to patients. In fact, the variety of devices used made it practically impossible to carry out reliable comparisons between the treatments performed and their results, even when the same X-ray generator was used. The situation of the radium therapy was different because it was possible to have a quantitative idea of the intensity of the irradiation based on the amount of radium in the source used.

The **absorbed dose**, or simply **dose**, is the amount of energy absorbed by the volume irradiated divided by the mass of matter in this vol-

tenuta in questo volume. All'inizio non c'erano dispositivi per misurare questa quantità, oggi essenziale in ogni trattamento, e, per superare questa situazione, l'evoluzione della salute del paziente trattato era controllata ad occhio, giorno per giorno. Questo è il modo come Freund trattò la bambina sopra menzionata come primo caso con esito positivo di un trattamento da raggi X. Tuttavia, quando furono sviluppati nuovi tubi a raggi X, e si ottennero maggiori valori di dose e di tassi di dose, l'osservazione quotidiana della risposta del paziente non fu ritenuta una procedura affidabile, mettendo in evidenza la necessità di una valutazione il più possibile accurata della dose amministrata.

Il primo dispositivo capace di misurare le dosi di raggi X, fu il **chromoradiometro** di G. Holzknicht. Era basato su una miscela di sali di cloruro di potassio e carbonato di sodio che cambiavano colore dopo l'irraggiamento. Una scala di 12 livelli di colore, calibrata in unità H (H l'iniziale del nome dell'inventore) permetteva di stimare la dose assorbita [38]. Il **quantimetro**, introdotto da R. Kienböck qualche anno più tardi, usava come rivelatore una striscia di carta fotografica impacchettata con carta nera e calibrata in unità X da 0.25 a 15, con precisione maggiore per piccoli valori delle dosi (X era H/2) [39]. Queste due pietre miliari furono i primi passi nello sviluppo delle tecniche fotografiche basate su dosimetria chimica e fotografica che sono ancora oggi in uso. Ma il punto fondamentale era che, finalmente, ci furono delle procedure con le quali stabilire una plausibile correlazione con gli effetti della radiazione. Ad esempio 3 H era capace di produrre un eritema nella pelle che appariva circa due settimane dopo l'irraggiamento, e 20 H era la dose usata in caso si dovessero eliminare batteri [40].

Tuttavia, questi metodi erano affetti da grandi incertezze e non permettevano misure assolute. La soluzione arrivò sfruttando le proprietà di ionizzazione dei fasci radioattivi quando interagiscono con gas nelle cosiddette camere di ionizzazione. Sebbene lo sviluppo completo di questi dispositivi non arrivò prima di 20 anni, fu P. Villard, lo scopritore dei raggi γ , che progettò una prima versione di questi rivelatori [41]. Dopo questi primi prototipi si sviluppò una grande quantità di camere con molte geometrie diverse

ume. At the beginning there was no devices to measure this quantity, nowadays essential in any treatment and, to overcome this situation, the evolution of the treated patient was controlled by eye, day to day. This is precisely how Freund treated the baby girl above mentioned as the first successful case of X-ray therapy. However, when new X-ray tubes were developed, higher doses and dose rates were achieved and the daily monitoring of the patient's response was no longer a reliable procedure, highlighting the need for an, as accurate as possible, assessment of the dose administered.

The first device able to measure X-ray doses was the **chromoradiometer** of G. Holzknicht. It was based on a mixture of salts of potassium chloride and sodium carbonate that changed color after irradiation. A 12 level color scale calibrated in H units (H the initial of the inventor name) permitted to estimate the absorbed dose [38]. The **quantimeter**, introduced by R. Kienböck a few years later, used a strip of photographic paper wrapped with black paper as detector and a scale calibrated in X units, from 0.25 to 15, with higher precision at the lower doses (X was actually H/2) [39]. These two milestones were the first steps in the development of the chemical and the film dosimetry techniques, which are still in use today. But the relevant point then was that, at last, there were measurement procedures with which to establish a plausible correlation with radiation effects. For example, 3 H were able to produce an erythema of the skin that appeared around two weeks after the irradiation, and 20 H was the dose to be used in case bacterias should be eliminated [40].

However, these methods were affected by great inaccuracies and did not allow for absolute measurements. The solution came from exploiting the ionizing properties of radiation beams when they interact with gases using the so-called ionization chambers. Although the full development of these devices did not come for some 20 years, it was P. Villard, the discoverer of the γ radiation, who designed a first version of such detectors [41]. Since them a great variety of ionization chambers of many different geometries

e costituiscono oggi i principali dispositivi per misure di dosimetria nella radioterapia.

Nell'articolo citato sopra, Villard propose la sua unità X, definita come "la quantità di raggi X che produce, per ionizzazione, 1 e.s.u. di elettricità per cm³ di aria in condizioni *standard* di pressione e temperatura". L'idea di usare la ionizzazione di un gas per stabilire una unità di misura era già stata messa in evidenza da J. Belot [16, 42] e C.E.S. Philips [43] qualche tempo prima. L'unità di Villard fu proposta successivamente da B. Krönig and W. Friedrich [44] che la chiamarono unità e, e, con qualche modifica, da H. Behnken [45] che coniò la sua unità R (tedesca). I. Solomon, nel 1925, suggerì la sua unità R (francese) [46] producendo un quadro confuso e chiarito successivamente da A. Bécclère che stabilì che il rapporto tra le R tedesca e francese era 2.25 [47].

Nel secondo Congresso Internazionale di Radiologia, tenutosi a Stoccolma nel 1928, la situazione cominciò a cambiare e ci si accordò perché l'unità di dose per i raggi X fosse il roentgen. Nel 1937 la definizione fu modificata per includere anche i raggi γ . Finalmente, nel 1953, durante il settimo Congresso Internazionale di Radiologia, tenutosi a Copenhagen, la grandezza misurata in röntgens fu chiamata **esposizione** e fu scelta una nuova unità di misura per la dose assorbita: il rad che è equivalente ad una energia di 100 erg di qualsiasi radiazione ionizzante assorbita da un grammo di materiale assorbente. Successivamente, nel 1975, fu adottata l'unità corrispondente nel S.I., il gray; corrisponde ad una energia assorbita di 1 J in 1 kg di materia [48, 49].

Frazionamento

Ritornando ai primi tempi, la disponibilità di stime quantitative delle dosi amministrate ai pazienti fece sorgere un altro dibattito fondamentale sulle tecniche di trattamento: l'irraggiamento deve essere devoluto in una singola sessione con alte dosi o in differenti sessioni con dosi inferiori? Con l'eccezione di casi rari, oggi i trattamenti contro il cancro con radiazioni ionizzanti sono effettuati in modalità frazionata; significa che la dose totale prescritta al paziente è erogata nel

have been built up and constitute nowadays the main devices for dosimetry purposes in radiotherapy.

In the aforementioned work, Villard proposed his unit X, defined as the "quantity of X-rays that produces, by ionization, 1 e.s.u. of electricity per cm³ of air in standard conditions of pressure and temperature". This idea of using the gas ionization to establish an unit had already been stressed by J. Belot [16, 42] and C.E.S. Philips [43] some time before. Villard's unit was latter also proposed by B. Krönig and W. Friedrich [44], who call it e unit, and, with some modifications, by H. Behnken [45] who coined his R (German) unit. I. Solomon, in 1925, suggested his R (French) unit [46], leaving a somewhat confusing picture that was clarified to some extent by A. Bécclère who established that the ratio between the German and French R's was 2.25 [47].

In the 2nd. International Congress of Radiology, held in Stockholm in 1928, the situation began to change and the unit of dose for X-rays was agreed to be the röntgen. In 1937 the definition was modified to include also γ rays. Finally, in 1953, during the 7th. International Congress of Radiology in Copenhagen, the magnitude that was measured in röntgens was called **exposure** and a new unit was chosen for the absorbed dose: the rad. It is equivalent to an energy of 100 erg of any ionizing radiation absorbed in a gram of any absorber. Later on, in 1975, the corresponding unit in the S.I., the gray, was adopted; it corresponds to an absorbed energy of 1 J in 1 kg of matter [48, 49].

Fractionation

Back to earlier times, the availability of quantitative estimates of the doses administered to patients gave rise to another fundamental debate on treatment techniques: should irradiations be carried out in a single session with high doses or in several sessions with low doses? Except in a few very specific cases, cancer treatments with ionizing radiation nowadays are carried out in a fractionated manner; that is, the total dose prescribed to the patient is delivered over

tempo seguendo un percorso stabilito dal cosiddetto schema di frazionamento. Sebbene non sia ancora stato raggiunto un consenso generale sui dettagli di questi schemi di frazionamento (dose totale, numero di frazioni, tempo intercorso tra le frazioni), si può affermare che mostrano un chiaro vantaggio rispetto ai trattamenti con un solo, o pochi, irraggiamenti con alte dosi. Tuttavia ci volle del tempo per raggiungere questa conclusione.

La strategia del trattamento di Freund era frazionata. Freund scelse una distanza di trattamento di circa 10 cm (poiché con il suo apparato di raggi X la radiografia della mano poteva essere ottenuta in circa 1 min se la mano si trovava a circa 15 cm dal tubo) ed effettuò diversi irraggiamenti di 2 ore tra il 24 di Novembre 1896 e il 15 Gennaio 1897, osservando giornalmente, come detto prima, la risposta della paziente. Espose il nevo in due periodi di irraggiamento, per un totale di 62 ore di esposizione, con 12 giorni di interruzione tra i due periodi [10].

Anche i trattamenti positivi dei due casi riportati da Sjögren and Stenbeck furono effettuati con una tecnica simile a quella di Freund [12]. È ovvio che, in parte, questi medici furono forzati a seguire gli schemi di frazionamento per le basse dosi fornite dai tubi a raggi X disponibili a quel tempo.

Successe la stessa cosa anche con i trattamenti da radio. Come può essere letto nel rendiconto dettagliato di J. Muir, erano consuete le applicazioni dell'ordine di un'ora per diversi giorni [50]. Il loro argomento era che la radiosensibilità delle cellule tumorali era legata alla fase del ciclo di divisione in cui ognuna di loro si trovava. In queste circostanze

"non è raccomandato usare una, o poche, grandi dosi separate da lunghi intervalli, poiché il tempo di irraggiamento maggiormente vantaggioso può essere perduto o può avvenire durante uno degli intervalli " [51]

e piccole dosi giornaliere sono più efficaci.

Gli sviluppi tecnologici dei tubi di raggi X fornirono tassi di dose molto maggiori e, insieme ad aver ben definito le procedure per misurare le dosi impartite, aprirono la possibilità di ridurre significativamente i tempi richiesti per com-

the treatment time following the pattern established in the so-called fractionation scheme. Although a general consensus has not yet been reached about the details (total dose, number of fractions, time between fractions) of these fractionation schemes, it is possible to say that they have clear advantages over treatments with one or very few high-dose irradiations. Nevertheless, it took some time to reach this conclusion.

The treatment strategy of Freund was a fractionated one. In fact he chose a treatment distance of about 10 cm (because with his X-ray apparatus a radiography of the hand could be obtained in roughly 1 min if the hand was about 15 cm away from the tube) and he carried out several irradiations of 2 h between November, 24th 1896 and January, 15th. 1897, daily observing, as said above, the patient's response. Actually, he did two periods of irradiation of the nevo, with a total of 62 h of exposure, with a 12 day break in between [10].

Also the successful treatments of the two cases reported by Sjögren and Stenbeck were performed with a technique similar to that of Freund [12]. It is obvious that, in part, these physicians were forced to follow fractionated schemes because of the low doses provided by the X-ray tubes available at that time.

Same occurred with radium treatments in which, as it can be read in a detailed report by J. Muir, applications of the order of one hour during various days were usual [50]. Their argument was that the radiosensitivity of tumor cells was related to the phase of the division cycle in which each of them was found. In these circumstances,

"it is not recommended to use one, or a few large doses separated by long intervals, since the most advantageous time for irradiation may be missed entirely or occur during one of the intervals" [51]

small daily doses would be more effective.

Technical developments in the X-ray tubes provided much higher dose-rates and, together with the establishment of the procedures to measure the doses imparted, opened the possibility of reducing significantly the time required to com-

pletare il trattamento e resero possibile fornire gli argomenti necessari per giustificare questa riduzione del tempo totale in cui la dose era somministrata. Furono sviluppate diverse strategie terapeutiche [52]. L. Seitz and H. Wintz erano favorevoli a poche frazioni (una sola se possibile). Argomentavano che le cellule cancerogene proliferavano con maggiore frequenza di quelle normali per il maggior metabolismo e che il tumore sarebbe ritornato se "la dose cancericida non è applicata nel primo trattamento" [53]. Erano d'accordo con G. Perthes che qualche anno prima aveva raccomandato trattamenti nel minor numero di sessioni possibile [54]. L.B. Kingery [55] and G.E. Phaler [56] seguirono un metodo in cui l'effetto di saturazione prodotto da una grande singola dose era mantenuto con piccole frazioni impartite in diversi intervalli di tempo.

Una caratteristica comune nella maggior parte di queste procedure con un piccolo numero di frazioni con grandi dosi, con sessioni che durano molte ore, era la presenza di severi effetti sistematici sul paziente. Nel 1918, B. Krönig and W. Friedrich misero in evidenza la riduzione degli effetti clinici collaterali quando si utilizzavano dosi frazionate [44]. D'altra parte, i radioterapisti cominciarono ad applicare sistematicamente trattamenti frazionati. Ad esempio, possiamo menzionare G. Schwarz, che trovò che il tumore al mediastino mostrava una buona risposta a piccole dosi quando una sola dose applicata mesi prima non aveva avuto successo [51], o C. Regaud, che ottenne migliori risultati con il radio dopo aver esteso il periodo di trattamento e ridotto la dose per frazione [57], o il caso di Holzknicht, un convinto sostenitore del trattamento a singola dose, che cambiò opinione, probabilmente per i risultati di Schwarz, che iniziò nel 1921 una crociata contro le procedure di Seitz e Wintz [58].

Fu H. Coutard che definitivamente spostò il piatto della bilancia in favore dei trattamenti frazionati dopo aver presentato i suoi risultati ai radioterapisti degli Stati Uniti nel 1932 [59]. Nel 1919 iniziò trattamenti di tumori alla testa e al collo con schemi frazionati, ideati per simulare i dosaggi usati da Regaud con il Radio, ma usando la terapia Röntgen. Furono necessarie uno o due sessioni quotidiane durante due o più settimane. Data il basso tasso della dose dei tubi a raggi X

plete the treatment and made it possible to put on the table the necessary arguments to justify this reduction in the total time during which the dose was delivered. Different therapeutical strategies were developed [52]. L. Seitz and H. Wintz were in favor of few fractions (a single one if possible). They argued that cancer cells are more proliferative than normal tissue cells because of their higher metabolism and that tumor will recover from radiation injury if the "cancericidal dose is not applied in the first treatment." [53]. They were into agreement with G. Perthes who some years before had advocated for treatments in as few sessions as possible [54]. L.B. Kingery [55] and G.E. Phaler [56] followed a method in which the "saturation" effect produced by a single large dose was maintained with smaller fractions imparted at different time intervals.

A common characteristic in most of these procedures involving a small number of large fractions, with sessions lasting many hours, was the suffering of severe systemic effects by patients. In 1918, B. Krönig and W. Friedrich had pointed out clinically the reduction in the side effects when fractionated doses were employed [44]. On the other hand, various radiotherapists had begun to systematically apply fractionated treatments. We can mention, for example, G. Schwarz, who found that a mediastinal tumor showed a good response to small doses when a single dose treatment applied months before was unsuccessful [51], or C. Regaud, who obtained better results in some cases treated with radium after extending the treatment period and reducing the dose per fraction [57], or the case of Holzknicht, a convinced single-dose treatment advocate, who changed his mind probably due to Schwarz's results and who started in 1921 a crusade against Seitz and Wintz's procedures [58].

It was H. Coutard who definitively tipped the balance in favor of fractionated treatments after presenting his results to radiotherapists of U.S.A. in 1932 [59]. In 1919 he had started treating head and neck tumors with fractionated schemes, devised to mimic the dosage used by Regaud with radium, but using Röntgentherapy. One or two daily sessions were required during the two or more weeks of treatment duration. Due to the low dose rates of the available X-ray tubes,

disponibili, ogni frazione richiese più di due ore di irraggiamento. La metodologia di Coutard fu ampiamente accettata con una modifica: i bassi tassi di dosi furono abbandonati, e furono usati alti tassi di dose, in molti casi per pure ragioni economiche, poiché sarebbe stato impossibile mantenere il volume dei trattamenti con sessioni così lunghe come quelle inizialmente condotte da Coutard [58].

Radiobiologia

Il lavoro di Freund ha segnato l'inizio di una nuova disciplina scientifica di grande importanza: la **radiobiologia**. Il trattamento di successo della ragazzina affetta da *nevus* lo portò sulla strada dello studio degli effetti biologici dei raggi X sui tessuti irraggiati. L'osservazione della depilazione, l'apparizione di eritema, squamazione umida e, alla fine ulcera, settimane e/o mesi dopo l'irraggiamento, lo portò a dedurre il carattere cumulativo degli effetti biologici dei raggi X. Incidentalmente, riuscì a dimostrare che era l'agente a produrre questi effetti. Come detto prima, Freund condusse il trattamento in due periodi di irraggiamento. Si rese conto che, nel primo periodo, il tubo per raggi X era erroneamente polarizzato durante una parte di una sessione, quindi irraggiava il paziente con i cosiddetti raggi anodici. Per studiare i loro possibili effetti fece un esperimento, prima di iniziare con il secondo periodo di sedute, irraggiò la paziente direttamente con i raggi anodici per concludere che il loro effetto era trascurabile. Questo dimostrò che i raggi X erano responsabili degli effetti osservati ed eliminava altri agenti fisici come scariche elettriche o altre onde prodotte nei tubi che raggiungevano, casualmente, la paziente.

Questo problema, però, non era ancora definito perché Freund fu invitato a presentare le sue scoperte alla *Chemisch-Physikalische-Gesellschaft* (la Società di Chimica - Fisica) a Vienna dove i fisici E. Mach e L. Boltzmann non erano d'accordo con le sue conclusioni: mentre Mach non aveva alcun dubbio che gli effetti fossero dovuti ai raggi X, Boltzmann era sicuro che solo scariche elettriche e onde elettromagnetiche potessero produrre gli effetti biologici osservati [60]. Nonostante, in accordo con i suoi risultati, Freund fosse convinto che questi effetti potessero essere attribuiti

each fraction took up to two hours of irradiation. Coutard's methodology was widely accepted with a modification: low dose rates were abandoned, and high dose rates came into play, in many cases for purely economic reasons, as it would have been impossible to maintain the volume of treatments with sessions as long as those initially conducted by Coutard [58].

Radiobiology

Freund's early work also marked the beginning of a scientific branch of great importance: **radiobiology**. His successful treatment of the young girl with the *nevus* put him on the track of the biological effects of X-rays on irradiated tissues. The observation of epilation and the appearance of erythema, moist desquamation and, finally, ulceration, weeks and/or months after irradiation, led him to induce the cumulative character of the biological effects of X-rays. Incidentally, he was able to demonstrate what was the agent actually producing these effects. As said above, Freund conducted the treatment in two irradiation periods. He realized that, in the first one, the X-ray tube was wrongly polarized during part of a session, then irradiating the patient with the so-called anode rays. In order to investigate their possible effects, he did an experiment and, before starting with the second round of fractions, he irradiated the patient directly with anode rays to conclude that their effects were negligible. This demonstrated that X-rays were the responsible of the observed effects and not other physical agents such as electrical discharges or waves produced in the tubes and that eventually reached the patient.

The issue, however, was not closed because Freund was invited to present his findings at the *Chemisch-Physikalische-Gesellschaft* (the Chemical - Physical Society) in Vienna where the physicists E. Mach and L. Boltzmann disagreed in that respect: while Mach had no doubt that the effects were due to the X-rays, Boltzmann was sure that only electric discharges or electromagnetic waves were able to produce the observed biological effects [60]. Although, according to his results, Freund was convinced that such effects could only be attributed to the interaction of X-rays with tis-

all'interazione dei raggi X con i tessuti viventi, cambiò idea e si allineò con Boltzmann per alcuni anni. Arrivò ad eliminare ogni riferimento alla possibilità di usare raggi X per trattamento dei tumori nella sua traduzione in inglese di un suo libro [14] che apparve un anno dopo la versione in tedesco [61].

La disputa fu risolta da Kienböck che fece una serie di esperimenti variando la distanza tra il tubo a raggi X e il bersaglio (nello specifico, conigli) e interponendo delle lastre di piombo di forme diverse. Kienböck osservò che gli effetti diminuivano con il crescere della distanza e che le lesioni provocate sulla pelle dei conigli interessava le regioni esterne all'ombra prodotta dalle lastre di piombo [62]. Gli effetti biologici non avrebbero potuto essere dovuti a fenomeni elettromagnetici poiché erano generati senza una focalizzazione definita, a differenza dei raggi X che erano emessi in una direzione specifica. Come corollario del lavoro di Kienböck, fu chiaro che pazienti e medici avrebbero dovuto evitare esposizioni più lunghe del necessario (sia nella terapia che nella diagnostica) e avrebbero dovuto usare protezioni in piombo per ridurre le lesioni della pelle. Kienböck mostrò anche che la grande differenza di sensibilità alla radiazione tra le cavie considerate nell'esperimento era principalmente dovuta alle variazioni nelle condizioni operative del tubo a raggi X che induceva grandi incertezze nella stima delle dosi somministrate.

Tuttavia, molti altri elementi intervengono a livello biologico, rendendo molto complicata la comprensione dei processi implicati nell'irraggiamento dei raggi X o delle sostanze radioattive. R. Paterson, in un articolo pubblicato nel 1936, evidenziò che i tumori maligni potevano essere classificati secondo la loro sensibilità al radio come radio-sensibili, radio-resistenti e mediamente radio-sensibili [63]. Sulla base di questa classificazione, Paterson progettò dei nuovi schemi di trattamento che utilizzò nella pratica a Manchester: la terapia radicale in cui i trattamenti erano condotti fino ai limiti della tolleranza, principalmente nei casi precoci [64]. Paterson studiò anche le dosi ottimali per diversi casi di cancro [65].

D'altra parte, la radio-sensibilità individuale era già nota nel 1906 da J. Bergonié e L. Tribondeau, che sostennero che le differenze nei risul-

ties, he changed his mind and aligned himself with Boltzmann for some years. He even eliminated any reference to the possibilities of X-rays for cancer treatment in the English translation of a book of him [14] that appeared a year after the German version [61].

It was Kienböck who settled the dispute definitively. He performed a series of experiments varying the distance between the X-ray tube and the target (specifically, rabbits) and situating in between lead slabs with different shapes. Kienböck observed that effects decreased as the distance increased and that the lesions provoked in the rabbit skin only affected the regions outside the shadow produced by lead slabs [62]. Biological effects could not be due to electromagnetic phenomena that are generated without a definite focus, unlike X-rays which were emitted in a specific direction. As a corollary of Kienböck's work, it was clear that patients and physicians should avoid expositions longer than necessary (in both therapy and diagnostic) and should use lead protections to reduce the appearance of skin lesions. He also showed that the large difference observed in the radiation sensitivity between the individuals of the sample considered in the experiment was mainly due to variations in the operating conditions of the tube leading to inaccuracies in the estimation of the doses imparted.

However, many other elements intervene at the biological level, making it quite complex to understand how the different processes involved in irradiation with X-rays or radioactive substances work. In a paper published by R. Paterson in 1936, he pointed out that malignant tumors could be grouped according to their radio-sensitivity in radio-sensitive tumors, radio-resistant tumors and those of intermediate radio-sensitivity [63]. Based on this classification, Paterson designed new treatment schemes that put into practice in Manchester: the radical therapy in which treatments were taken at the absolute limits of tolerance, mainly in earlier cases [64]. He also studied the optimal doses in different types of cancer [65].

On the other hand, individual radio-sensitivity was already noted as soon as 1906 by J. Bergonié and L. Tribondeau, who argued that differences

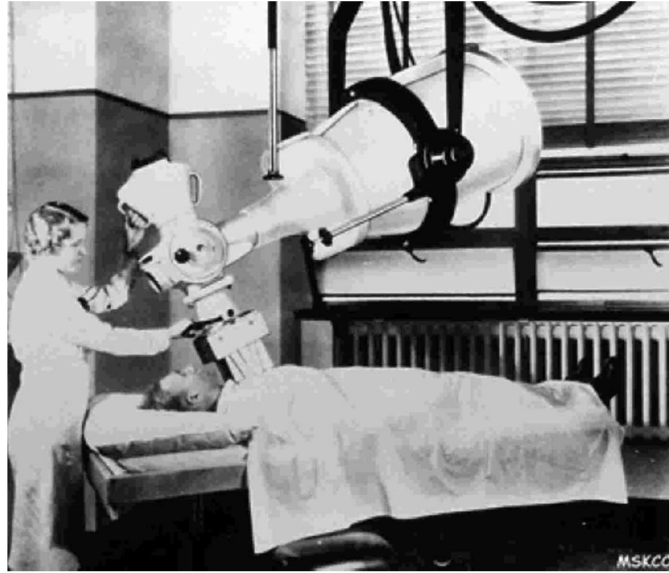


FIG. 1. 250 kVp at MSKCC. This photo was taken in the late 1930s. The machines in service in the late 1950s were quite similar in appearance.

Figura 2: *Macchina di teleterapia a raggi X attorno al 1930. Figura tratta dalla Ref. [101]*
X-ray teletherapy machine around 1930. Picture taken from Ref. [101].

tati del trattamento provenivano sia dalle incertezze nella dose somministrata sia nella radiosensibilità del paziente, quest'ultima poteva possibilmente essere legata alle differenze nei tassi di proliferazione delle cellule irradiate [66]. Questa ipotesi fu respinta da molti medici e ricercatori e si accese un dibattito. Regaud fu uno dei pionieri di questi argomenti e il termine radiosensibilità fu coniato da lui e suoi colleghi [67].

Da allora, il ruolo della radiobiologia è progressivamente aumentato e oggi è un pilastro fondamentale della radioterapia, insieme con lo sviluppo tecnologico.

Terapia esterna: lo sviluppo degli acceleratori

Teleterapia con il radio

Come affermato in precedenza, le energie disponibili per i tubi a raggi X usati nella radioterapia erano discreti (sotto 200 keV), la penetrazione della radiazione nei tessuti era trascurabile e quindi le terapie di successo con i raggi X erano limitati a malattie dermatologiche. J. Ewing, il Direttore del Memorial Hospital, New York, descrisse

in the treatment results came from either the uncertainties in the dose assessment or the individual patient's radio-sensitivity, this last may be linked to the differences in the proliferation rates of the cells irradiated [66]. This hypothesis was rejected by many physicians and researchers but the debate was on. Regaud was one of the pioneers in these topics and the term radio - sensitivity was coined by him and his colleagues [67].

The role played by radiobiology since then has progressively increased and today it is undoubtedly a fundamental pillar of radiotherapy, together with the technological development.

External therapy: the development of the accelerators

Teletherapy with radium

As said above, the energies available for the X-ray tubes used in radiotherapy were discrete (below 200 keV), the penetration of the radiation produced was negligible and then successful X-ray therapy was limited to dermatological diseases. J. Ewing, the Director at Memorial Hospital, New York, described the environment surrounding the X-ray therapy in the 1910's in this way:

così l'ambiente attorno alla terapia con raggi X nel 1910:

"I Roentgenologi coinvolti nella terapia sono guardati con sospetto (...). Ad un certo punto la prescrizione del dosaggio era così incerta e i risultati così vari che tutto quello che in realtà si faceva era mettere il paziente sotto la macchina e sperare per il meglio. I pazienti erano spesso ustionati da perdite inattese, e in una o più occasioni, si dice che fossero folgorati sul tavolo del trattamento" [68].

A quel tempo, l'uso del radio nella teleterapia era indicato come un'alternativa alla terapia con i raggi X. I raggi γ dal radio avevano una energia di circa 1 MeV e fu presto notato il maggiore potere di penetrazione di questa radiazione.

"Nel confronto tra raggi gamma del radio e i raggi X è stato stimato che sarebbe necessaria una macchina di raggi X di due milioni di volt per produrre raggi X con lo stesso potere di penetrazione dei raggi gamma" [69].

Tuttavia, l'alto costo del radio e la sua disponibilità limitata furono le ragioni per cui la teleterapia al radio non fu diffusa. La maggior parte del radio era ottenuta dalle miniere di pitchblenda a Joachimsthal in Austria. Nonostante ci furono tentativi di estrarre il minerale dalle miniere della Cornovaglia nel Regno Unito, le quantità ottenute erano insignificanti. Dopo che M. Curie isolò il radio nel 1898 furono inviati in Francia diversi campioni di minerale grezzo dalle miniere del Colorado e dello Utah. I chimici francesi analizzarono il materiale e trovarono che era radioattivo ed era composto da uranio e vanadio. Il materiale fu chiamato carnotita in onore al chimico francese Carnot. Dopo questa scoperta, l'80% del radio provenne dal Colorado fino alla scoperta di un'altra miniera nella Repubblica Democratica del Congo nel 1915.

Per gli inconvenienti legati alla scarsità del radio, soltanto nove centri localizzati negli Stati Uniti, Francia, Regno Unito e Svezia usarono quella tecnica fino al 1929 [70]. I primi furono quelli in Baltimora, il Memorial Hospital in

"Roentgenologists who engaged in therapy were looked upon with suspicion (...). At one period the prescription of dosage was so uncertain and the results apparently so capricious that all one could really do was to place the patient under the machine and hope for the best. Patients were often burned from unexpected leaks, and on one or more occasions, it is said, they were actually electrocuted on the treatment table" [68].

At that time, the use of radium in teletherapy was pointed out as an alternative to the therapy with X-rays. Gamma rays from radium have an average energy about 1 MeV and soon it was noted the higher penetration of this radiation:

"As a comparison between the gamma rays of radium and the X-rays it has been estimated that it would require an X-ray machine of two million volts to produce X-rays as penetrating as the shorter gamma rays" [69].

However, the high cost of radium and its limited availability were the reasons why radium teletherapy did not become widespread. Most of the radium was obtained from pitchblende mined at Joachimsthal in Austria. Although attempts were also made to extract the ore from the Cornwall mines, in U.K., the quantities obtained were insignificant. After M. Curie isolated radium in 1898, some samples of an ore from mines in Colorado and Utah were sent to French chemists. They analyzed the material and found that it was radioactive and was composed by uranium and vanadium. The material was called carnotita, in honor of the French chemist Carnot. Since this discovery, 80% of the radium came from Colorado until the discovering of another mine in the Democratic Republic of Congo in 1915.

Due to the inconvenience related to the radium shortage, only nine centers located in U.S.A., France, U.K. and Sweden, used that technique until 1929 [70]. The first ones were those in Baltimore, the Memorial Hospital in New York and

New York and the Radiumhemmet, in Stoccolma, nel periodo 1913-1920. H.A. Kelly e C.F. Burnam, in Baltimora, H.H. Janeway, G. Failla e E.H. Quimby, in New York, e E. Lysholm, in Stoccolma, usarono pacchetti di radio (fino a 4 g), situati a varie distanze dalla pelle del paziente fino al massimo a 10 cm per trattare diversi tipi di tumore. Lysholm pubblicò nel 1923 il progetto di un apparato schermato per la teleterapia con il radio [71].

Negli anni '30 e '40 del secolo scorso furono installati altri dispositivi in diversi centri, specialmente in Gran Bretagna e in Svezia. Una delle ultime macchine per la teleterapia con il radio fu progettata da Failla nel 1950 e installata al Roosevelt Hospital in New York [72]. Utilizzava una bomba di 50 grammi di radio a una profondità di 10 cm, grazie ad un prestito dell'Unione Belga delle Miniere. Il responsabile di questo progetto era D. Quick, direttore del dipartimento di radioterapia. Il problema principale di quella macchina era il posizionamento della sorgente. Failla considerò nel suo progetto un meccanismo che includeva un collimatore per ridurre l'esposizione dei lavoratori dell'ospedale [73]. La macchina fu presto smantellata, nel 1954, aprendo la strada ai nuovi dispositivi di telecobalto [74, 75, 76].

the Radiumhemmet, in Stockholm, in the period 1913-1920. H.A. Kelly and C.F. Burnam, in Baltimore, H.H. Janeway, G. Failla and E.H. Quimby, in New York, and E. Lysholm, in Stockholm, used radium packs (with up to 4 g), situated at various distances from the skin of the patient up to 10 cm as maximum to treat different types of tumors. In fact, the latter published in 1923, the design of a shielded apparatus for the teletherapy with radium [71].

In the 1930s and 1940s, more devices were installed in different centers, specially in Great Britain and Sweden. One of the last machines for radium teletherapy was designed and built by Failla in 1950 and installed at the Roosevelt Hospital in New York [72]. It used a 50 gram radium bomb at a depth of 10 cm, thanks to a loan from the Belgian Union Minière. The responsible of this project was D. Quick, director of the department of radiotherapy. The main problem of that machine was related with the housing of the source. Failla considered in his design an unit with a mechanism including a specific collimator to reduce the exposure to the hospital workers [73]. This machine was decommissioned soon, in 1954, giving way to the new telecobalt devices [74, 75, 76].

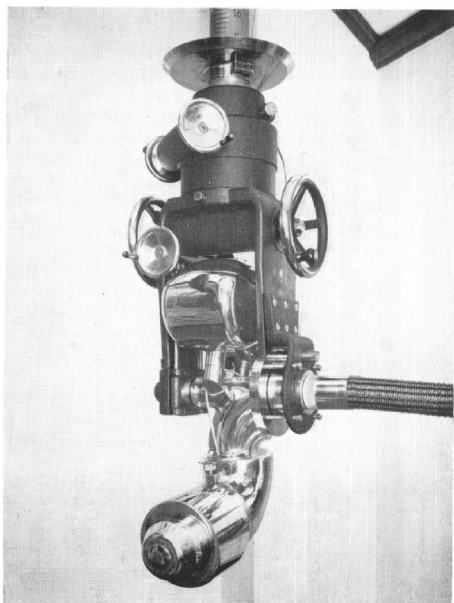


FIG. 1. Five-gm. Pneumatic Unit.

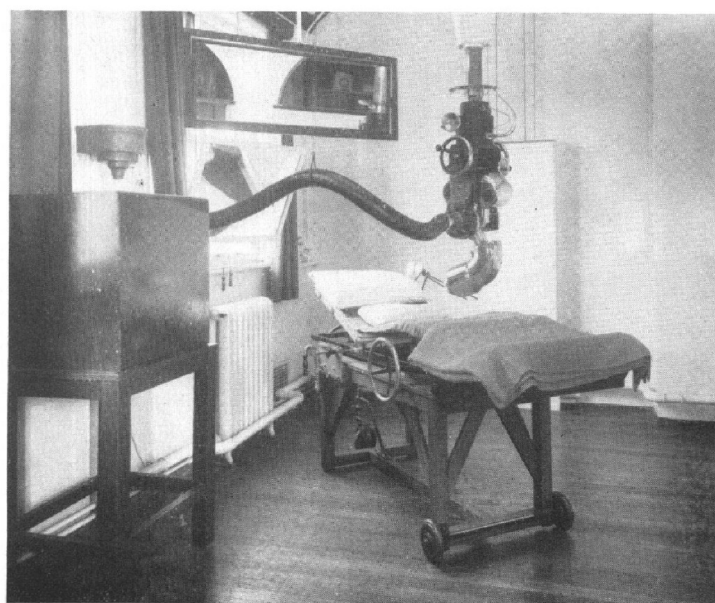


FIG. 2. Pneumatic 5-gm. Unit and Storage Safe, connected by flexible metal pipe.

Figura 3: *Apparato per la teleterapia al radio usata da Grimmet. Figura tratta dalla Ref. [82]*
Device for radium teletherapy used by Grimmet. Picture taken from Ref. [82].

Teleterapia al cobalto

Nei primi anni '30, l'invenzione di E.O. Lawrence del ciclotrone, che produce ioni leggeri ad alta velocità [77], in combinazione con la scoperta, da parte di F. Joliot and I. Curie, della radioattività artificiale nel 1934 [78] e il resoconto, nello stesso anno, di E. Fermi sull'apparizione di radioisotopi a breve vita media dopo l'irraggiamento di diversi materiali con neutroni [79], aprì le porte alla produzione artificiale di radioisotopi. D'altra parte durante la Seconda Guerra Mondiale, grazie al lavoro legato al Progetto Manhattan, i reattori nucleari diventarono importanti stabilimenti per ottenere nuovi radioisotopi con un uso potenziale in Medicina.

Fu questo il caso del ^{60}Co . Il primo studio riguardante la radioattività indotta dal cobalto fu pubblicato nel 1935, da J. Rotblat [80]. M.B. Sampson e collaboratori osservarono per la prima volta l'isotopo a lunga vita media ^{60}Co , "irraggiando il cobalto-59 con neutroni" e determinarono la vita media $T_{1/2} = 5.27$ anni [81]. Per neutroni termici provenienti dal reattore, la sezione d'urto della reazione corrispondente è grande (circa 37 b) e quindi è possibile produrre sorgenti con alta attività specifica, attorno ai 1000 Ci, in un reattore nucleare con un flusso medio di circa 10^{13} neutroni / (cm² s). Il ^{60}Co si disintegra principalmente via β^- in uno stato eccitato del nucleo stabile ^{60}Ni ed emette due γ di 1.17 and 1.33 MeV. La possibilità di ottenere ^{60}Co in modo relativamente semplice, l'energia media dei due fotoni emessi, 1.25 MeV, e la sua lunga vita media fecero del ^{60}Co un eccellente candidato per la teleterapia.

Uno dei primi a notare questi fatti fu L.G. Grimmet un fisico medico con una esperienza previa con dispositivi al radio al Westminster Hospital a Londra [82]. Durante la Seconda Guerra Mondiale si rese conto dei vantaggi dell'uso del ^{60}Co nel sostituire il radio nella teleterapia [83]. G. Fletcher, capo del Radiology Department of the Cancer Hospital in Houston, seppe del lavoro di Grimmet durante una visita di nove mesi in Europa per informarsi sulla terapia con radiazioni, e, nel 1949, assunse Grimmet

Cobalt teletherapy

The invention of the cyclotron in the first 1930s by E.O. Lawrence, producing high speed light ions [77], in combination with the discovery of artificial radioactivity in 1934 by F. Joliot and I. Curie [78] and the report, that same year, by E. Fermi of the occurrence of short-lived radioisotopes after irradiating different materials with neutrons [79], opened the door to the production of artificial radioisotopes. On the other hand, during World War II, thanks to the work related with the Manhattan Project, nuclear reactors became important factories for obtaining new radioisotopes with potential use in Medicine.

This was the case of ^{60}Co . The first study about cobalt-induced radioactivity was published in 1935, by J. Rotblat [80]. M.B. Sampson and collaborators observed for the first time a long-lived isotope, ^{60}Co , by "irradiating cobalt-59 with neutrons" and determined a half-life of more than one year (actually, $T_{1/2} = 5.27$ y) [81]. For thermal neutrons coming from the reactor, the cross section of the corresponding reaction is high (around 37 b) and then, it is possible to generate high specific activity sources, of around 1000 Ci, in a nuclear reactor with average fluences of about 10^{13} neutrons / (cm² s). ^{60}Co disintegrates mainly via β^- to an excited state of the stable nucleus ^{60}Ni and emits two γ 's of 1.17 and 1.33 MeV. The possibility to obtain ^{60}Co in a relative easy way, the average energy of the emitted photons, 1.25 MeV, and its high half-life made ^{60}Co an excellent candidate for teletherapy.

One of the first in notice this was L.G. Grimmet a medical physicist with previous experience with radium devices at the Westminster Hospital in London [82]. During World War II he realized the advantages of using ^{60}Co substituting radium in teletherapy [83]. G. Fletcher, head of the Radiology Department of the Cancer Hospital in Houston, knew the work of Grimmet during a stay of nine months along Europe for radiation therapy training, and, in 1949, he lead to the hiring of Grimmet as a physicist at

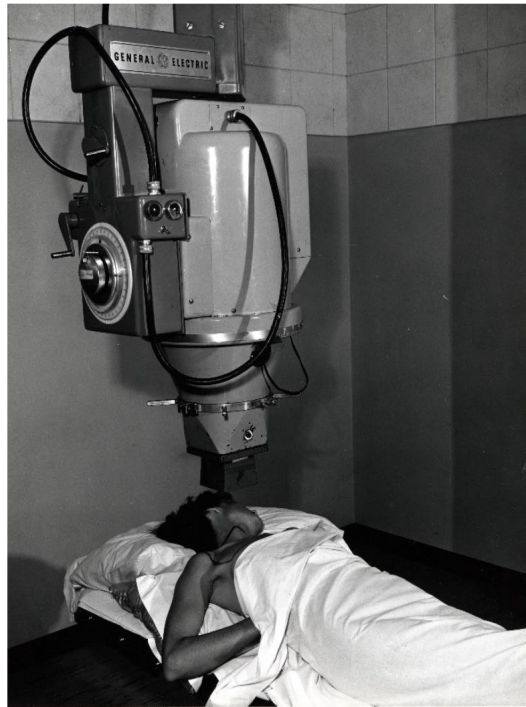


Figure 5. The Grimmert designed cobalt-60 unit marketed by General Electric and located at the MD Anderson Hospital in Houston, Texas. Image courtesy of the University of Texas MD Anderson Cancer Center Historical Resources Center.

Figura 4: *L'apparato di teleterapia al Cobalto progettato da Grimmert. Figura tratta da Ref. [83]*
The cobalt teletherapy device designed by Grimmert. Picture taken from Ref. [83].

come fisico nel Department of Radiation del nuovo M.D. Anderson Hospital in Houston, dove collaborarono al progetto di un'unità per la terapia al cobalto installata lì. Grimmert descrisse in un giornale locale la macchina nel 1950 [75], ma morì nel Maggio 1951, lo sviluppo dell'unità fu ritardato e fu solo il 22 Febbraio 1954 che il primo paziente poté essere trattato. Due anni prima, il 23 Aprile 1952, presso il Los Angeles Tumor Institute, fu trattato con la teleterapia al cobalto il primo paziente statunitense.

Altri ospedali in Canada iniziarono a trattare pazienti di cancro nel 1951 usando il cobalto. Nella Saskatoon Cancer Clinic, in Saskatchewan, fu usata una unità progettata da H.E. Johns e prodotta da Acme, in London, al Victoria Hospital fu utilizzata per irraggiamenti una macchina costruita dalla Eldorado Mining and Refining (così chiamata dopo l'Atomic Energy Canada Ltd) e progettata da D. Green e R. Errington [74, 76].

Tutte queste macchine si basavano fondamentalmente su quattro componenti: la sorgente, un contenitore per la sorgente, la testata di schermo-

the Department of Radiation of the new M.D. Anderson Hospital in Houston, where they participated in the design of a cobalt therapy unit that was installed there. Grimmert reported in a local journal a description of that machine in 1950 [75], but he died in May 1951, the development of the unit was delayed and it was not until 22 February 1954 that the first patient could be treated. Two years earlier, on 23 April 1952, in Los Angeles Tumor Institute, the first patient for U.S.A. had been treated with cobalt teletherapy.

Other hospitals in Canada began to treat cancer patients in 1951 using cobalt. In the Saskatoon Cancer Clinic, in Saskatchewan, a unit designed by H.E. Johns and manufactured by Acme was used, and in London, at the Victoria Hospital, a machine built by Eldorado Mining and Refining (named after Atomic Energy Canada Ltd) and designed by D. Green and R. Errington was employed for irradiations [74, 76].

All these machines basically consisted of four components: the source, a container for the source, the shielding head and rotating mechanism and the collimating cone and applicators. The cobalt

tura dotata di un meccanismo per la sua rotazione e il cono collimatore con l'applicatore. La sorgente di cobalto era montata su un disco rotante con una custodia fatta normalmente di piombo o tungsteno che schermavano completamente il cobalto nella posizione di riposo. Quando l'unità era operativa, la sorgente usciva dalla sua custodia e il fascio di raggi gamma era proiettato attraverso il cono collimatore. Erano usati applicatori di diverse dimensioni alla fine del cono per delimitare correttamente le dimensioni del campo. L'apparato era progettato per distanze di trattamento al massimo di 50 fino a 100 cm.

Altri paesi, come Giappone, Svezia, Danimarca e Unione Sovietica, iniziarono a costruire macchine simili. Da allora, sono state progettate molti tipi di unità di cobalto-60 [84]. Nel 1964, J.R. Cunnigham, C.L. Ash and H.E Johns costruirono la prima macchina con doppia testata [85]. Due anni prima Cunnigham e D.J. Wright progettarono una tecnica di fascio per l'irraggiamento di tutto il corpo [86]. Nel 1965, S. Takahashi, in Giappone, descrisse come usare collimatori multistrato e un'emissione modulata da un'unità di cobalto-60, che può essere considerata come precursore della tecnica nota oggi come radioterapia ad intensità modulata [87].

Riassumendo, in circa 70 anni, circa 70 milioni di pazienti sono stati trattati con la teleterapia al cobalto-60, una tecnica che era più economica e semplice delle altre, ma che aveva diversi svantaggi, ad esempio la necessità di rimpiazzare la sorgente ogni cinque anni, i problemi legati alla sicurezza dovuta all'emissione della radiazione, la dose variabile provocata dal decadimento del radioisotopo, e la possibilità di un uso maligno della sorgente.

Val la pena di notare che le sorgenti di ^{60}Co sono state usate anche in un altro dispositivo clinico per la radioterapia: il Gamma Knife. Negli anni '50 B. Larsson (Università di Uppsala) e L. Leksell (Karolinska Institute, Stoccolma) ebbero l'idea di combinare fasci di protoni con dispositivi stereotassici per trattare piccoli tumori nel cervello [88], ma non concretizzarono l'idea per gli alti costi e la complessità. Tuttavia, nel 1967, progettarono il primo dispositivo Gamma Knife che segnò il punto di partenza di quella tecnica nota come radioterapia stereotassica. Da allora, più di un milione di pazienti hanno bene-

source was mounted on a rotating disk with a housing made usually of lead and tungsten that screened the cobalt completely in the laying position. When the unit was in operation, the source exited from its contained and the gamma ray beam was projected through the collimating cone. Different size applicators were used at the end of the cone to delimit correctly the field size. The equipment was designed for treatment distances from 50 to 100 cm maximum.

Other countries, as Japan, Sweden, Denmark and Soviet Union, began to build similar machines. Since then, many types of cobalt-60 units were designed [84]. In 1964, J.R. Cunnigham, C.L. Ash and H.E Johns built the first double-headed cobalt-60 machine [85]. Two years before, Cunnigham and D.J. Wright had also designed a scanning beam technique for total body irradiation [86]. In 1965, S. Takahashi, in Japan, described how to use multileaf collimators and the modulated delivery on a cobalt-60 unit, in what can be considered a precursor technique to what is known today as the intensity modulated radiation therapy [87].

To summarize, in almost 70 years, around 70 million of patients have been treated with cobalt-60 teletherapy, a technique that was cheaper and simpler than others, but that had several disadvantages, such as the need to replace the source every five years, the problems linked to radiation safety due to the continuous emission of radiation, the variable dose rate provoked by the decay of the radioisotope, and the possibility of a malicious use of the source.

It is also worth noting that ^{60}Co sources have been used in other important clinical device for radiotherapy: the Gamma Knife. In 1950s, B. Larsson (University of Uppsala) and L. Leksell (Karolinska Institute, Stockholm) had the idea to combine proton beams with stereotactic devices to treat small tumors in the brain [88], but they did not materialize their idea because of its high cost and complexity. Nevertheless, in 1967, they designed the first Gamma Knife device, which marked the starting point of the technique known as stereotactic radiosurgery. Since then, more than one million patients, have benefited from

ficiato di questa tecnica che permette di trattare malformazioni arteriovenose, tumori nel cranio, alcuni tumori benigni e maligni di piccole dimensioni con accuratezza sub-millimetrica. Il prototipo originale usava 179 sorgenti di ^{60}Co sistemato in un segmento sferico di $60^\circ \times 160^\circ$. Le seguenti unità, prodotte da Elekta (Stoccolma, Sweden), incorporava 201 sorgenti che producono altrettanti fasci collimati e focalizzati in un singolo punto situato a una distanza dalle sorgenti di 40 cm. L'unità di radiazione Gamma Knife ha uno scudo superiore emisferico e un insieme di elmi collimatori che forniscono fasci circolari con diametro da 4 a 18 mm all'isocentro [83]. I nuovi Gamma Knife hanno settori moventi che contengono sorgenti il cui numero si è ridotto a 192. Il collimatore più grande produce campi con 16 mm di diametro.

Lo sviluppo degli acceleratori lineari per pratiche cliniche

Negli anni '50 del secolo scorso, nello stesso periodo in cui si sviluppavano le unità al cobalto, si proponevano gli acceleratori lineari per pratiche cliniche (LINAC). Come detto sopra, le macchine a raggi X disponibili negli anni '10 del 1900 operavano a bassi voltaggi, sotto i 100 kV, permettendo solo trattamenti di tumori molto superficiali. Non fu prima del 1922 che furono raggiunti i 200 kVp usando tubi di Coolidge e fu necessario aspettare tubi a cascata, nel 1930 per avere raggi-X fino a 750 kVp. Questo segnò la nascita della terapia di raggi X a ortovoltaggio con cui si potevano trattare tumori superficiali. Nonostante ciò, questa tecnica era nota come terapia di profondità, ma era chiaro che ogni progresso avrebbe richiesto macchine che operavano ad energie superiori: per irraggiare tumori profondi nel corpo erano richiesti voltaggi più alti [70, 84].

Il primo passo in questa direzione avvenne nel 1934, quando R. J. Van de Graaff sviluppò al MIT un *generatore elettrostatico*, con un potenziale di 7 MV. Il tubo e il generatore fu installato al Collins P. Huntington Memorial Hospital, in Boston, e il primo paziente fu trattato il primo Marzo [70]. Attorno al 1937, fu installato nel St. Bartholomew's Hospital, a Londra, un'unità a raggi X di 1 MV con due generatori Cockcroft-

this technique, which permits to treat arteriovenous malformations, cranial-based tumors, some benign and small-volume malignant tumors with sub - millimetric accuracy. The original prototype used 179 sources of ^{60}Co arranged over a spherical segment of $60^\circ \times 160^\circ$. The subsequent units, manufactured by Elekta (Stockholm, Sweden), incorporated 201 sources that produced as many collimated beams focused at a single point situated at a source-focus distance of 40 cm. The Gamma Knife radiation unit has an upper hemispherical shield and a set of collimator helmets providing circular beams with diameters from 4 to 18 mm at the isocentre [83]. New Gamma Knife have moving sectors containing the sources that have reduced to 192. The largest collimator produces fields with 16 mm of diameter.

The development of clinical linear accelerators

In the 1950s, at the same time that cobalt units were developed, clinical linear accelerators (LINACs) emerged. As said above, X-ray machines available in the 1910s operated with low voltages, below 100 kV, allowing only the treatment of very superficial tumors. It was not until 1922 that 200 kVp were reached by using the Coolidge tubes and it was necessary to wait the cascade tubes, in the 1930s, to X-rays of up to 750 kVp. This marked the birth of the orthovoltage X - ray therapy, with which shallow tumors could be treated. Even so, this technique was known as deep therapy, but it was clear that any progress would require machines operating at higher energies: to irradiate tumors deeper in the body higher voltages were needed [70, 84].

The first step in this direction occurred in 1934, when R. J. Van de Graaff developed at MIT an *electrostatic generator*, with a potential of 7 MV. The tube and the generator were installed at the Collins P. Huntington Memorial Hospital, in Boston, and the first patient was treated in March 1st [70]. About 1937, in the St. Bartholomew's Hospital, in London, a 1 MV X-ray unit with two Cockcroft-Walton 500 kV genera-

Walton di 500 kV e un tubo a raggi X di 9.25 m [89]. Queste unità incorporavano tecniche di accelerazione innovative e lavoravano con piccole dosi di radiazione e scariche elettriche ad alto voltaggio. Ancora nel 1937 furono sviluppati apparati capaci di controllare la direzione del fascio [90] che, qualche anno dopo, insieme alla progettazione e alla costruzione di cunei e filtri che concentrano il fascio [91, 92], permise la svolta per macchine ad energia maggiore. D'altra parte, durante la Seconda Guerra Mondiale, e alcuni anni prima, la tecnologia della microonde si sviluppò rapidamente, legata soprattutto al radar, e permise la comparsa degli acceleratori lineari [93].

Attorno al 1935 W. W. Hansen stava lavorando presso il Dipartimento di Fisica dell'Università di Stanford ad un progetto per accelerare elettroni ad energie di megavolt all'interno di una cavità di rame riflettendo magneticamente avanti e indietro. Per fare questo, la cavità fu riempita con onde radio di frequenza ultra alta, chiamate microonde. Analizzò matematicamente queste cavità e trovò che potevano essere più efficienti dei circuiti risonanti usati fino ad allora [94]. L'invenzione di Hansen fu chiamata Rhumbatron: in greco *Rumba* significa oscillazione ritmica. Per accelerare elettroni in questa cavità, era necessario fornire un nuovo modo per ottenere potenza a sufficienza: l'invenzione del klystron nel 1937 [95] e il magnetron nel 1939 [96] lo resero possibile.

R. H. Varian collaborò a Stanford con Hansen fino al 1934 quando fondò il suo laboratorio privato di ricerca insieme con il fratello, pilota della Pan American Airways. Erano interessati a trovare un metodo per rilevare aerei nemici e pensarono che il Rhumbatron potesse essere adattato per generare una potenza sufficiente a questo scopo. Per assicurarsi gli strumenti adeguati per raggiungere l'obiettivo, negoziarono con Stanford per essere assunti come ricercatori associati. Come risultato dei loro studi, Varian presentò il principio di modulazione della velocità come strumento per generare potenza a microonde: un primo segnale oscillante in un primo Rhumbatron formava un gruppo di elettroni che passava in un secondo Rhumbatron in cui l'energia cinetica degli elettroni avrebbe prodotto l'alta potenza richiesta [95].

tors and a 9.25 m X-ray tube was installed [89]. This unit incorporated some advances related with acceleration techniques and it worked using small doses of radiation and high voltage electric shocks. Also in 1937, devices able to control the beam direction were developed [90] and together with the design and construction, some years later, of wedge and beam flattening filters [91, 92], allowed the breakthrough for higher energy machines. On the other hand, during World War II and some years before, microwave technology developed rapidly, related mainly with the radar, and allowed the emergence of the linear accelerator [93].

W. W. Hansen, at the Stanford University Physics Department, around 1935, was working in a project to accelerate electrons to megavolts inside a hollow copper cavity by magnetically reflecting the particles back and forth. In order to do that, the cavity was filled with ultra high frequency radio waves, called microwaves. He analyzed mathematically those cavities and found that they could be more efficient than the resonant circuits used at that time [94]. The invention of Hansen was called Rhumbatron: in Greek *Rumba* does mean rhythmic oscillations. In order to accelerate electrons with this cavity, a new way of providing microwaves to obtain enough power was needed: the inventions of the klystron in 1937 [95] and the magnetron in 1939 [96] made it possible.

R.H. Varian had worked in Stanford, in collaboration with Hansen, up to 1934 when he started his own private research laboratory with his brother, pilote for Pan American Airways. They were interested in finding a way to detect enemy aircrafts and they thought that the Rhumbatron could be adapted to generate enough microwave power for that purpose. In order to ensure that they had the right tools to achieve their goals, they negotiated with Stanford to be appointed as research associates. As a result of their investigations, Varian introduced the velocity modulation principle as a tool to generate microwave power: a small oscillating signal in a first Rhumbatron formed bunches of electrons that passed through a second one in which the kinetic energy of the electrons would produce the high power required [95].

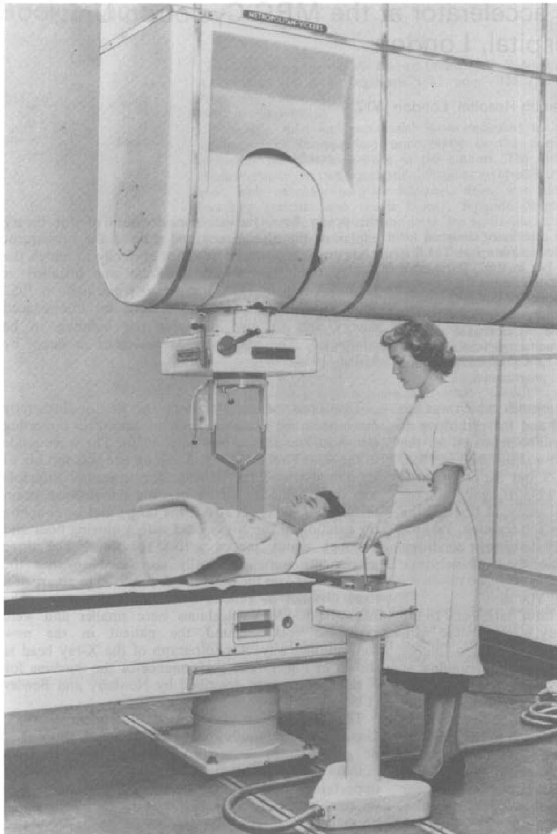


FIG. 1.
A patient being set up for treatment with the X-ray beam in the vertical position. The angulation of the head and the rotations of the floor and couch were controlled from the pedestal.

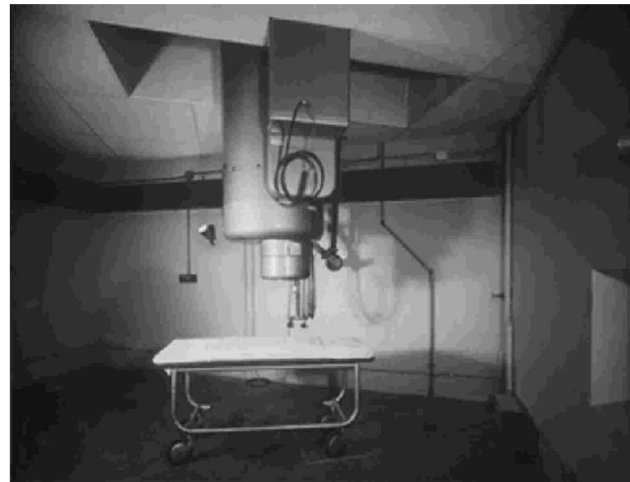


FIG. 3. The first medical linear accelerator at Stanford University (courtesy of R. Hoppe).

Figura 5: Due dei primi LINAC operativi al mondo. Figura prese dalle referenze [97] e [101], rispettivamente.
Two of the first LINACs in operation in the World. Pictures taken from Refs. [97] and [101], respectively.

Dal lato britannico, H.A.H. Boot and J.T. Randall, dell'Università di Birmingham, concepirono il magnetron come apparato differente per generare microonde di potenza. Al contrario del klystron, che è una sorgente di potenza di microonde con un fascio lineare e funziona essenzialmente come un amplificatore a bassa potenza, il magnetron è un auto-oscillatore, che produce oscillazioni in risposta a un input DC. Il magnetron è basato su fasci circolari e utilizza diversi risonatori a cavità, disposti in un cerchio, e un magnete che piega il fascio di elettroni. In questo modo, si formano vari raggi curvi che generano potenza in ogni risonatore. Nel 1939 costruirono il primo tubo magnetron e ottennero più di 0.1 MW per una lunghezza d'onda di 10 cm [96].

Usando questa tecnologia, un team guidato da D.W. Fry e C.W. Miller sviluppò il primo acceleratore lineare per la radioterapia, che operava a 8 MV con una montaggio isocentrico. Fu installato nel 1952 al Hammersmith Hospital, a Lon-

On the British side, H.A.H. Boot and J.T. Randall, at University of Birmingham, conceived the magnetron as a different form of a microwave power generating device. Contrary to the klystron, that is a linear beam microwave power source and works essentially as a low-power amplifier with a low-power, the magnetron is a self-oscillator, producing oscillations in response to a DC input. The magnetron is based on circular beams and uses different cavity resonators, arranged in a circle, and a magnet that bends the electron beams. In that way, various curved spokes are formed, generating power in each resonator. In 1939 they built the first magnetron tube and achieved over 0.1 MW at 10 cm wavelength [96].

Using this technology, a team led by D.W. Fry and C.W. Miller developed the first electron linear accelerator for radiotherapy, operating at 8 MV with an isocentric mounting. It was installed in 1952 at the Hammersmith Hospital, in London.

dra. Il primo paziente fu trattato nel Settembre 1953 e l'ultimo nel Novembre 1969 [97]. La guida d'onda era lunga 3 m e quindi troppo grande per poter essere mossa attorno al paziente. Piegando il fascio di elettroni di 90° prima che colpisse il bersaglio, e accoppiando il movimento della testata con un pavimento semovente e con il lettino per il trattamento che si muoveva sul pavimento, era possibile ottenere il montaggio isocentrico.

Il primo paziente aveva delle crescite nella bocca e nella gola, situate ad una leggera profondità. Trattando queste lesioni, fu possibile osservare gli effetti della radiazione sui tumori e anche analizzare la reazione dei tessuti sani. Nel 1959, C.A.P. Wood pubblicò alcuni risultati riguardanti il trattamento del carcinoma della faringe in 114 pazienti:

" L'assenza di reazioni sulla pelle ad alti voltaggi è un grande contributo alla radioterapia così come la riduzione del rischio di osteonecrosi. Dato il grande *output* i trattamenti sono molto brevi. Un vantaggio definitivo della radiazione con super voltaggio in questi siti è, quindi, che i pazienti possono essere trattati con un livello di *comfort* molto più alto di quello che era possibile in precedenza. " [98].

Spegnendo il magnete deviatore, questo LINAC permetteva di estrarre il fascio di elettroni attraverso una finestra allineata ad una guida d'onda. Nel 1957, il primo paziente fu trattato con una terapia al fascio di elettroni nel Regno Unito. Anche l'uso di questo fascio di elettroni nella ricerca fu molto interessante per l'alto tasso di dose che poteva essere ottenuto. Ad esempio, fu considerato lo studio del fattore di innalzamento dovuto alla presenza di ossigeno [97].

D'altra parte, il lavoro di Hansen and Varian nella metà degli anni '30, permise l'installazione di un acceleratore di 6 MV presso l'ospedale dell'Università di Stanford nel 1956. Alcuni anni prima, nel 1948, H.S. Kaplan arrivò alla Scuola di Medicina dell'Università di Stanford (a quel tempo in San Francisco) per dirigere il Dipartimento di Radiologia. Kaplan sapeva del lavoro sul LINAC all'Università di Stanford, e contattò il Dipartimento di Fisica, in particolare E.L. Ginz-

The first patient was treated in September 1953 and the last one in November 1969 [97]. The wave guide was 3 m long and then, too big to be moved around the patient. By bending the electron beam through 90° before it struck the target and by coupling the rotation of the head with a moving floor and a treatment table which moved across the floor, the isocentric mounting was possible.

The first patient had growths in the mouth and throat, situated at no great depth. Treating these lesions, it was possible to observe the effects of radiation on tumors and also to analyze the reactions in normal tissues. In 1959, C.A.P. Wood published some results concerning the treatment of carcinoma of the pharynx in 114 patients:

"The absence of skin reaction at high voltages is a great contribution to radiotherapy as is also the lessened risk of osteonecrosis. Because of the high output the treatments are very short. A very definite advantage of super-voltage radiation in these sites is, therefore, that patients can be treated with a much greater degree of comfort than was formerly possible" [98].

By switching off the bending magnet, this LINAC permitted to extract the electron beam through a window aligned with the wave guide. In 1957, the first patient was treated with electron beam therapy in UK. The use of this electron beam in research was also very interesting due to the high dose rate that could be obtained. For example, it was considered the study of oxygen-enhancement ratios *in vivo* [97].

On the other hand, the work by Hansen and Varian in the middle 1930s, allowed the installation of a 6 MV accelerator at the Stanford University Hospital in 1956. Some years before, in 1948, H.S. Kaplan came to the Stanford University School of Medicine (at that time in San Francisco) to head the Department of Radiology. Kaplan knew the linac work at Stanford University and contacted the Physics Department, in particular E.L. Ginzton. In 1952 they get grants from

ton. Nel 1952 ottennero un finanziamento da alcune istituzioni, tra queste l'Istituto Nazionale della Salute e la Società Americana del Cancro, per iniziare la costruzione di una macchina che fu installata nel dipartimento di radiologia di Kaplan in San Francisco nel 1954. La collaborazione tra Kaplan and Ginzton rese possibile l'installazione di vari LINAC clinici negli Stati Uniti [99].

Kaplan utilizzò il fascio di raggi X profondamente penetrante prodotto dal LINAC nel suo Dipartimento per trattare un infante affetto da retinoblastoma [100]. Fu il suo primo paziente trattato, nel Gennaio 1956. La retina fu irraggiata senza danneggiare la lente della cornea dell'occhio e lui stette bene 28 anni dopo, con la sua visione intatta. Il fascio di elettroni fu usato direttamente anche per trattare pazienti con lesioni superficiali. A quel tempo, si potevano utilizzare attrezzature per ortovoltaggio (200 kV) relativamente poco costose e facilmente orientabili e i benefici della terapia con super voltaggio era messa un poco in discussione. Kaplan svolse un importante ruolo nel cambiare questa situazione e, più importante, nel comprendere meglio i manifesti vantaggi di questa tecnica [93].

Sin da queste prime applicazioni, tutte derivanti da programmi di ricerca della scienza di base, l'acceleratore lineare di elettroni è stato di gran lunga la macchina per la terapia del cancro maggiormente utilizzata: metà dei pazienti di cancro ricevono radiazioni da LINAC e l'introduzione di tecnologie innovative ha permesso durante questi anni di migliorare la prassi della radioterapia oncologica giorno per giorno [101].

Brachiterapia

Quando i Curie scoprirono il radio e le sue caratteristiche come isotopo radioattivo, il suo uso per il trattamento del cancro e altre malattie fu ampiamente considerato in molti ospedali in tutto il mondo. In quel tempo i trattamenti erano noti come terapia al radio o Curie terapia l'ultimo nome proposto da P. Degrais nel 1913 [102]. Nel 1931, G. Forssell considerò l'uso del prefisso *brachi* (breve in greco) e introdusse il termine brachiradio, che dopo diventò brachiterapia [103].

Gran parte delle applicazioni iniziali erano fat-

some institutions, among them the National Institutes of Health and the American Cancer Society, to start the construction of a machine that was later on installed in Kaplan's radiology department in San Francisco in 1954. The collaboration between Kaplan and Ginzton made possible the installation of various clinical linacs in U.S.A. [99].

Kaplan used the deeply penetrating X-ray beam from the LINAC in his department to treat an infant with retinoblastoma [100]. He was his first treated patient, in January 1956. The retina was irradiated without damaging the lens or cornea of the eye and he was doing well 28 years later, with his vision intact. The electron beam was also used directly to treat patients with superficial lesions. At that time, relatively inexpensive and easily orientable orthovoltage (200 kV) X-ray equipment was in common use for radiotherapy and the benefits of supervoltage radiotherapy was a little bit questioned. Kaplan played an important role changing this situation and, what is more important, understanding better the clear advantages of this technique [93].

Since these early applications, all of which resulted of basic science research programs, the electron linear accelerator has been by far the most widely used machine for cancer therapy: half of all cancer patients receive radiation therapy with LINACs, and the introduction of novel technologies has permitted along these years, day by day, to improve the practice in radiation oncology [101].

Brachytherapy

When the Curies discovered radium and its characteristics as radioactive isotope, its use in the treatment of cancer and other diseases was widely considered in many hospitals around the world. At that time, these kind of treatments were known as radiumtherapy or curietherapy, the latter proposed by P. Degrais in 1913 [102]. In 1931, G. Forssell considered the use of the prefix *brachy* (short, in Greek) and introduced the term brachyradium, which latter became brachytherapy [103].

Most of the initial applications were carried

te nel campo della dermatologia. La brachiterapia di superficie, in cui la sostanza radioattiva era messa in contatto con la regione superficiale da irraggiare, era considerata per trattare molte malattie della pelle (licheni, eczema, psoriasi, nevi, prurito, ecc.) e anche tumori della pelle, con una rapida crescita delle diverse applicazioni in molti paesi. All'inizio scatole di alluminio o buste plastificate erano situate sulla lesione, ma presto furono progettate altri applicatori che permettevano una distribuzione più omogenea della sostanza radioattiva: fogli di metallo sotto forma di dischi o quadrati con superfici variabili erano impregnate da una parte con una vernice che incorporava sale di radio o era prodotta fissandola a una sottile lastra di smalto in cui era incorporata una certa quantità di radio, tra il mg e il cg. L. Wickham introdusse dei filtri di alluminio o piombo per ottenere un'attenuazione della radiazione emessa, permettendo così di trattare lesioni con spessori differenti [104].

Tuttavia, sin dall'inizio si usarono le altre due tecniche di brachiterapia. Nell'Agosto 1903, A.G. Bell, in una lettera, disse al suo medico Z.T. Sowers, che nella sua opinione

"non c'era alcuna ragione per cui un frammento di radio sigillato in un sottile tubo di vetro non potesse essere inserito nel cuore del cancro, quindi agendo direttamente sul materiale malato" [105].

Questa può essere considerata come la prima indicazione della brachiterapia interstiziale, una tecnica dove il radioisotopo è introdotto in semi che sono impiantati nel tumore, o nelle sue dirette vicinanze. Si possono usare implantazioni temporanee o permanenti. Nello stesso anno, Strebel applicò la tecnica per la prima volta [31] e M. Cleaves menzionava il trattamento di un tumore cervicale in cui era stato usato un tubo al radio [106]. Questo fu la prima applicazione di brachiterapia endocavitaria o intracavitaria, una tecnica in cui semi, o tubi, contenenti il radioisotopo sono posizionati vicino al tumore sfruttando le cavità naturali del corpo.

È da notare che Cleaves è considerata la persona che introdusse la brachiterapia in ginecologia,

out in the field of the dermatology. Surface brachytherapy, in which the radioactive substance was put in contact with the superficial region to be irradiated, was considered to treat many skin diseases (lichen, eczema, psoriasis, nevi, pruritus, etc.) and also skin cancers, with a quick increase of the different applications in many countries. At the beginning, aluminum boxes or rubber bags containing radium powder were situated on the lesion, but other applicators permitting a more homogeneous distribution of the radioactive substance were soon designed: metallic sheets, in the form of disks or squares, of variable surface, were impregnated on one side with a varnish incorporating a radium salt or were fabricated by fixing to them a thin slab of enamel in which a certain amount of radium, between mg and cg, was embedded. L. Wickham added some filters of Al or Pb to produce a variable hardening of the radiation emitted, thus allowing to treat lesions with different thicknesses [104].

However, the other two brachytherapy techniques were also used from very early on. In August 1903, A.G. Bell told his physician, Z.T. Sowers, in a letter that, in his opinion, there was

"no reason why a tiny fragment of Radium sealed up in a fine glass tube should not be inserted into the very heart of the cancer, thus acting directly upon the diseased material" [105].

This can be considered as the first indication for the interstitial brachytherapy, a technique where the radioisotope is introduced into seeds that are implanted into or near the tumor to be treated. Both, permanent or temporary implants may be used. That same year, Strebel applied the technique for the first time [31] and M. Cleaves reported the treatment of a cervix tumor using a radium tube [106]. This was the first application of the endocavitary (or intracavitary) brachytherapy, a technique in which seeds or tubes containing the radioisotope are placed near the tumor, taking advantage of natural cavities of the body.

It is worth noting that Cleaves is considered to be the person who introduced the brachyther-

uno dei campi in cui la radioterapia ha raggiunto i maggiori successi sin dalle sue prime applicazioni. Nel 1902 lei pubblicò un articolo in cui descriveva tubi a raggi X progettati per la terapia intracavitaria della cervice e altre malattie ginecologiche, e dell'utero [107] e, nel 1904, un suo libro apparve in cui lei discuteva delle capacità fisiologiche e terapeutiche delle radiazioni solari, ultraviolette e gamma [108].

Un altro importante medico in questa storia fu H. Dominici, che progettò tubi e applicatori per applicazioni endocavitari e interstiziali. Il suo approccio consisteva nel costruire tubi con pareti in oro o argento per aumentare il filtraggio quindi producendo una radiazione altamente penetrante [109]. I tubi di Dominici diventarono uno *standard* in Francia [110] e in altri paesi [111] e furono riportati buoni risultati in molti casi, ad esempio da H. Chéron e L. Bouchacourt che tratarono più di 100 pazienti con tumori all'utero [112].

A quel tempo, lo studio delle applicazioni della radiazione era molto attiva, investigando varie possibilità. Come curiosità, vale la pena menzionare che Dominici e i suoi collaboratori studiarono cosa succedeva ad un cavallo dopo una iniezione intravenosa di sali di radio, analizzando in particolare il tempo richiesto per la totale eliminazione della radiazione e soppesando le possibilità terapeutiche di questa procedura [113].

Negli Stati Uniti, R. Abbe fu uno dei medici più attivi nella terapia del radio. Trattò differenti tipi di tumori con successo [114] e condusse vari studi radiobiologici di grande impatto [115]. Molti altri sviluppi avvennero in altri paesi e un resoconto può essere trovato in [102]. Nel 1915 la terapia era già diventata una tecnica matura.

La Prima Guerra Mondiale portò una pausa ma non impedì all'attività di arrivare alle sue conclusioni. Lo sviluppo continuò a crescere nonostante le difficoltà associate alla produzione del radio che, come abbiamo visto sopra, era la maggiore difficoltà anche nella teleterapia. Questo svantaggio fu in parte risolto usando radon al posto di radio, anche se il fatto che questo sia un gas complicava alcune delle tecniche, e anche il *mesothorium* un nome comune per i vari isotopi

in ginecologia, one of the fields in which radiotherapy has achieved the greatest successes since its first applications. In 1902 she published a paper in which X-ray tubes designed to permit their adaptation for intracavitary therapy of cervix, uterus and other gynecological diseases were described [107] and, in 1904, a book by her appeared in which she discussed about the physiologic and therapeutic capabilities of solar, ultraviolet and gamma radiation [108].

Other relevant physician in this story was H. Dominici, who designed tubes and applicators for endocavitary and interstitial applications. His approach was to build his tubes with gold or silver walls in order to increase the filtration, thus conforming a highly penetrating radiation [109]. Dominici's tubes became a standard in France [110] as well as in other countries [111] and good results were reported in many cases as, for example, by H. Chéron and L. Bouchacourt who treated more than 100 patients with cancers of uterus [112].

At that time, the investigation of the applications of the radiation was very active, looking at many different possibilities. Just as a curiosity, it is worth mentioning that Dominici and his collaborators studied what happened when a horse was given an intravenous injection of a radium salt, analyzing in particular the time required for complete elimination of the radiation and pondering the therapeutic possibilities of this procedure [113].

In U.S.A., R. Abbe was one of the most active physicians in radium therapy. He treated different tumors with some success [114] and carried out various radiobiological investigations of great impact [115]. Many other developments took place in different countries and a good account of the main events can be found in [102]. By 1915, therapy had become a mature technique.

World War I led to a standstill but did not prevent activity from picking up again at its conclusion. Its development continued growing despite the difficulties associated with radium production which, as we have seen above, was a major handicap also in teletherapy. This drawback was in part solved by using radon instead of radium, though the fact that this is a gas complicated some of the techniques, and also *mesothorium*, a name common to various isotopes in

della catena del torio [102]. Per avere un'idea di questa attività, nel 1933 la maggioranza degli ospedali negli Stati Uniti trattavano pazienti con brachiterapia [116]. In Francia, Regaud era molto attivo con diverse strategie per un certo numero di malattie [110, 117]. Anche in Austria, Inghilterra e Germania si perseguivano studi clinici [102].

Dopo la Seconda Guerra Mondiale, le applicazioni della brachiterapia declinarono. I medici diventarono sempre più coscienti dei pericoli associati a queste pratiche nel modo in cui erano usate, applicando le sorgenti radioattive a mano con alti livelli di esposizione personale. Gli effetti collaterali furono immediatamente identificati e la popolarità della brachiterapia si ridusse fino a quando diventò una tecnica di nicchia. Lo straordinario sviluppo della teleterapia presentato sopra fu essenziale in questo declino.

Questo importante inconveniente fu risolto con l' **afterloading**. È una tecnica in cui applicatori inerti sono inseriti nella posizione richiesta e i semi o aghi sono caricati successivamente. Questo permette una migliore pianificazione, evitando interventi affrettati, fatto di essenziale per l'allenamento dei nuovi praticanti, e riducendo al minimo l'irraggiamento a tutto il personale coinvolto nella procedura terapeutica. È interessante notare che la prima di queste applicazioni avvenne molto presto. Ad esempio, nel 1903, Strebel introdusse sorgenti di radio in punte di trapano inserite in precedenza [31]. Nel 1904, Wickham e Degrais fecero implantazioni intratumorali usando penne d'oca [34]. Nel 1906, anche Abbe utilizzò tecniche primitive di afterloading in alcuni trattamenti [114].

Tuttavia, in questi casi, l'idea era più quella di semplificare la procedura o di evitare la rottura dell'applicatore che quella di ridurre l'irraggiamento alle persone. Non fu che negli anni '50 che la sicurezza delle radiazioni fu considerata seriamente nella brachiterapia. Nel 1953, A. Henschke e i suoi collaboratori usarono una carica di semi di ^{198}Au in fili di acciaio inossidabile che erano stati implantati in precedenza [118]. Apparentemente, un chirurgo che aveva iniziato una operazione per rimuovere un tumore al collo non riuscì a completare la resezione del tessuto tumorale. Henschke indicò al chirurgo di implantare i

the radioactive chain of the thorium [102]. Just to give an idea of this activity, by 1933 most of the hospitals in U.S.A. treated patients with brachytherapy [116]. In France, Regaud was very active with different strategies for a number of diseases [110, 117]. Also in Austria, England and Germany clinical studies were followed [102].

After World War II, however, brachytherapy applications declined. Physicians became more and more aware of the dangers associated with practicing this technique in the way they carried it out, applying the radioactive sources by hand and with a high level of personal exposure. Side effects were observed almost immediately and the popularity of brachytherapy reduced until it became a virtually residual technique. The extraordinary development of teletherapy, discussed above, also played a key role in this trend.

This important drawback was solved by means of the **afterloading**. This is a technique in which inert applicators are previously inserted in the required positions and the radioactive seeds or needles are after loaded into them. This allowed for better planning, avoiding rushed interventions, something fundamental for the training of new practitioners, and reducing to a minimum the irradiation of all personnel involved in the therapeutic procedure. Interestingly, the first such applications occurred very early on. For example, in 1903, Strebel introduced radium sources in trepan needles previously inserted [31]. In 1904, Wickham and Degrais carried out intratumoral implantations by using goose quills [34]. And in 1906, Abbe also used a primitive manual afterloading technique in some treatments [114].

However, in these cases the idea was more to facilitate the procedure or to avoid breakage of the applicators than to reduce personal irradiation. It was not until the 1950s that radiation safety was taken seriously in brachytherapy. In 1953, A. Henschke and collaborators used afterloaded ^{198}Au seeds into stainless steel wires that had been previously implanted [118]. Apparently, a surgeon who had begun an operation to remove a neck cancer was unable to complete the resection of the tumor tissue. Henschke indicated the surgeon to implant the wires in the diseased areas and to keep one of their ends outside

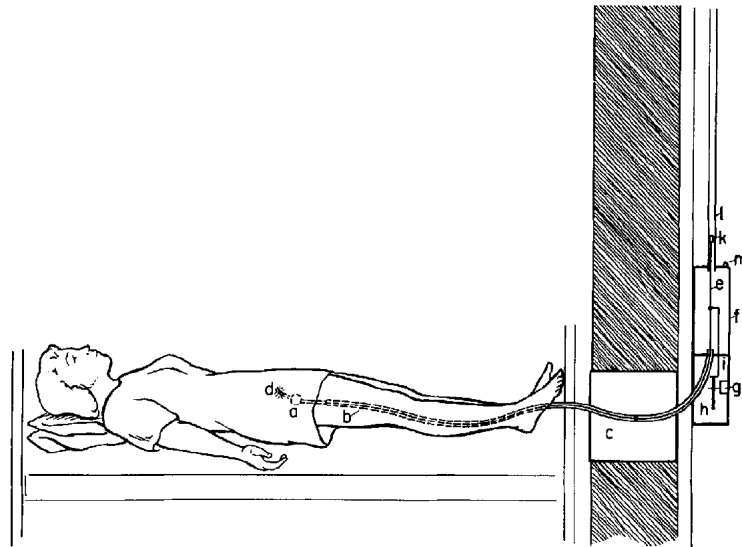


Fig. 1. Remote afterloader with cycling sources. *a*, uterine applicator; *b*, plastic tubes; *c*, lead safe; *d*, "cycling" radioisotope sources; *e*, pushwires; *f*, control box; *g*, motor; *h*, cams; *i*, levers; *k*, mechanical source position indicator; *l*, transparent tube; *m*, treatment indicator light.

Figura 6: Schema del sistema di afterloading usato da Henschke, Hilaris and Mahan. Figura presa dalla Ref. [123]
 Scheme of the afterloading system employed by Henschke, Hilaris and Mahan. Picture taken from Ref. [123].

fili nelle aree malate e di mantenere uno dei loro capi fuori dalla ferita suturata. In seguito, furono inseriti nei fili dei nastri contenenti l'isotopo [119]. Molto presto, al posto dei fili furono utilizzati tubi di nylon che permettevano percorsi flessibili, e furono considerati anche altri isotopi come ^{192}Ir or ^{60}Co [120, 121].

L'ampia applicazione della tecnica di afterloading fu perfettamente implementata dall'uso di questi due radionuclidi, che erano meno cari del radio e del radon. Le possibilità aperte erano estremamente attraenti perché questi nuclidi hanno maggiori attività specifiche, mentre gli spettri dei loro raggi gamma mostravano energie inferiori, quindi con maggiore sicurezza per il paziente e per il personale. L'avvento dei reattori e dei ciclotroni, menzionato sopra, diede un'accelerazione alla produzione sistematica di questi nuovi isotopi, portando un *revival* della brachiterapia. Ma la svolta definitiva per questo tipo di trattamento arrivò con la tecnica di afterloading remoto, in cui la procedura fu controllata da una distanza abbastanza grande da eliminare gli effetti della radiazione sui medici e il personale coinvolto nel trattamento del paziente. La prima applicazione con questa nuova procedura fu effettuata nel 1962 al Radiumhemmet, in Stoccolma [122], e presto furono usati semi di

the sutured wound. Afterwards, ribbons containing the isotope were inserted into the wires [119]. Nylon tubes that permitted flexible paths, more appropriate in some situations, were soon used instead of the wires and the other isotopes such as ^{192}Ir or ^{60}Co were also considered [120, 121].

Wide application of afterloading technique was perfectly complemented by the use of these new radionuclides, which were cheaper than radium and radon. The possibilities they opened were extremely appealing because they had higher specific activities, while their gamma-ray spectra showed lower energies, thus implying a better patient and personnel safety. The advent of experimental reactors and cyclotrons, above mentioned, gave a boost to the systematic production of these new isotopes, leading to the revival of brachytherapy. But the definitive breakthrough for this type of treatment came with the remote afterloading technique, in which the procedure was controlled from a distance large enough to almost completely eliminate the effects of radiation on the physicians and staff involved in patient treatments. The first applications with this new procedure were carried out in 1962 at the Radiumhemmet, in Stockholm [122], and soon seeds of ^{137}Cs , ^{192}Ir and ^{60}Co were used.

^{137}Cs , ^{192}Ir e ^{60}Co .

Nel 1964, Henschke e suoi collaboratori usarono un singolo seme con alta attività, situato in diverse posizioni per riprodurre un trattamento multi-seme [123, 124]. Portarono avanti applicazioni a breve termine con notevoli vantaggi:

"Poiché l'esposizione della radiazione non è più un problema è possibile usare per poche ore delle sorgenti molto forti per fare dei trattamenti intracavitari, che fin ad ora duravano giorni. Questo non solo aumenta il *comfort* del paziente ma potrebbe rendere possibile trattare molti di loro come non ospedalizzati. ... Sulla base della nostra esperienza limitata con questi brevi tempi di trattamento negli ultimi tre anni, noi pensiamo che potrebbero essere usati con impunità se la dose totale è divisa in più frazioni." [123].

La brachiterapia con alti tassi di dose frazionata non fu completamente accettata con la stessa confidenza dagli altri medici e furono sviluppati molti studi per verificare diversi aspetti rilevanti. Tra questi devono essere menzionati i lavori fatti dai terapisti della brachiterapia al London Charing Cross Hospital usando il cosiddetto Cathetron, un dispositivo per afterloading remoto con sorgenti di alti tassi di dosi di ^{60}Co , che ha reso possibile ridurre il tempo richiesto per irraggiamento di un fattore 100 rispetto alle procedure che usano vecchie sorgenti di radio, con risultati molto migliori in termini di risposta dei pazienti e complicazioni [125, 126, 127, 128].

La brachiterapia riuscì finalmente a decollare e svilupparsi significativamente fino ad oggi [129].

Dove siamo?

Come descritto nelle sezioni precedenti, l'evoluzione della radioterapia nelle sue differenti possibilità è stata enorme nei suoi circa 130 anni di esistenza. Alcuni autori, ad esempio Mould [130], pensano che il periodo 1900-1940 contenga i maggiori cambiamenti e progressi della storia della radioterapia. Tuttavia non possiamo dimenticare

In 1964, Henschke and collaborators used a single high-activity seed, situated at different positions to reproduce a multi-seed treatment [123, 124]. They also carried out short-time applications with notable advantages:

"Since radiation exposure is no longer a problem, it is possible to use very strong sources and to give intracavitary treatments, which up till now often took days, in a matter of hours. This would not only greatly add to the patient's comfort but would also make it possible to treat many of them as out-patients. ... On the basis of our limited experience with such short treatment times in the last three years, we feel that they may be used with impunity if the total dose is divided into more fractions." [123].

Fractionated high-dose rate brachytherapy was not fully accepted with the same confidence by other physicians and many studies were developed to check the different relevant aspects. Among them it is worth mentioning the works developed by the brachytherapists at the London Charing Cross Hospital using the so-called Cathetron, a device for high-dose rate, remote afterloading of ^{60}Co sources, which made it possible to reduce the time required for irradiation by a factor 100 with respect to the procedures that used old radium sources, with much better results in terms of patient response and complications [125, 126, 127, 128].

Brachytherapy was finally able to take off and develop significantly until today [129].

Where do we are?

As described in the previous sections, the evolution of radiotherapy in its different possibilities has been extraordinary in its barely 130 years of existence. Some authors think (see, for example, the work of Mould [130]) that the period 1900-1940 involved the greatest changes and advances in the history of radiotherapy. However, one can-

gli sviluppi fatti da quella data in poi. Alcuni di questi sono stati già menzionati: trattamenti con fasci con energie del MeV, come quelli prodotti dai LINAC moderni, che hanno aperto la possibilità dell'uso combinato di fotoni ed elettroni, e l'uso di differenti radioisotopi nei nuovi, e migliori, sistemi di afterloading remoto.

Altri progressi che ora sono di *routine* meritano di essere, alla fine, messi in evidenza dato il loro impatto nel migliorare i risultati della radioterapia. Tra questi menzioniamo la pianificazione computerizzata del trattamento, una procedura in cui aree come, *imaging*, informatica, ingegneria fisica e medicina cooperano. Si simulano le forme del fascio e l'anatomia del paziente è modellata in 3D per calcolare la distribuzione della dose nel bersaglio tumorale e nei tessuti attorno, adattando l'irraggiamento alle richieste imposte dai medici per massimizzare il controllo del tumore, cercando di ridurre il più possibile le complicazioni ai tessuti sani. A questo scopo, è stato fornito un grande vantaggio dalla cosiddetta radioterapia conforme, in cui i campi di irraggiamento possono essere adattati alle forme del tumore con l'aiuto di diversi sistemi di collimatori, come ganasce *standard*, blocchi di piombo adattati, collimatori multistrato, ecc. Tecniche di *imaging*, come la tomografia computerizzata di singolo fotone, rivestono un ruolo cruciale in queste procedure e la crescita delle capacità di calcolo ha permesso lo sviluppo di nuove procedure come la radioterapia con intensità modulata, in cui il profilo e la forma dei campi di radiazione sono dinamicamente controllati durante l'irraggiamento, o la radioterapia ad immagine controllata in cui l'informazione fornita dagli apparati di *portal imaging* (normalmente posizionati dietro il paziente, sotto il lettino), migliorata nelle nuove versioni digitali, è usata per calibrare finemente il trattamento durante l'applicazione. In ultimo, l'avvento di nuove tecniche per il trattamento delle immagini, insieme con buone modellizzazioni del movimento degli organi, ha permesso di sviluppare nuove tecniche, ad esempio la radioterapia confinata, in cui è minimizzato l'impatto dei movimenti fisiologici del paziente (il respiro è il più ovvio) nei trattamenti [101]. In aggiunta, i moderni sistemi di pianificazione del trattamento incorporano si-

not forget the developments made from that date onwards. Some of them have been mentioned above: treatments with beams with an energy of MeV, as those produced in the modern clinical LINACs, which have opened the possibility of the combined use of photons and electrons, and the use of different radioisotopes in improved remote afterloading systems.

Other advances that are now commonplace deserve to be, at the very least, highlighted, given their impact on improving the results of radiotherapy. Among them we mention here the computerized treatment planning, a procedure in which areas such of imaging, computer science, engineering, physics and medicine cooperate. Beam shapes are simulated and the patient anatomy is modeled in 3D in order to generate the dose distributions in the tumor targets and surrounding tissues, fitting the actual irradiation to the requirements imposed by the physicians in order to maximize tumor control, trying to reduce normal tissue complications at maximum. In this task, a great advantage has been provided by the so-called conformal radiotherapy, in which the irradiation fields can be fitted to the tumor shapes with the help of different collimator systems, such as standard jaws, customized lead blocks, multileaf collimators, etc. Imaging techniques, as single-photon computer tomography, play a crucial role in these procedures and the increasing in the computer capabilities has permitted the development of new procedures such as the intensity modulated radiotherapy, in which the shape and profile of the radiation fields are controlled dynamically during the irradiation, or the image guided radiotherapy, in which the information provided by the *portal imaging* devices (usually situated behind the patient, below the bed), improved in their new digital versions, is employed to fine-tune treatment on the fly. Finally, the advent of new techniques for rapid image handling, together with good models of organ movement, has permitted to develop new techniques, such as, e. g. gated radiotherapy, in which the impact of the physiological patient movements (breathing is the obvious one) in the accuracy of the delivered treatments is minimized [101]. In addition, modern treatment planning systems incorporate Monte Carlo simulation of the radiation transport and particle

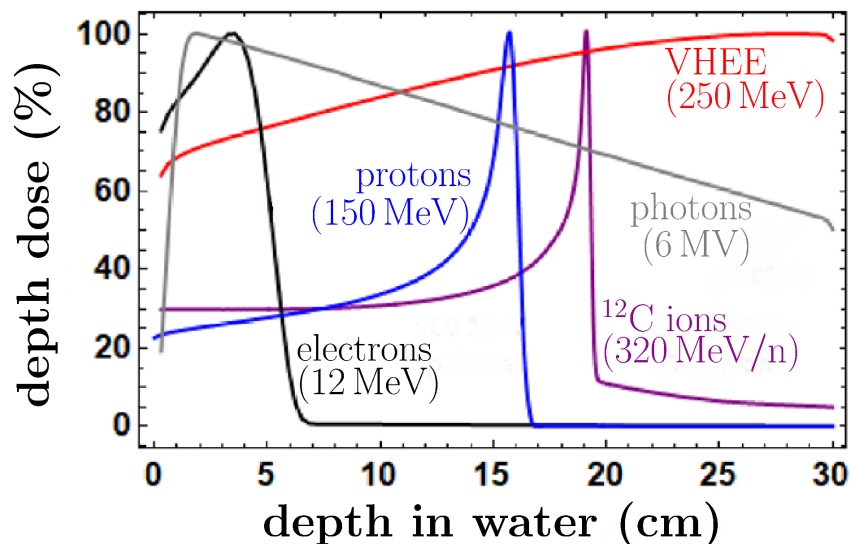


Figura 7: Profili della profondità della dose per diversi tipi di fascio. Si possono osservare le caratteristiche del picco di Bragg nel caso dei fasci di protoni o di ioni. VHEE significa elettroni di altissima energia. Adattato dalla Ref. [137].

Depth dose profiles for various beam types. It can be observed the characteristic Bragg peak occurring in the case of proton and ion beams. VHEE stands for very high energy electrons. Adapted from Ref. [137].

mulazioni Monte Carlo del trasporto della radiazione e dell'interazione delle particelle con la materia, aumentando notevolmente l'accuratezza del loro risultato [131].

Nella radioterapia esterna, il principale progresso è legato agli acceleratori clinici di protoni. In anni recenti il loro uso si è diffuso nel mondo e oggi ci sono 98 centri già operativi e più di 60 in costruzione o pianificati. Fino al 2020, circa 250 mila pazienti sono stati trattati con protoni. La caratteristica attraente dei fasci di protoni è che il profilo della profondità della dose, è dominato dal picco di Bragg, indica che la maggior parte della dose è rilasciata ad una profondità ben definita, mentre la dose rilasciata prima di questa profondità è molto bassa e dopo è trascurabile, in contrasto con i fasci convenzionali di elettroni e fotoni. Questa è una caratteristica condivisa con tutte le particelle cariche più pesanti e sono stati sviluppati acceleratori clinici con ioni di carbonio. I 12 centri operativi hanno trattato circa 50 mila pazienti fino ad ora [132] (si veda l'articolo di M. Dosanjh, M. Necchi, A. Degiovanni, E. Benedetto in questo numero **Ithaca**).

La radioterapia FLASH è una procedura in cui la radiazione è impartita ai pazienti in una singola frazione con un altissimo tasso di dose, normalmente maggiore di 40 Gy/s. I trattamenti sono quindi 400 volte più veloci di quelli della

interazione with matter, notably increasing the accuracy of their results [131].

In external radiotherapy, the main advantage is linked to proton clinical accelerators. In recent years their use has spread all around the world and today there are already 98 installations in operation and 60 more under construction or in project. Until 2020, around 250000 patients have been treated with protons. The appealing feature of the proton beams is that their depth dose profile, dominated by the Bragg peak, indicates that most of the dose is absorbed at a fairly well-defined depth, while the absorbed dose before this depth is very low and after is negligible, in contrast to conventional electron and photon clinical beams. This is a characteristic shared by any heavy charged particle and also C-ion clinical accelerators have been developed. The 12 operating facilities have treated almost 50000 patients until now [132].

FLASH radiotherapy is a procedure in which radiation is imparted to patients in a single fraction with an ultra-high dose-rate, usually larger than 40 Gy/s. The treatments are therefore about 400 times faster than those of conventional ra-

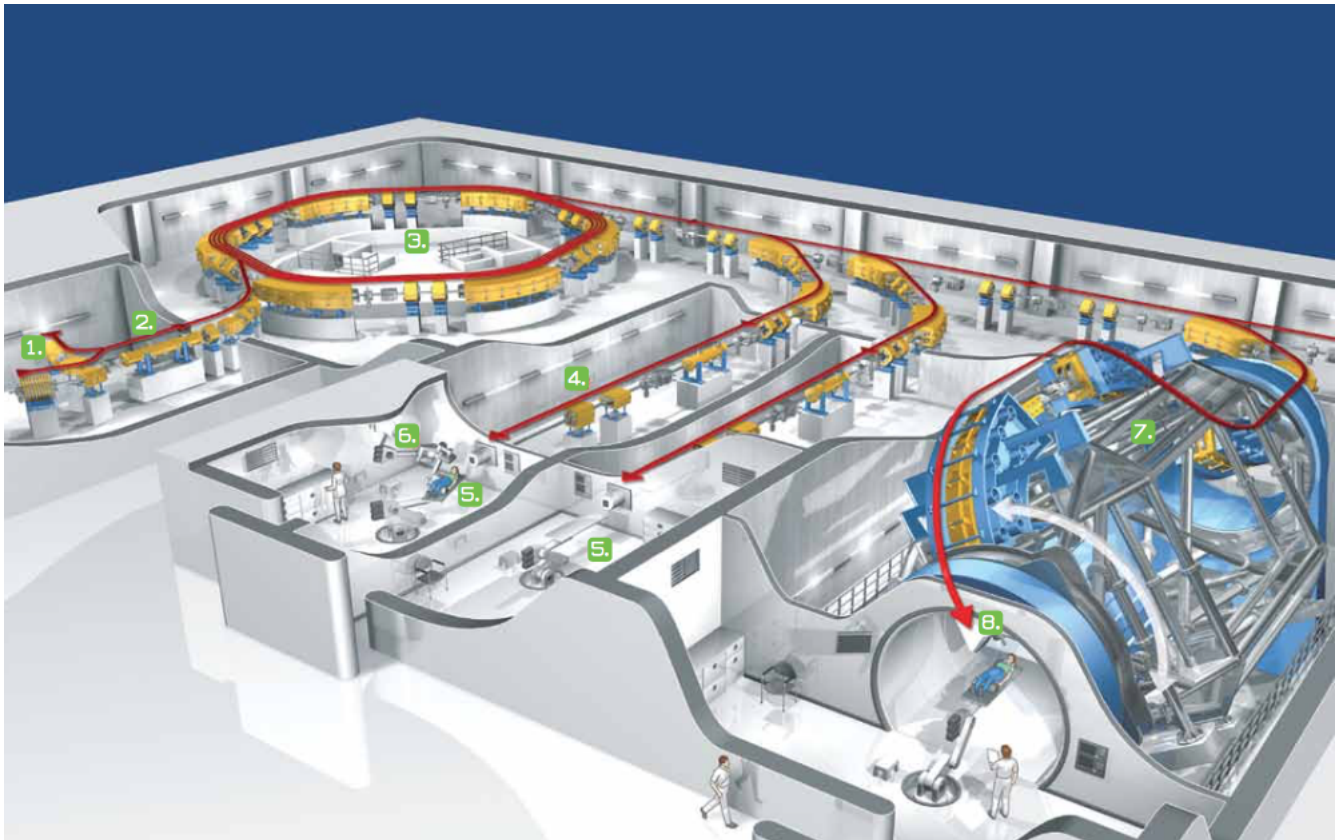


Figura 8: Struttura del complesso di terapia ionica di Heidelberg (HIT). 1-Sorgente d ioni. 2- Acceleratore a due stadi. 3-Sincrotrone. 4-Linee verso le stanze per il trattamento. 6-Controllo della posizione del paziente. 7-Gantry. 8-Stanza del Gantry per il trattamento. Figura tratta da <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de>. Layout of the Heidelberg Ion Therapy (HIT) facility. 1-Ion sources. 2-Two-stage linear accelerator. 3-Synchrotron. 4-Lines towards treatment room. 5-Treatment rooms with fixed incidence. 6- Patient position control. 7-Gantry. 8-Gantry treatment room. Picture taken from <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de>.

normale radioterapia. Per avere un'idea, il primo trattamento FLASH registrato fatto su un paziente, affetto da un linfoma cutaneo, prese solo 90 ms. Nonostante questo, ci fu un effetto antitumorale rapido e duraturo e, in aggiunta, solo minori effetti collaterali (epitelite ed edema) apparirono nei tessuti soffici attorno al tumore [133]. La possibilità di usare questa tecnica fu suggerita per primi nel 1959 da D.L. Dewey e J.W. Boag che irraggiarono una coltura di batteri [134], e nel 1967 da C.D. Town, che studiò la sopravvivenza di cellule di mammiferi soggette a questa alte dosi [135]. Dal 2014 l'interesse per la radioterapia FLASH è aumentato notevolmente e sono state portate avanti applicazioni che usano raggi X ed elettroni ad alta energia (sopra i 200 MeV) [137]. Sembra che FLASH sia una delle principali tecniche del futuro (si veda l'articolo di M. G. Bisogni e F. Di Martino in questo numero **Ithaca**).

dioterapy. To give an idea, the first reported FLASH treatment of a patient, affected by cutaneous lymphoma, took just 90 ms. Despite this, there was a rapid and long-lasting antitumor effect and, in addition, only minor side effects (epithelitis and edema) occurred in the soft tissues surrounding the tumor [133]. The possibilities of this technique were first suggested in 1959 by D.L. Dewey and J.W. Boag, who irradiated a bacteria culture [134], and in 1967 by C.D. Town, who studied the survival of mammalian cells subjected to these high dose rates [135]. Since 2014 the interest in the FLASH radiotherapy has increased markedly and applications using X-rays, electrons and protons have been carried out [136]. Particularly interesting are also the therapies with very high energy electrons (above 200 MeV) [137]. FLASH appears to be one of the main techniques in the future.

I meccanismi biologici capaci di spiegare il comportamento osservato nei trattamenti FLASH sono molto complicati e sembra siano legati al consumo di ossigeno nelle cellule [134, 136]. Ad ogni modo, questo è un altro esempio di come, nella radioterapia, sia necessaria la cooperazione con una disciplina fondamentale, la radiobiologia, la cui importanza, come discusso sopra, era già stata evidenziata nei primi anni del 1900. In questo senso è importante notare il ruolo rilevante della radiobiologia nell'implementazione di nuove strategie basate sulla modifica degli schemi usuali. Una di queste strategie è l'iperfrazionamento, in cui la dose per frazione è ridotta di circa il 40%, la dose totale aumentata di circa il 10-15% e il trattamento globale è mantenuto in 6-7 settimane, quindi imponendo un trattamento di due o più frazioni per giorno, separate dal tempo necessario perché le cellule dei tessuti sani si rigenerino. Ci sono buone ragioni per aspettarsi un guadagno nel controllo del tumore utilizzando questo schema che iniziò ad essere utilizzato negli anni '70 [138, 139]. Da quella data si è considerata nella pratica clinica il cosiddetto frazionamento accelerato. In questa strategia, la durata del trattamento è ridotta ripetendo due irraggiamenti in certi giorni, o irraggiando più giorni alla settimana (ad esempio anche il sabato). In questo modo i tumori con crescita rapida sono trattati meglio [139, 140].

Il frazionamento può essere considerato non solo in modalità temporali del trattamento ma anche nelle caratteristiche spaziali dei fasci usati. La terapia con radiazione spazialmente frazionata non è del tutto nuova. Introdotta nel 1909 da H. Kohler [141], ricevette un'accelerazione negli anni '30 con lo sviluppo della tecnica GRID, in cui il fascio passa attraverso un collimatore che consiste di diversi fori perforati in un blocco di metallo (ad esempio piombo di circa 10 cm di spessore), risultando in un insieme di fasci fini che permettono un irraggiamento eterogeneo con alte dosi del tumore riducendo gli effetti sui tessuti attorno [142]. L'ottimizzazione della geometria del GRID è cruciale per ottenere buoni risultati terapeutici. Simulazioni Monte Carlo hanno stabilito che il diametro ottimale dei fori è circa 1 cm e che questi devono essere spazati per circa 2 cm [143]. Ulteriori sviluppi di questa procedura hanno portato ad una grande riduzione

Biological mechanisms able to explain the behavior observed in FLASH treatments are very complex and seem to be linked to local consumption of oxygen [134, 136]. In any case, this is another example of how necessary is the cooperation in radiotherapy of a fundamental discipline, the radiobiology, whose relevance in the early 1900s has already been discussed above. In this sense it is important noting the relevant role of radiobiology in the implementation of new treatment strategies based on the alteration of the usual schemes. One of these strategies is hyperfractionation, in which the dose per fraction is reduced by about 40%, the total dose is increased by 10-15% and the overall treatment time is maintained in 6-7 weeks, thus imposing two or more fractions per day, separated the time required to achieve the repair of normal tissue cells. There are good reasons to expect a gain in the tumor control by using such a scheme that began to be employed in the 1970s [138, 139]. Since the same date, the so-called accelerated fractionation has also been considered in clinical practice. In this strategy, the duration of treatment is reduced by repeating two irradiations on certain days or by irradiating more days per week (e.g., including Saturdays). In this way rapid growing tumors can be better treated [139, 140].

Fractionation can be taken into account not only in the temporal features of the treatments but also in the spatial characteristics of the beams used. The spatially fractionated radiation therapy is, however, not new. Introduced in 1909 by H. Kohler [141], it was common in the 1930s and got a big boost with the development of the GRID technique, in which the beam passes through a collimator consisting of several holes drilled in a metal block (e.g., of lead, about 10 cm thick), resulting in a set of narrow pencil beams that permit a high dose heterogeneous irradiation of the tumor, reducing the effects on the surrounding normal tissues [142]. GRID geometry optimization is crucial to obtain good therapeutic results. Monte Carlo simulations has permitted to establish that optimal hole diameters should be around 1 cm and the holes should be spaced about 2 cm apart [143]. Further development of this procedure has led to a large

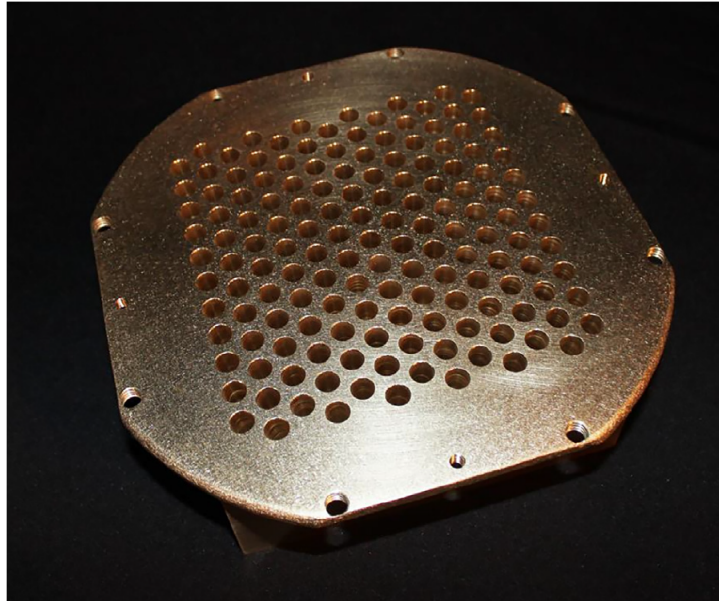


Fig. 1. Clinical GRID block commercially available from decimal, LLC, photo provided by decimal, LLC.

Figura 9: *Un tipico collimatore GRID. Figura tratta dalla Ref.[142].
A typical GRID collimator. Picture taken from Ref. [142].*

delle dimensioni dei fori facendo nascere tecniche radioterapiche di mini e micro fasci. Questi ultimi implicano fasci di raggi X con energie tipiche fino a 600 keV di alcune decine di micron, distanziati poche centinaia di micron e sistemati in una matrice di collimazione. Grazie alla ridotta divergenza del fascio ottenuta in questo caso, si possono erogare alte dosi terapeutiche in volumi microscopici del tumore bersagliato con grandi tassi di dose, salvaguardando i tessuti sani. Uno dei primi centri in cui questa tecnica è stata messa in pratica è la European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble [144]. Nel caso della tecnica dei mini fasci, l'ampiezza del fascio è dell'ordine di diverse centinaia di micron e i picchi del fascio sono separati da una distanza doppia rispetto a questa ampiezza. Inizialmente furono usati intensi fasci di raggi X (normalmente prodotti da un sincrotrone) ma si è esplorata anche l'applicazione con irraggiatori convenzionali di raggi X o LINAC [145]. Si sono studiati anche mini fasci con protoni e ioni carbonio; le corrispondenti strategie terapeutiche combinano i vantaggi associati con il tipo di particelle, in particolare quelli legati ai profili di dose menzionati sopra, con una notevole riduzione nell'impatto della radiazione sui tessuti sani in confronto con

reduction in the size of the holes, giving rise to the so-called microbeam and minibeam radiotherapy techniques. The former involves X-ray beams, with typical energies up to 600 keV, of a few tenths of microns, spaced a few hundred microns apart and organized in a collimated array. Thanks to the reduced beam divergence obtained in this case, high therapeutic doses can be delivered in microscopic tumor target volumes at very high dose rates, sparing surrounding normal tissues. One of the first facilities where this technique has been put into practice is the European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble [144]. In the case of the minibeam technique, the beam width is of the order of several hundred microns and the peaks of the beam are separated by a distance of twice the width. Intense X-rays beams (usually produced in a synchrotron) were initially used but the application of the technique with conventional X-ray radiators or LINAC has been also investigated [145]. Proton and carbon ion minibeam have been also investigated; the corresponding therapeutic strategies combine the advantages associated with the type of particles, in particular the aforementioned dose profile characteristics, with a notable reduction in the radiation impact on the surrounding normal

la normale radioterapia [142, 146].

Ogni procedura radioterapica può essere affetta da effetti collaterali che possono essere particolarmente severi in alcuni pazienti. Questo richiede l'analisi delle circostanze particolari di questi pazienti e l'adattamento dei dettagli alle loro specifiche caratteristiche. La porta per terapie individualizzate di radiazioni ionizzanti è aperta da qualche anno ed è l'obiettivo di ogni sviluppo nel campo della radioterapia. La cooperazione tra specialisti di campi differenti sta diventando sempre più essenziale.

tissues with respect to conventional hadrotherapy [142, 146].

Any radiotherapy procedure can be affected by side effects that may be particularly severe in some patients. This requires analyzing the particular circumstances of these patients and adapting the details of the treatment to their specific characteristics. The door to the individualization of ionizing radiation treatments has been open for some years now and is in the focus of any development in the field of radiotherapy. The cooperation of specialists from different fields is becoming increasingly essential.



- [1] E. H. Grubbé: *Priority in the therapeutic use of X-rays*, Radiology 21 (1933) 156.
- [2] H. D. Kogelnik: *Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago*, Radiother. Oncol. 42 (1997) 203.
- [3] K. Leszczynski, S. Boyko: *On the controversies surrounding the origins of radiation therapy*, Radiother. Oncol. 42 (1997) 213.
- [4] R. F. Mould: *Emil Herman Grubbé (1875-1960) with special reference to priority for X-ray cancer therapy*, NOWOTWORY J. Oncol. 68 (2018) 286.
- [5] P. Frame: *The Legend of Émil H. Grubbé*. In: *Tales from the Atomic Age. ORAU Museum of Radiation and Radioactivity* <https://www.ornl.gov/health-physics-museum/articles/legend-of-emil-h-grubbe.html>. Accessed: 24th September 2021.
- [6] W. C. Roentgen: *Über eine neue Art von Strahlen (Vorläufige Mittheilung)*, Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft. Würzburg (1895) 137.
- [7] V. Despeignes: *Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Roentgen*, Lyon Med. 82 (1896) 428.
- [8] H. Gocht: *Therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen*, Forts. & Geb. Röntgenstr. 1 1897/98) 14.
- [9] F. H. Williams: *The Roentgen rays in medicine and surgery as an aid in diagnosis and as a therapeutic agent*, Macmillan, New York (1901).
- [10] L. Freund: *Ein mit Roentgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus*, Wien. Med. Wsch. 47 (1897) 428; *ibid.* 47 (1897) 856.
- [11] F.H. Williams: *Treatment of certain forms of cancer by the X-rays*, J. Am. Med. Assoc. 37 (1901) 688.
- [12] F. Lennmalm, ed. *Förhandlingar vid Svenska Lakare-Sällskapets Sammankomster år 1899*, Isaac Marcus, Stockholm (1900) 205.
- [13] E. Schiff: *The therapeutics of the Roentgen rays*, Rebman, London (1901).
- [14] L. Freund: *Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte* Urban und Schwarzenberg, Berlin (1903); and its English edition: *Elements of general radio-therapy for practitioners*, Rebman, New York (1904).
- [15] W.A. Pusey, E.W. Caldwell: *The practical applications of the Röntgen rays in therapeutics and diagnosis*, (2nd ed.). Saunders, Philadelphia (1904).
- [16] J. Belot: *Traité de radiothérapie*, G. Steinheil, Paris (1904); ; and its English edition: *Radiotherapy in skin disease*, Rebman, New York (1905).
- [17] F. Roulier: *Action des rayons X sur les glandes génitales*, Librairie des Facultés A. Michalon, Paris (1906).
- [18] M.K. Kassabian: *Roentgen rays and electro-therapeutics*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1907).
- [19] J. Aspinwall: *Practical points in the use of X-ray and high-frequency currents*, Rebman, New York (1909).
- [20] H. Becquerel: *Émission des radiations nouvelles par l'uranium métallique*, Comptes Rendus Acad. Sci. 122 (1896) 1086.
- [21] P. Curie, M. Curie: *Sur une substance nouvelle radioactive, contenu dans la pechblende*, Comptes Rendus Acad. Sci. 127 (1898) 175.
- [22] P. Curie, M. Curie, M.G. Bémont: *Sur une nouvelle substance fortement radio-active, contenue dans la pechblende*, Comptes Rendus Acad. Sci. 127 (1898) 1215.

- [23] M. Curie, *La radiologie et la guerre*, Librairie Félix Alcan, Paris (1921).
- [24] T. C. Gilchrist: *A case of dermatitis due to the X-rays* Bull. Johns Hopkins Hosp. 8 (1897) 17.
- [25] N. S. Scott: *X-ray injuries*, Amer. X-ray J. 1 (1897) 57.
- [26] F. Walkoff: *Unsichtbare, photographisch wirksame Strahlen* Photographische Rundsch. 14 (1900) 189.
- [27] F.O. Giesel: *Ueber radioactive Stoffe* Ber. Dtsch. Chemischen Ges. 33 (1900) 3569.
- [28] H. Danlos, P. Bloch: *Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium*, Ann. Dermatol. Syphilog. 2 (1901) 986.
- [29] F. H. Williams. *A comparison between the medical uses of the X-rays and the rays from the salts of radium* Boston Med. Surg. J. 150 (1904) 206.
- [30] F. H. Williams: *Early treatment of some superficial cancers, especially epitheliomas, by pure radium bromid rather than operation or X-rays* J. Am. Med. Assoc. 51 (1908) 894.
- [31] H. Strebel: *Vorschlaege zur Radium Therapie*, Dtsch. Med. Z. 24 (1903) 1145.
- [32] S. W. Goldberg, E. S. London: *Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerelstrahlen und Hautaffectionen*, Dermatologische Zeit. 10 (1903) 457.
- [33] C. Baskerville. *Radium and radio-active substances. Their application especially to medicine* Williams, Brown & Earle, Philadelphia (1905).
- [34] L. Wickham, P. Degrais: *Radiumthérapie*, Bailliére, Paris (1909); its English edition: *Radiumtherapy*, Cassell, London (1910); its German edition: *Radiumtherapie*, Verlag von Julius Springer, Berlin (1910).
- [35] D. Turner: *Radium, its physics and therapeutics*, Bailliére Tindall, London (1911).
- [36] N. S. Finzi: *Radium therapeutics*, Oxford University Press, London (1913).
- [37] W. S. Newcomet: *Radium and radiotherapy*, Lea and Febiger, Philadelphia (1914).
- [38] G. Holzknacht: *Das Chromoradiometer*, D' Électrol. Radiol. Méd. 2 (1902) 377.
- [39] R. Kienböck: *Über Dosimeter und das quantimetrische Verfahren* Fortschr. Geb. Röntgenstr. 9 (1905) 276.
- [40] M.A. Chorzempa: *Ionizing radiation and its chemical effects: A historical study of chemical dosimetry (1902-1962)*, Ph. D. Thesis. Oregon State University (1971).
- [41] P. Villard: *The radiosclerometer*, Arch. Élect. Méd. Bordeaux 14 (1908) 692.
- [42] J. Belot: *The principal factors in radiotherapy and radiumtherapy*, Arch. Roentgen Ray 11 (1906) 36.
- [43] C. E. S. Phillips: *The standardisation of radiations*, Am. Q. J. Roentgenol. 1 (1907) 1.
- [44] B. Krönig, W. Friedrich: *Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie*, Urban & Schwarzenberg, Berlin (1918).
- [45] H. Behnken. *Die Eichung von Dosismessern in der Physikalische-Technischen Reichsanstalt*, Fortsch. Geb. Röntgenstr. 31 (1924) 479.
- [46] I. Solomon: *Über die Wahl einer quantimetrischen, Einheit*. Strahlenther. 20 (1925) 642.
- [47] A. Béclère: *On international standardisation of measures in röntgentherapy*, Brit. J. Radiol. (Röntgen Society Section) 23 (1927) 66.
- [48] R. F. Mould: *A century of X-rays and radioactivity in medicine*, Institute of Physics Publ., London (1995).
- [49] J. P. Camilleri, J. Coursaget: *Pionniers de la radiothérapie*, EDP Sciences, Les Ulis (2005).
- [50] J. Muir: *Radio-active substances and their therapeutic uses and applications*, Radiology 5 (1925) 53.
- [51] G. Schwarz: *Dauerbestrahlung mit täglichen kleinen Dosen*, Münchener Med. Wochenschr. 61 (1914) 1733.
- [52] J. A. Del Regato: *Fractionation: A panoramic view*, J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19 (1990) 1329.
- [53] L. Seitz, H. Wintz: *Unsere Methode der Röntgen-Tiefentherapie und ihre Erfolge*, Urban and Schwartzberg, Berlin (1920).
- [54] G. Perthes: *Über die Behandlung des Karzinoms mit Röntgenstrahlen und über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung*, Miünchener Med. Wochenschr. 51 (1904) 282.
- [55] L. B. Kingery: *Saturation in Roentgen therapy: its estimation and maintenance*, Arch. Derm. Syph. (Berlin) 1 (1920) 423.
- [56] G. E. Phaler: *The saturation method in Roentgentherapy, as applied to deep-seated malignant disease*, Br. J. Radiol. 31 (1926) 45-58.
- [57] C. Regaud: *Influence de la durée de l'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le radium*, Comp. Rend. Soc. Biol. 86 (1922) 787.
- [58] H. D. Thames: *Early fractionation methods and the origins of the NSD concept*, Acta Oncol. 27 (1988) 89.

- [59] H. Coutard: *Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx, and larynx from 1920 to 1926*, Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy 28 (1932) 313; *ibid.* 343.
- [60] L. Freund: *40 Jahre Röntgentherapie*, Wien. Klin. Wochenschr. 50 (1937) 147.
- [61] L. Freund: *Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte*, Urban & Schwarzenberg, Wien (1903).
- [62] R. Kienböck: *Über die Einwirkung des Röntgen-Lichtes auf die Haut*, Wien. Klin. Wochenschr. 13 (1900) 1153.
- [63] R. Paterson: *The radical x-ray treatment of the carcinomata*, Br. J. Radiol. 9 (1936) 671.
- [64] R. Paterson: *The treatment of malignant disease by radium and X-rays being a practice of radiotherapy*, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1949).
- [65] R. Paterson: *Studies in optimum dosage: The Mackenzie Davidson memorial lecture* Br. J. Radiol. 15 (1952) 505.
- [66] J. Bergonié, L. Tribondeau: *Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle*, Comptes Rendus Acad. Sci. 143 (1906) 983.
- [67] N. Foray: *100 years of individual radiosensitivity: How we have forgotten the evidence*, Radiology 264 (2012) 627.
- [68] J. Ewing: *Early experiences in radiation therapy*, Am. J. Roentgenol 31 (1934) 153.
- [69] K. S. Davis: *The history of radium*, Radiology 2 (1924) 334.
- [70] R. F. Robison: *The race for megavoltage X-rays versus telegamma*, Act. Oncol. 34 (1995) 1055.
- [71] E. Lysholm: *Apparatus for the production of a narrow beam of X-rays in treatment by radium at a distance*, Acta Radiol. 2 (1923) 516.
- [72] D. Quick and J. D. Richmond: *Preliminary experience with a 50 Gram converging beam radium unit* Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med. 74 (1955) 635.
- [73] J. A. Del Regato: *Radiological oncologists: The unfolding of a medical specialty* Radiology Centennial. Preston, Virginia (1993).
- [74] H. E. Johns, L. M. Bates, E. R. Epp, D. V. Cormack and S. O. Fedoruk: *1000-Curie Cobalt-60 units for radiation therapy*, Nature 168 (1951) 1035.
- [75] L. G. Grimmet. H. D. Kerman, M. Brucer. G. H. Fletcher and J. E. Richardson: *Design and construction of a Multicurie Cobalt Teletherapy unit: a preliminary report*, Radiology 59 (1952) 19.
- [76] D. T. Green. R. F. Ferrington: *1000-Curie cobalt units for radiation therapy. III. Design of a Cobalt 60 beam therapy unit*, Br. J. Radiol. 25 (1952) 309.
- [77] P. F. Dahl: *From nuclear transmutation to nuclear fission, 1932-1939*, Institute of Physics Publ., Bristol (2002).
- [78] F. Joliot, I. Curie: *Artificial production of a new kind of radio-element*, Nature 133 (1934) 201.
- [79] E. Fermi: *Radioactivity induced by neutron bombardment*, Nature 133 (1934) 757.
- [80] J. Rotblat: *Induced Radioactivity of Nickel and Cobalt*, Nature 136 (1935) 515.
- [81] M.B. Sampson, L.N. Ridenour, W. Bleakney: *The isotopes of cobalt and their radioactivity*, Phys. Rev. 50 (1936) 382.
- [82] L. G. Grimmet, *A five-gramme radium unit, with pneumatic transference of radium*, Br. J. Radiol. 10 (1937) 105.
- [83] J. Van Dyk, J. J. Battista, P. R. Almond: *A retrospective of Cobalt-60 radiation therapy: "The atom bomb that saves lives"*, Med. Phys. Int. J., History of Med. Phys. 4 (2020) 327.
- [84] M. D. Schulz: *The supervoltage story*, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 124 (1974) 541.
- [85] J. R. Cunningham, C. L. Ash, H. E. Johns: *A double headed Cobalt 60 teletherapy unit.*, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 92 (1964) 202.
- [86] J. R. Cunningham, D. J. Wright: *A simple facility for whole body irradiation* Radiology 78 (1962) 941.
- [87] S. Takahashi: *Conformation Radiotherapy: Rotation Techniques as Applied to Radiography and Radiotherapy*. Acta Radiol. Suppl. 242 (1965) 1.
- [88] B. Larsson, L. Leksell, B. Raxed, P. Sourander, W. Mair and B. Anderson: *The high-energy proton beam as a neurosurgical tool*, Nature (1958) 182. 1222.
- [89] R. Phillips, G. S. Innes: *Physical Measurements in high voltage X-ray therapy*, Br. J. Radiol. 11 (1938) 498.
- [90] J. L. Dobbie: *Beam direction in X-ray therapy*, Br. J. Radiol. 12 (1939) 121.
- [91] F. Ellis, H. Miller: *The Use of Wedge Filters in Deep X-ray Therapy*, Br. J. Radiol. 17 (1944) 90.
- [92] A. E. Chester, W. J. Meredith, *The design of filters to produce flat X-ray isodose curves at a given depth*, Br. J. Radiol. 18 (1945) 382.
- [93] E. L. Ginzton, C. S. Nunan: *History of microwave electron linear accelerators for radiotherapy* Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 11 (1985) 205.
- [94] W. W. Hansen: *A type of electrical resonator*, J. Appl. Phys. 9 (1938) 654.

- [95] R. H. Varian, S. F. Varian: *A high frequency oscillator and amplifier*, J. Appl. Phys. 10 (1939) 321.
- [96] H. A. H. Boot, J. T. Randall: *Historical notes on the cavity magnetron*, IEEE Trans. Elec. Dev. 23 (1976) 724.
- [97] D. K. Bewley: *The 8 MeV linear accelerator at the MRC Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London*, Br. J. Radiol. 58 (1985) 213.
- [98] C. A. P. Wood: *Technical and early results of treatment of carcinoma of larynx and pharynx by supervoltage radiation*, Br. J. Radiol. 32 (1959) 661.
- [99] E. L. Ginzton, K. B. Mallory, H. S. Kaplan: *The Stanford medical linear accelerator. I. Design and development*, Stanford Med. Bull. 15 (1957) 123.
- [100] H. S. Kaplan, M. A. Bagshaw: *The Stanford medical linear accelerator. III. Application to clinical problems of radiation therapy*, Stanford Med. Bull. 15 (1957) 141.
- [101] S. Balter, J. M. Balter: *Anniversary Paper: A sampling of novel technologies and the role of medical physicists in radiation oncology*, Med. Phys. 35 (2008) 564.
- [102] J. Dutreix, M. Tubiana, B. Pierquin: *The hazy dawn of brachytherapy*, Radiother. Oncol. 49 (1998) 223.
- [103] G. Forssell: *La lutte sociale contre le cancer*, J. Radiologie 15 (1931) 621.
- [104] L. Wickham: *Quelques notes sur l'emploi du radium en thérapeutique*, Ann. Dermatol. Syphil. 7 (1906) 817.
- [105] A. G. Bell, Z. T. Sowers: *Radium and cancer*, Nature 68 (1903) 320.
- [106] M. A. Cleaves: *Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer*, Med. Records 64 (1903) 601.
- [107] M. A. Cleaves: *An apparatus for localizing the X-ray to the cavities of the body*, J. Adv. Ther. 20 (1902) 564.
- [108] M. A. Cleaves: *Light energy; its physics, physiological action and therapeutic applications*, Rebman Co., New York (1904).
- [109] H. Dominici: *Du traitement des tumeurs malignes par le rayonnement ultra-pénétrant du radium*, Bull. Ass. Fr. Etude Cancer 1 (1908) 124.
- [110] C. Regaud, R. Ferroux: *Constitution rationnelle des tubes-éléments de radium adaptés aux exigences nouvelles de la radiumthérapie*, J. Radiol. 4 (1920) 193.
- [111] E. H. Quimby: *Fifty years of radium*, Am. J. Roentgenol. 60 (1948) 723.
- [112] H. Chéron, L. Bouchacourt: *De l'association de la radiumthérapie à la radiothérapie dans le traitement des fibromes utérins*, Bull. Soc. Obstet. Gynecol. Paris 1 (1912) 741.
- [113] H. Dominici, G. Petit, A. Jaboin: *Sur la radioactivité persistante de l'organisme résultant de l'injection intra-veineuse d'un sel de radium insoluble et sur ses applications*, Comptes Rendus Acad. Sci. 150 (1910) 726.
- [114] R. Abbe: *Radium's contribution to surgery*, JAMA 33 (1910) 97.
- [115] J. N. Aronowitz, Robert Abbe: *Early American brachytherapist*, Brachyther. 11 (2012) 421.
- [116] R. R. Sayers: *Radium in medical use in the United States*, Radiol. 20 (1933) 305.
- [117] C. Regaud: *Traitement des cancers par radiumpuncture*, Paris Méd. 6 (1920) 118.
- [118] U. K. Henschke, A. G. James, W. G. Myers: *Radiogold seeds for cancer therapy*, Nucleonics 11 (1953) 46.
- [119] J. N. Aronowitz: *Afterloading: The technique that rescued brachytherapy*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 92 (2015) 479.
- [120] D. M. Sklaroff: *Treatment of malignant tumors by the interstitial implantation of radioactive iridium (Ir-192)*, J. Albert Einstein Med. Cent. (Phila.) 4 (1956) 147.
- [121] U. K. Henschke: *A technique for permanent implantation of radioisotopes*, Radiology 68 (1957) 256.
- [122] R. Walstam: *Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. (A preliminary report)*, Phys. Med. Biol. 7 (1962) 225.
- [123] U. K. Henschke, B. S. Hilaris, G. D. Mahan: *Remote afterloading with intracavitary applicators*, Radiology 83 (1964) 44.
- [124] U. K. Henschke, B. S. Hilaris, G. D. Mahan: *Remote afterloading for intracavitary radiation therapy*, Prog. Clin. Cancer. 10 (1965) 127.
- [125] D. O'Connell, et al. *A new remotely controlled unit for the treatment of uterine carcinoma*, Lancet 2 (1965) 570.
- [126] D. O'Connell, C. A. Joslin, N. Howard, N. W. Ramsey, W. E. Liversage: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron Part I. Technique*. Br. J. Radiol. 40 (1967) 882.
- [127] W. E. Liversage, P. Martin-Smith, N. W. Ramsey: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron. Part II. Physical measurements* Br. J. Radiol. 40 (1967) 887.
- [128] C. A. Joslin, D. O'Connell, N. Howard: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron. Part III. Clinical considerations and preliminary reports on treatment results* Br. J. Radiol. 40 (1967) 895.
- [129] P. M. Devlin, R. A. Cormack, C. L. Holloway, A. J. Stewart, eds.: *Brachytherapy: applications and techniques*, Demos Medical Publ., New York (2016).

- [130] R.F. Mould: *Invited review: The early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus* Br. J. Radiol. 68 (1995) 567.
- [131] L. Brualla, M. Rodriguez, A.M. Lallena: *Monte Carlo systems used for treatment planning and dose verification* Strahlenther. Onkol. 193 (2017) 243.
- [132] Particle Therapy Co-Operative Group. <https://www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics>.
- [133] J. Bourhis, et al.: *Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy*, Radiother. Oncol. 139 (2019) 18.
- [134] D. L. Dewey, J. W. Boag: *Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation*, Nature 183 (1959) 1450.
- [135] C. D. Town: *Effect of high dose-rates on survival of mammalian cells* Nature 215 (1967) 847.
- [136] B. Lin, et al.: *FLASH radiotherapy: History and future*, Front. Oncol. 11 (2021) 644400.
- [137] L. Whitmore, et al.: *Focused VHEE (very high energy electron) beams and dose delivery for radiotherapy applications*, Sci. Rep. 11 (2021) 14013.
- [138] J.T. Parsons: *Hyperfractionation for head and neck cancer*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988) 649.
- [139] H.D. Thames: *On the origin of dose fractionation regimens in radiotherapy*, Sem. Radiat. Oncol. 2 (1992) 3.
- [140] L.J. Peters, K. K. Ang, H. D. Thames: *Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer*, Acta Oncol. 27 (1988) 185.
- [141] H. Kohler: *Zur roentiefentherapie mit massendosen*, MMW Fortschr. Med. 56 (1909) 2314.
- [142] W. Yan, et al. *Spatially fractionated radiation therapy: History, present and the future*, Clin. Translat. Radiat. Oncol. 20 (2020) 30.
- [143] S. Gholami, et al.: *Is grid therapy useful for all tumors and every grid block design?* J. Appl. Clin. Med. Phys. 17 (2016) 206.
- [144] L. Eling, et al.: *Ultra high dose rate Synchrotron Microbeam Radiation Therapy. Preclinical evidence in view of a clinical transfer*, Radiother. Oncol. 139 (2019) 56.
- [145] Y. Prezado, et al.: *Transfer of Minibeam Radiation Therapy into a cost-effective equipment for radiobiological studies: a proof of concept*, Sci. Rep. 7 (2017) 17295.
- [146] F.A. Dilmanian, et al.: *Charged particle therapy with minisegmented beams*, Front. Oncol. 5 (2015) 269.



Marta Anguiano: è professoressa associata di Fisica Atomica, Molecolare e Nucleare presso l'Università di Granada (Spagna). Le sue principali linee di ricerca sono legate a la fisica nucleare teorica, in particolare lo studio della struttura nucleare, e fisica medica, specialmente nel campo della simulazione Monte Carlo del trasporto delle radiazioni.

Antonio M. Lallena: è professore ordinario di Fisica Atomica, Molecolare e Nucleare presso l'Università di Granada (Spagna) e si interessa di vari argomenti di fisica nucleare teorica (scattering nucleare di sonde elettrodeboli, struttura nucleare) e fisica medica (simulazione Monte Carlo simulazione del trasporto di radiazioni, immagine radiologica, dosimetria Monte Carlo in tele e brachiterapia).

Marta Anguiano: is associate professor of Atomic, Molecular and Nuclear Physics at the University of Granada (Spain). Her main lines of research are related to theoretical nuclear physics, in particular the study of nuclear structure, and medical physics, especially in the field of Monte Carlo simulation of radiation transport.

Antonio M. Lallena: is full professor in Atomic, Molecular and Nuclear Physics at the University of Granada (Spain) and he is interested in various topics in theoretical nuclear physics (nuclear scattering of electroweak probes, nuclear structure) and medical physics (Monte Carlo simulation of radiation transport, radiological image, tele and brachytherapy Monte Carlo dosimetry).

