

# Protony w walce z nowotworami

**Omówienie kwestii związanych z terapią protonową na przykładzie  
Zjednoczonego Instytutu Badań Jądrowych w Dubnej**

Opracowanie zaliczeniowe przygotowane w ramach przedmiotu  
Metody i Techniki Jądrowe w Środowisku, Przemysle i Medycynie

Ewelina Agnieszka Kędzierska

nr albumu: 245 250

opiekun pracy: prof. dr hab. Jan Pluta

WARSZAWA 2014  
rok akademicki 2014/2015

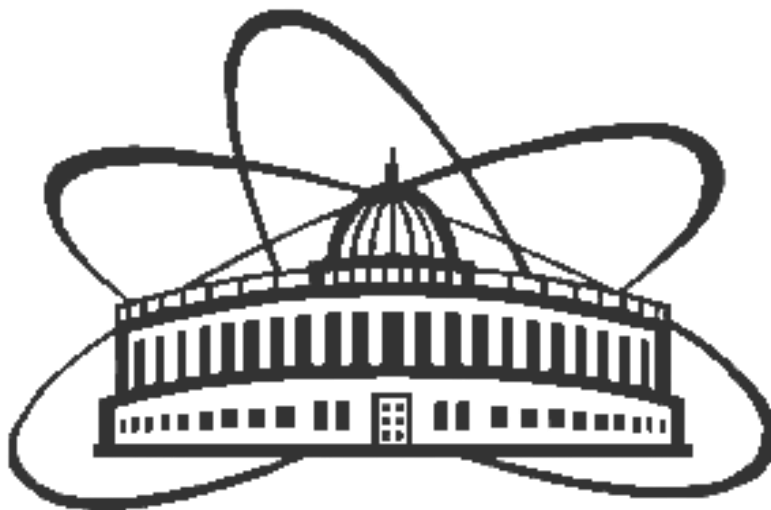
## Spis treści

Od autorki.....	3
Wstęp .....	4
Nowotwory – przyczyny, rozwój i podział.....	7
Zasada terapii protonowej i jej porównanie z napromieniowaniem fotonami .....	10
Szczegółowy opis fizyczny .....	14
Kilka faktów historycznych o kompleksie medyczno-technicznym w Dubnej .....	18
Dubieński akcelerator.....	20
Terapia protonowa w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych.....	22
Nowotwory wtórne .....	30
Najczęściej zadawane przez dubieńskich pacjentów pytania .....	32
Bibliografia.....	35

## Od autorki

Wakacyjne praktyki w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej zwróciły moją uwagę na terapię protonową. Zasmuciło, a zarazem zaintrygowało mnie to, że tak mało na ten temat wiem. Niniejsza praca miała mi pomóc w zmianie tego stanu rzeczy, a także rozpowszechnić wiedzę o terapii protonowej wśród moich rówieśników oraz młodszych koleżanek i kolegów.

Na wstępie chciałabym podziękować **Pani dr Polinie Kutsalo**, która w czasie praktyk była moją opiekunką i która dostarczyła mi materiałów niezbędnych do powstania niniejszej pracy. Dziękuję również **Pani prof. Natalii Golnik** za udostępnienie artykułów i konsultacje dotyczące treści oraz **Panu prof. Janowi Plucie** za zachęcenie mnie do napisania niniejszej pracy i pomoc merytoryczną.



Rys. 1. Logo ZIBJ. [1]

## Wstęp

*Annually, about 500 thousand people become ill with cancer in Russia and about 300 thousand people a year die of oncological diseases. For today, around 2.5 million oncological patients are registered at medical institutions.*

*President of the Russian Academy of Medical Sciences M .Davydov*

Choroby nowotworowe są plagą XXI wieku. Szacuje się, że w przeciągu nadchodzących 20 lat z ich powodu umrze co 3-4 człowiek na Ziemi. Pojawianie się nowotworów może mieć różnorakie podłoże, m.in. uwarunkowania genetyczne, zanieczyszczenia środowiska, kontakty z materiałami prowokującymi mutacje komórek nowotworowych, jak również niezdrowy tryb życia. Nie dość, że jest to bardzo popularna choroba, którą trudno leczyć, to jeszcze często bywa zbyt późno wykryta i może dotyczyć różnych organów. [2]

Ludzie, nie tylko w Rosji, ale i na całym świecie reagują na diagnozę „nowotwór” szokiem. Często operacja chirurgiczna jest uważana jako coś, co ostatecznie rozwiąże problem: „Wyciąć go i już!”. Jednak w przypadku nowotworu nie jest to takie łatwe. Głównym sposobem leczenia jest **radioterapia**. Jej stosowanie zaleca się w przypadku 50-70% pacjentów w połączeniu z innymi metodami leczenia (np. chirurgia i chemioterapia). Polega ona na naświetlaniu guza dużą dawką promieniowania z jak najmniejszym napromieniowaniem otaczających go zdrowych tkanek.

**Radioterapia hadronowa i jonowa** to sposób leczenia chorób onkologicznych poprzez oddziaływanie cząstek naładowanych z komórkami nowotworowymi powodujące zniszczenie tych komórek. Zniszczenie tkanki zdrowej wokół guza nowotworowego w przypadku terapii protonami jest 2-3-krotnie mniejszy niż w przypadku zastosowania promieniowania gamma. Terapia hadronowa/protonowa pozwala na leczenie nowotworów umiejscowionych głęboko w głowie.

**Terapia wiązką protonów (ang. Proton Beam Therapy, PBT)** jest jednym z najbardziej obiecujących i szybko rozwijających się trendów w wykorzystaniu promieniowania w medycynie. Badania fizyczne, technologiczne, biologiczne i medyczne odbywające się w przeciągu ostatnich lat wykazały, że pod warunkiem wypełnienia szeregu wymagań, PBT umożliwia uzyskanie lepszych wyników klinicznych w porównaniu do konwencjonalnych źródeł promieniowania, a także pozwala na obniżenie kosztów leczenia.



Rys. 2. Laboratorium Problemów Jądrowych ZIBJ. [3]

W **Laboratorium Problemów Jądrowych Zjednoczonego Instytutu Badań Jądrowych w Dubnej** (Rys. 2) badania dotyczące terapii hadronowej nowotworów położonych w okolicach głowy i szyi są prowadzone od 1967 roku. W 1999 roku w Dubnej został otwarty szpital, w którym pacjenci poddawani są terapii protonowej. Przyjmowani są tutaj chorzy nie tylko z Rosji, ale również i z poza jej granic – rocznie około 100 osób. [4] Rysunki 3,4,5 to zdjęcia wykonane w tym szpitalu.





Rys. 3,4,5. Zdjęcia wykonane na oddziale radiologicznym szpitala w Dubnej. [5]

Poniżej znajduje się lista patologii wewnątrzczaszkowych leczonych w Dubnej:

- nerwiak nerwów czaszkowych,
- oponiak,
- gruczolak przysadki,
- złośliwe przerzuty do mózgu,
- tętniczo-żylne wady wrodzone,
- naczyniak jamisty,
- nerwoból nerwu trójdzielnego,
- glejak (I - IV stan złośliwości), wyściółczak, rdzeniak,
- szyszyniak, struniak, czaszkogardlak, naczyniak i inne nowotwory.

Ta lista jest nieustannie uzupełniana ze względu na rozwój technologiczny w Laboratorium Problemów Jądrowych. [3]

## Nowotwory – przyczyny, rozwój i podział

Obecnie coraz częściej zdiagnozowanie nowotworu przestaje być równoznaczne z wyrokiem śmierci. Nowotwór pojawia się, gdy komórka wymyka się z genetycznej kontroli czynników regulujących jej podział i namnażanie. Przyczyną tego może być m.in. narażenie na działanie niektórych związków chemicznych lub promieniowanie jonizujące, które niosą za sobą zaburzenia prawidłowego podziału komórkowego i powstanie mutacji genetycznych, a następnie lawinowy wzrost liczby nieprawidłowych komórek przekazujących sobie utrwaloną mutację. Patologiczne komórki tworzą masę guzową, która zajmuje tkanki, a następnie daje przerzuty do odległych narządów. Ten nieprawidłowy wzrost jest stymulowany przez geny uszkodzone podczas mutacji. Obecnie znanych jest około 200 typów nowotworów. Z niektórymi potrafimy już walczyć, z innymi próbujemy się zmagać. [6]

Nowotwory charakteryzują następujące cechy [7]:

- naciekanie i niszczenie okolicznych tkanek,
- zdolność do przerzutów do węzłów chłonnych i odległych narządów,
- szybki wzrost – zależny od unaczynienia nowotworu,
- zaburzenia apoptozy (nie dochodzi do zaprogramowanej śmierci komórki),
- anaplazja,
- wznowy miejscowe,
- naciekanie nerwów.

Nowotwory mogą mieć różne postacie i kształty. Zasadniczo dzielimy je na [7]:

- nowotwór łagodny
- nowotwór złośliwy
  - nowotwór anaplastyczny - typ nowotworu całkowicie niezróżnicowanego o bardzo wysokiej złośliwości,
  - mięsak (*sarcoma*) - ogólna nazwa dla wszystkich nowotworów złośliwych pochodzenia nienabłonkowego,

- rak (carcinoma) - nazwa grupy chorób nowotworowych będących nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z tkanki nabłonkowej,
- potworniak (teratoma) - nowotwór wywodzący się z wielopotencjalnych komórek zarodkowych, w którym dochodzi do ich rozrostu i różnicowania się w linie zawierające cechy wszystkich listków zarodkowych.
- nowotwór miejscowo złośliwy.

Łagodny guz, czyli taki, który nie prowadzi do powstawania przerzutów, charakteryzuje się regularnym kształtem, określoną granicą lub torebką i prawidłowym unaczynieniem. Guz złośliwy, stopniowo niszczący cały organizm, ma zazwyczaj nieregularny kształt oraz nieprawidłowe unaczynienie utworzone z kruchych i cienkich naczyń krwionośnych będących często źródłem krwawienia. Cechami charakteryzującymi jego rozwój są:

- miejscowy rozrost (rozprzestrzenianie się i zajmowanie otaczających tkanek),
- powstawanie przerzutów (szerzenie się naczyń krwionośnymi i limfatycznymi do innych narządów).

Mówiąc o typach nowotworów bierze się pod uwagę zazwyczaj przyczyny, objawy, metody leczenia i rokowania. Nawet w obrębie jednego narządu może występować kilka nowotworów (np. w płucach mogą pojawiać się nowotwory płaskonabłonkowe, gruczolak lub niezróżnicowany rak drobnokomórkowy). Rokowania zależą od typu histopatologicznego guza, w zależności od którego może mieć on różną dynamikę rozwoju, różną zdolność do tworzenia przerzutów, a także różnorodną reakcją na chemioterapię i radioterapię. [6] Jeden z takich podziałów (wraz z częstością występowania) przedstawia Rys. 6.

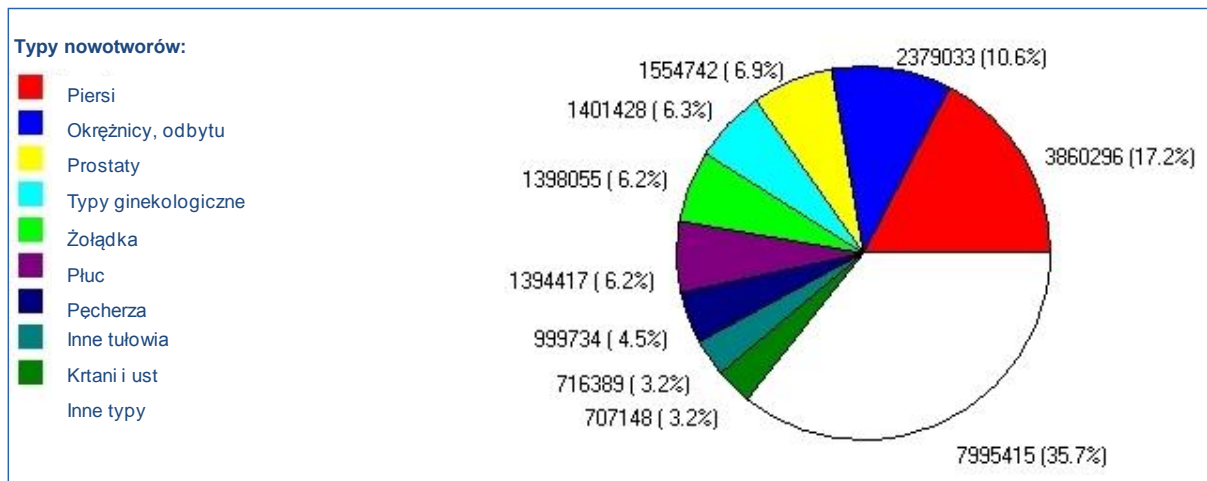
Proces rozwoju nowotworu nie jest jeszcze dokładnie poznany. W większości przypadków do jego powstania przyczynia się wiele różnych czynników (kancerogenów) wśród których wymienić można np.:

- dym tytoniowy,
- promieniowanie jonizujące,
- nieprawidłowe odżywianie się,
- infekcje,
- niektóre substancje chemiczne,
- mutacje dziedziczne.



Ponadto ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej może wzrastać na wskutek czynników związanych ze środowiskiem (np. radon, czy promieniowanie UV). [6]

Leczenie nowotworów ma na celu usunięcie z organizmu wszystkich nieprawidłowych komórek. Każdy nowotwór potrzebuje innego podejścia do jego leczenia, które jest indywidualnie planowane przez onkologa. Wśród metod leczenia wymienić można operację chirurgiczną, chemioterapię i radioterapię. Zwykle (choć nie zawsze) pierwszym krokiem leczenia guza jest jego chirurgiczne wycięcie wraz z otaczającymi tkankami. Chemioterapia polega zaś na doustnym lub dożylnym podawaniu leków. Ostatnim sposobem leczenia zajmę się w niniejszej pracy.



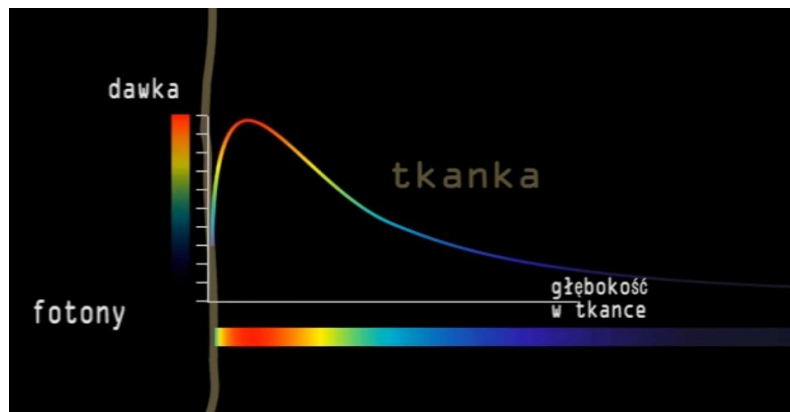
**Rys. 6.** Częstość typów nowotworów (wg WHO bez różnicowania ze wzgl. na wiek i płeć). [7]

## Zasada terapii protonowej i jej porównanie z napromieniowaniem fotonami

*Każdy nowotwór kwalifikujący się do radioterapii może być skuteczniej naświetlany wiązkami protonów. Istnieją jednak warunki, w których korzyści zastosowania terapii protonowej są bezspeczne.*

*Proton Therapy Center Czech s.r.o.*

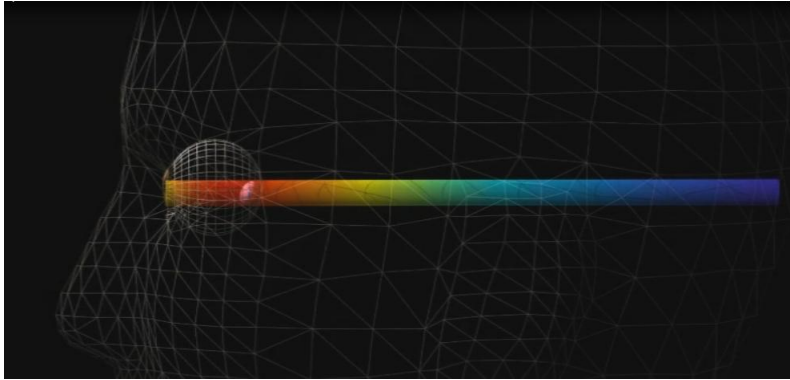
Po odkryciu przez Roentgena w 1895 roku promieniowania X rozpoczęto radioterapeutyczne napromieniowanie pacjentów z chorobami nowotworowymi, powodujące jonizację atomów budujących tkanki i niszczenie złośliwych komórek. Radioterapia stosowana współcześnie wykorzystuje głównie promieniowanie hamowania przyspieszonych w akceleratorach do wysokich energii elektronów, a także promieniowanie gamma emitowane z radioizotopów.



Rys. 7. Wykres zależności dawki pochłoniętej od głębokości w tkance dla fotonów. [8]

Niestety, wraz ze złośliwymi komórkami niszczone są otaczające je tkanki zdrowe. Jak widać na powyższym wykresie (Rys. 7), dawka promieniowania jest największa zaraz pod skórą, a następnie – z głębokością – maleje. Zatem, jak już wspomniałam, po napromieniowaniu guza fotonami, zniszczone zostają komórki zdrowe znajdujące się przed guzem oraz uszkodzona zostaje tkanka znajdująca się głębiej. Rozkład dawki można zobrazować w następujący sposób (dla uproszczenia zakładamy, że napromieniowanie odbywa się z jednego kierunku, praktycznie stosujemy jednak IMRT<sup>1</sup>):

<sup>1</sup> IMRT (ang. Intensity-Modulated Radiation Therapy) polega na stosowaniu kolimatorów w postaci poruszających się podczas napromienienia listków przykrywających różne części pola napromienienia. W ten sposób uzyskuje się efekt modulacji intensywności promieniowania.



Rys. 8. Rozkład dawki dla fotonów w przypadku napromienienia tkanek nowotworowych w oku. [8]

W większości przypadków ten typ promieniowania wystarcza, by pomóc pacjentowi. Jednakże, jeśli nowotwór znajduje się w pobliżu radiowrażliwych narządów, radioterapia fotonowa jest często bezsilna.

Rozwiązaniem jest tutaj terapia protonowa. Dlaczego? Myślę, że warto zacząć od podkreślenia jej zalet w porównaniu z radioterapią konwencjonalną. Są nimi:

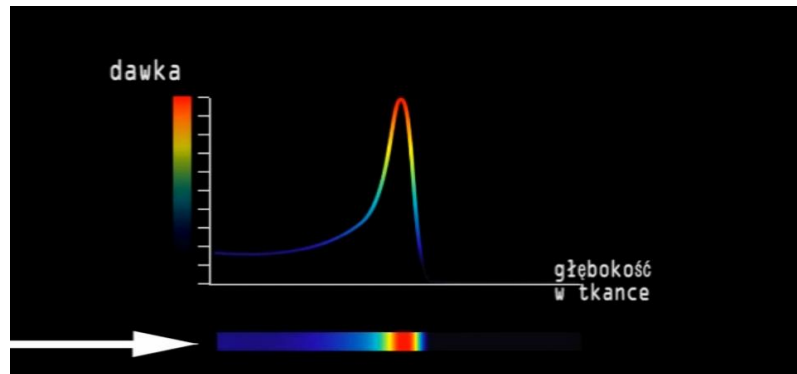
- minimalne uszkodzenia zdrowych tkanek otaczających nowotwór oraz możliwość leczenia nowotworów usytuowanych blisko ważnych organów i struktur (daje to wyraźne korzyści w leczeniu nowotworów u dzieci);
- niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie oraz po zakończeniu leczenia i szybszy powrót do zdrowia pacjentów po zakończeniu terapii;
- precyzyjne kierowanie wiązki w komórki nowotworowe przy maksymalnej ochronie zdrowych tkanek podczas napromieniania – znaczna redukcja ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych;
- wysokie prawdopodobieństwo całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych i większe prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia;
- oszczędność kosztów związanych z późniejszą opieką medyczną i społeczną dla nieuleczalnie chorych pacjentów lub pacjentów, u których występują poważne działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem konwencjonalnej metody.

Film o zaletach terapii protonowej można obejrzeć pod adresem: <http://www.protonowa-terapia.pl/terapia-protonowa/>.

Terapia protonowa jest odpowiednia dla wszystkich pacjentów, bez względu na wiek. Decyzja o jej zastosowaniu opiera się w głównej mierze na diagnozie. Obserwowane są również doskonałe

rezultaty leczenia nowotworów u dzieci, gdzie stosowanie konwencjonalnego promieniowania fotonowego lub chemioterapii związane jest z wysokim ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych i powikłań.

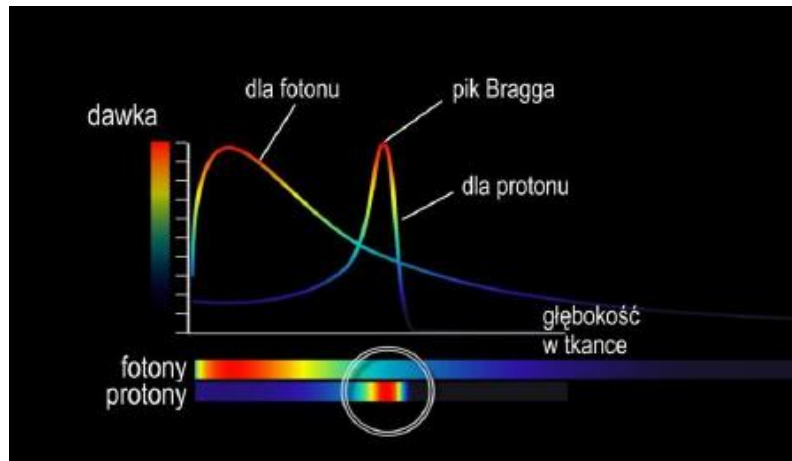
Spróbuję teraz to zobrazować. W momencie, gdy tkankę naświetlimy rozpędzonymi protonami, efekt okazuje się zupełnie inny niż w przypadku radioterapii konwencjonalnej.



Rys. 9. Wykres zależności dawki pochłoniętej od głębokości w tkance dla protonów. [8]

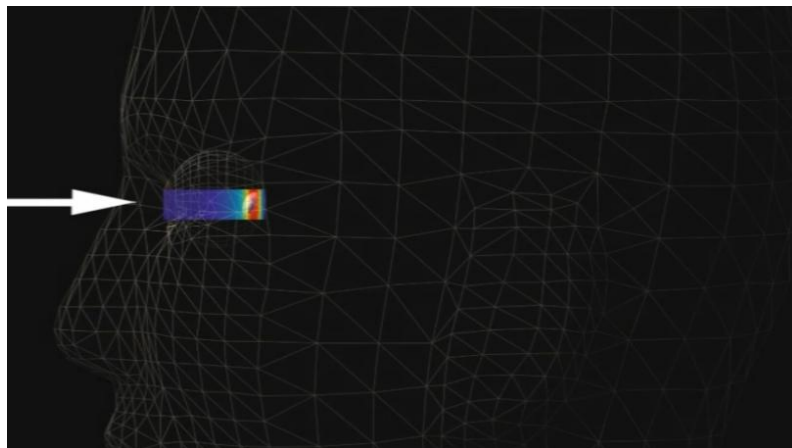
Oddziaływanie protonów z materią ma tzw. charakter zasięgowy. Wnikając w tkankę stopniowo tracą one swoją energię. Na pewnej ściśle określonej głębokości, zależnej od ich energii, ta strata staje się maksymalna, po czym zanika, gdyż protony się zatrzymują. Maksimum widoczne na powyższym wykresie nazywane jest pikiem Bragga (od nazwiska odkrywcy - Williama Henrego Bragga). To jest właśnie podstawa terapii protonowej.

Poniższy wykres ( Rys. 10) porównuje oddziaływanie fotonów i protonów w ciele ludzkim. Oznacza to, że energia protonów osiąga maksimum w wąskim przedziale na końcu zasięgu, czyli protony niszczą tkankę tylko w wybranym obszarze. Można zatem tak dopasować parametry wiązki, żeby zniszczyć komórki nowotworowe, a także zachować tkankę zdrową wokół guza. To daje ogromną przewagę terapii protonowej nad fotonami.



**Rys. 10.** Wykres porównujący zależności dawki pochłoniętej od głębokości w tkance dla fotonów i protonów. [9]

Modulowanie głębokości, na której ma znaleźć się pik jest możliwe dzięki przepuszczeniu wiązki poprzez cieką płytkę z pleksiglasu. Zmieniając grubość płytki, możemy dostosowywać szerokość pik Bragga. Jest to robione indywidualnie dla każdego pacjenta.



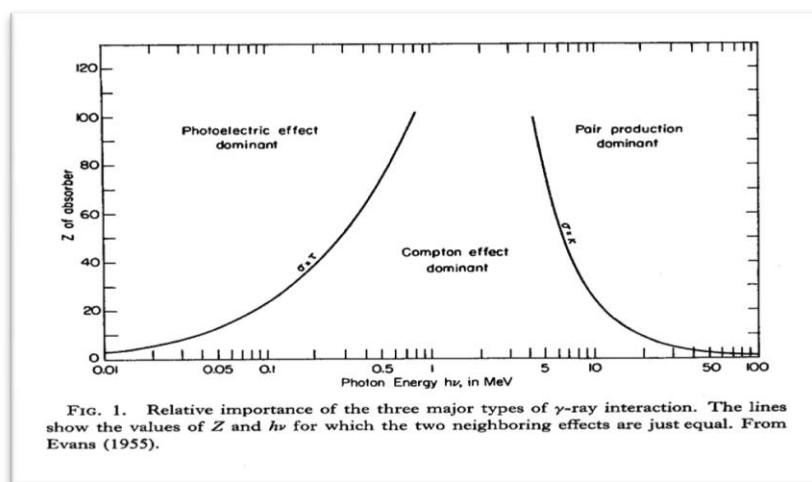
**Rys. 11.** Rozkład dawki dla protonów w przypadku napromienienia tkanek nowotworowych w oku. [8]

## Szczegółowy opis fizyczny

Jak wiadomo, fotony mogą oddziaływać z materią poprzez jedno ze zjawisk fizycznych, które są wzajemnie konkurencyjne [7]:

- z całym atomem - efekt fotoelektryczny i rozproszenie Rayleigh'a;
- z pojedynczym elektronem w atomie - efekt Comptona;
- w polu jądra atomowego - generacja par elektronowych;
- oraz rzadsze zjawiska takie jak wywołane przez fotony reakcje jądrowe.

Prawdopodobieństwo ich wystąpienia obrazuje Rys. 12.



Rys. 12. Wykres obrazujący prawdopodobieństwo wystąpienia opisanych powyżej oddziaływań. [7]

W przypadku, gdy przez materię przechodzą ciężkie cząstki<sup>2</sup>, posiadające ładunek elektryczny i charakteryzujące się masą dużo większą od masy elektronu, zachodzą inne procesy fizyczne (są to głównie oddziaływania polem elektrycznym na elektrony atomów ośrodka powodujące jonizację). Cząstki ciężkie oddziałują z elektronami orbitalnymi i jądrami atomowymi ośrodka poprzez oddziaływania kulombowskie – zderzenia (sprężyste albo niesprężyste).

Przy zderzeniach cząstek naładowanych z elektronami w atomach, energia stracona przez cząstkę naładowaną zostaje przekazana elektronom orbitalnym, wskutek czego atomy ośrodka ulegają jonizacji lub wzbudzeniu. Natomiast przy zderzeniach elektronów z jądrami atomowymi, energia elektronu może zostać przekształcona w energię kwantu promieniowania X

<sup>2</sup> z punktu widzenia oddziaływania z materią „ciężkimi” cząstkami są wszystkie cząstki naładowane oprócz elektronu i pozytonu

i wypromieniowana w postaci fotonu o energii równej tej, którą utracił padający elektron. Proces ten może zachodzić również dla ciężkich cząstek naładowanych, ale tylko przy bardzo dużych energiach.

Parametrem opisującym oddziaływanie cząstki naładowanej z materią jest LET – ang. Linear Energy Transfer (pol. WLPE -Współczynnik Liniowego Przekazywania Energii) definiowany jako ilość energii promieniowania jonizującego absorbowana na jednostkowej drodze.

Straty energii cząstki hamowanej na jonizację ośrodka można zaś opisać formułą Bethe-Bloch'a, określającą straty energii kinetycznej cząstki naładowanej przy przechodzeniu przez ośrodek materialny, spowodowane jonizacją atomów ośrodka:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi N_A Z \rho}{A m_e c^2} \left( \frac{e^2}{4\pi \epsilon_0} \right)^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \frac{1}{2} \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2 T_{\max}}{(1-\beta^2)I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]$$

$\frac{dE}{dx}$  to strata energii cząstki na jednostkę przebytej odległości,

$N_A$  – liczba Avogadro,

$Z$  – liczba atomowa,

$A$  – liczba masowa atomów ośrodka,

$\rho$  – gęstość ośrodka,

$m_e$  – masa elektronu,

$e$  – ładunek elektryczny elektronu,

$z$  – ładunek cząstki w jednostkach  $e$  (ładunek cząstki  $q=ze$ ),

$\beta$  – prędkość cząstki w jednostkach prędkości światła ( $\beta = \frac{v}{c}$ ),

$\epsilon_0$  – przenikalność elektryczna próżni,

$T_{\max}$  – maksymalna energia kinetyczna, jaka może być przekazana elektronowi w pojedynczym zderzeniu

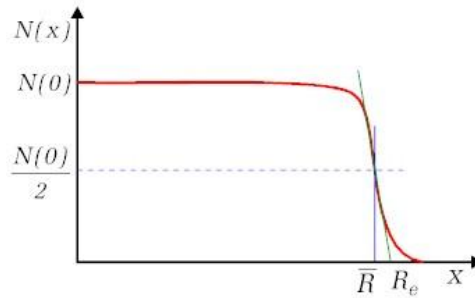
$$T_{\max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{1 + \frac{2\gamma m_e}{M} + \left(\frac{m_e}{M}\right)^2}, \text{ gdzie } \gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}} - \text{czynnik relatywistyczny}$$

$M$  – masa cząstki

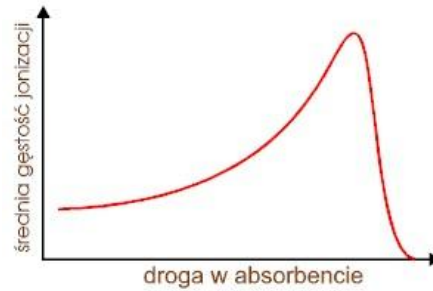
$I$  – średnia energia jonizacji [eV],

$\frac{\delta}{2}$  – poprawka na gęstość pola istotna przy wyższych energiach

Na podstawie formuły Bethe-Bloch'a można wyznaczyć krzywą opisującą liczbę cząstek w zależności od przebytej drogi w absorbencie (Rys. 13, 14).

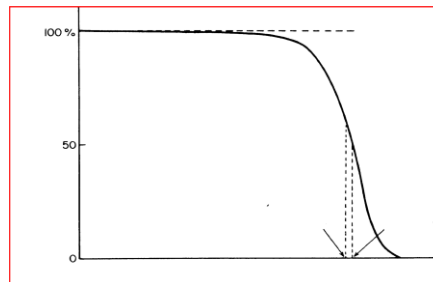


Rys. 13. Wykres obrazujący liczbę cząstek w zależności od głębokości w absorbencie. [10]



Rys. 14. Wykres obrazujący gęstość jonizacji w funkcji głębokości w absorbencie. [10]

Średni zasięg cząstek ciężkich  $\bar{S}$  w danym ośrodku jest równy średniej długości przebiegu.



Rys. 15. Ilustracja pojęcia zasięgu ciężkich cząstek naładowanych (np. dla monoenergetycznych cząstek alfa lub protonów) .

[7]

Zasięg projekcji  $R'$  jest zaś równy grubość warstwy materiału przez którą przejdzie połowa cząstek z równoległej wiązki.

Dodatkowo wielkością charakteryzującą proces spowalniania cząstek naładowanych w danym ośrodku jest zdolność hamowania  $S$  zdefiniowana jako strata energii ( $dE$ ) na jednostkę drogi ( $dx$ ),

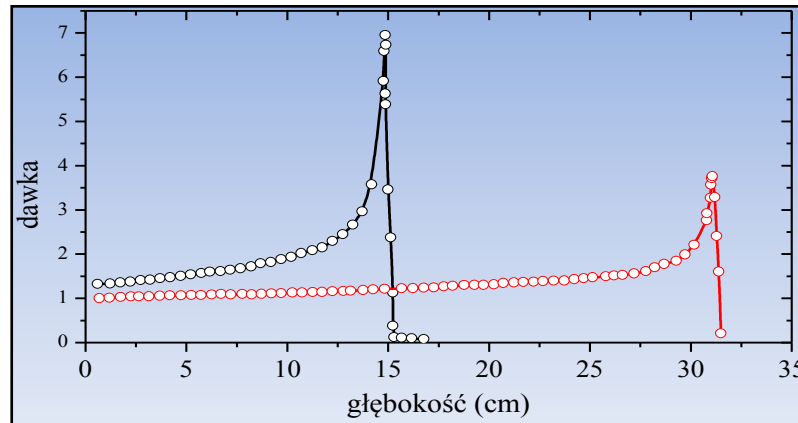
oraz częściej używana masowa zdolność hamowania  $S/\rho$ :  $\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$

$[\frac{MeV \cdot cm^2}{g}]$  (powszechnie stosowana jednostka).



Należy również wspomnieć, że ze zdolnością hamowania powiązana jest liniowa gęstość jonizacji  $J$ :  $J = \frac{\Delta I}{\Delta x} = \frac{1}{W} \frac{\Delta E}{\Delta x}$ , gdzie  $\Delta I$  to liczba par jonów wytworzona na odcinku  $\Delta x$ ,  $W$  – średnia energia potrzebna na wytworzenie pary jonów.

Zależność liniowej gęstości jonizacji (lub dawki) od odległości od źródła (lub granicy ośrodka) nosi nazwę krzywej Bragga.



Rys. 16. Krzywa Bragga dla cząstek  $\alpha$  o energii 150 (kolor czarny) i 225 MeV/ $\mu$  (kolor czerwony) w wodzie. [7]

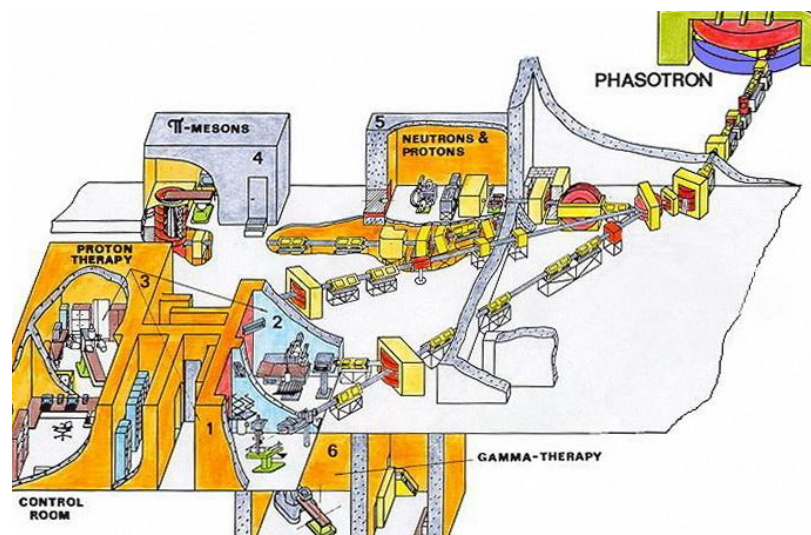
Pik Bragga jest bardzo wąski, zatem w celu naświetlenia całego guza nowotworowego konieczne jest jego rozszerzenie. Dokonuje się więc superpozycji pików Bragga wiązek o różnych energiach. Obszar płaski utworzony ze złożenia wielu pików Bragga to SOBP (ang. Spread-Out Bragg Peak).

## Kilka faktów historycznych o kompleksie medyczno-technicznym w Dubnej

Pierwsze eksperymenty wykorzystujące wiązkę protonów do radioterapii nowotworów złośliwych w Laboratorium Problemów Jądrowych w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych rozpoczęto w 1967 roku. Oddano wówczas do użytku kompleks medyczno-techniczny (MTC), który został zaprojektowany tak, by służył leczeniu pacjentów onkologicznych poprzez wykorzystanie ciężkich cząstek. Zespół ten jest oparty na akceleratorze protonów pozwalającym osiągnąć maksymalną energię wyjściową cząstki równą 660MeV. [11]

W MTC zostały opracowane i wdrożone w życie różne sposoby leczenia chorób onkologicznych. Wśród nich wymienić można (Rys. 17):

- stosowanie wiązki protonów o różnych energiach przeznaczonej dla różnych typów nowotworów (kabina 1);
- tak zwany *shoot-through* - zastosowanie wiązki protonów o maksymalnej energii 660MeV (kabina 3);
- leczenie pacjentów onko-ginekologicznych (kabina 2);
- eksperymenty wykorzystujące mezony  $\pi$ , które dają pewne korzyści przy niszczeniu komórek nowotworowych w porównaniu z protonami (kabina 4);
- terapię neutronową (kabina 5);
- standardowe leczenie gamma w urządzeniu "Rokus" (kabina 6).



**Rys. 17.** Schemat dubieńskiego kompleksu medycznego. [1,2,3 - kabiny, w których prowadzona jest terapia protonowa, 4 - eksperymenty wykorzystujące mezony  $\pi$ , 5 - kabina do terapii neutronowej i protonowej, 6 - standardowe leczenie gamma w urządzeniu "Rokus" ] [11]

Otwarcie w grudniu 1999 roku wyspecjalizowanego oddziału radiologicznego w miejscowym szpitalu nadało badaniom nowy impuls oraz pozwoliło na sprowadzenie do Dubnej wykwalifikowanych radiologów z Moskwy, Obnińska i Omska. [3]

Szybki postęp techniczny w diagnostyce medycznej oraz zastosowanie komputerów doprowadziły do rozwoju w radioterapii – wprowadzono komputerowe symulacje terapii oraz modelowanie wiązek. Ta metoda w odniesieniu do terapii protonowej głęboko osadzonych guzów została zastosowana po raz pierwszy w Rosji i po dziś dzień jest powszechnie używana. Dzięki niej maksimum rozkładu dawki jest określone bardzo precyzyjnie (z dokładnością do milimetrów) i dopasowane do kształtu guza. Jak już wspominałam, umożliwia to ekspozycję w lokalizacjach, które kiedyś były niedostępne dla konwencjonalnej radioterapii. Dodatkowo na rozwój MTC wpłynęła wieloletnia współpraca z Medyczo-Radiologicznym Centrum Naukowym (ros. МРЦ ПАН - Медицинский радиологический научный центр<sup>3</sup>) w Obnińsku, która pozwoliła na wdrożenie zaawansowanych programów badawczych terapii protonowej oraz współpraca z firmą IBA - światowym liderem w leczeniu protonami. Poszerzyło to znacznie potencjał ZIBJ w rozwoju unikalnych systemów dla centrów terapii protonowej. Do tego doszło doświadczenie w budowie akceleratorów i aparatury medycznej pozwalające ZIBJ na produkcję sprzętu dla ośrodków terapii protonowej.

Efektywność leczenia w MTC jest wysoka dla szerokiego zakresu lokalizacji zmian nowotworowych - są to przede wszystkim nowotwory w mózgu, rak nosogardzieli i jamy ustnej, gardła, szyi, płuc, prostaty, szyjki macicy, pęcherza itp. Tak, jak już wspomniałam lista ta z roku na rok wydłuża się dzięki ciągłemu wysiłkowi naukowców i wdrażaniu w życie nowych rozwiązań technologicznych.

Oprócz Dubnej, w Rosji znajdują się dwa inne ośrodki wykorzystujące wiązkę protonów do radioterapii. Są to Instytut Fizyki Teoretycznej i Eksperymentalnej (ITEP) w Moskwie oraz Petersburski Instytut Fizyki Jądrowej (PINP). Dubna jest jednak liderem w tej dziedzinie.

---

<sup>3</sup> <http://mrrc-obninsk.ru/index.php/en/>

## Dubieński akcelerator

Wymagania dotyczące właściwości wiązek protonowych stosowanych w medycynie są dokładnie wytyczone, dlatego potrzebne są odpowiednie akceleratory przyspieszające je do pożądanych energii. W jaki sposób odbywa przyspieszanie cząstek?

Strumień wysokoenergetycznych protonów otrzymuje się w akceleratorach składających się z magnesów dipolowych tworzących obszar jednorodnego pola magnetycznego. W znajdującej się pomiędzy dipolami szczelinie generowane jest oscylujące pole elektryczne. Dostarczone ze źródła protony poruszają się wewnątrz duantów torem zbliżonym do łuku w obszarze jednorodnego pola magnetycznego. Po wpadnięciu w szczelinę pomiędzy duantami zostają przyspieszone w polu elektrycznym, a następnie ponownie zawracają w polu magnetycznym. Wraz z każdym obrotem w cyklotronie wzrasta energia cząstek i zwiększa się promień zataczanych przez nie łuków. Wielkość cyklotronu i siła magnesów ograniczają maksymalną możliwą do uzyskania energię ekstrakcji cząstek, od której zależy głębokość przedostawania się w głąb ciała pacjenta. Na przykład energia wiązki protonów równa 60MeV odpowiada głębokości około 30mm. Leczenie nowotworów zlokalizowanych w głębszych rejonach ciała ludzkiego wymaga już energii wiązki rzędu 230MeV, mającej zasięg około 30cm. [9]

Pierwszą ważną kwestią, z której korzystano przy projektowaniu akceleratora była zależność drogi protonów w wodzie od energii. Dlaczego rozważano drogę wiązki w wodzie? Ze względu na ogromne podobieństwo tej substancji do ludzkich tkanek.

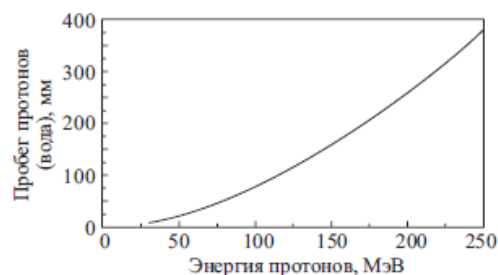


Рис. 1. Пробег протонов в воде в зависимости от значения энергии ускоренного пучка

Rys. 18. Zależność głębokości w wodzie od energii protonów. [12]

Na wykresie (Rys. 18) możemy zauważyć, że dla głębokości przenikania wiązki protonów wynoszącej 5cm wymagana jest energia równa 60-80MeV. Ponadto widzimy, że przy energii do 190MeV wiązka protonów może wnikać na głębokość 24cm.

Istotną cechą akceleratora jest również zdolność do kontrolowania ilości energii oraz skanowania przyspieszonego strumienia cząstek dla formowania trójwymiarowych pól o określonym kształcie. Wymagane pole dawki można formować przez regulację parametrów wiązki w akceleratorze, jak również systemem zewnętrznych rozpraszaczy i moderatorów. Dla otrzymania wiązki o opisanych parametrach można stosować cyklotrony lub synchrotrony. Zaletą synchrotronu jest jednak możliwość regulacji energii i położenia przestrzennego wiązki, a także kosztu budowy i eksploatacji, dlatego w Dubnej jest synchrotron. [12]

Jeśli chodzi o porównanie akceleratorów produkowanych współcześnie przez różne podmioty, to warto wspomnieć, że firma IBA wraz z SHI specjalnie dla celów medycznych opracowała projekt cyklotronu o energii maksymalnej 235MeV. Ponadto konkurencją dla nich jest firma ACCEL Instruments GmbH. W poniższej tabeli (Rys. 19) znajduje się zestawienie parametrów akceleratorów produkowanych przez te firmy.

Параметры	C-235, IBA	C-250, ACCEL	C-190, предложение
Энергия протонов, МэВ	235	250	190
Среднее магнитное поле, Тл, в центре	1,739	~ 4	0,77
на радиусе вывода	2,165	~ 4	0,92
Радиус вывода, м	1,08	~ 0,9	~ 2,1
Магнитное поле на радиусе вывода, Тл, в холме	3,09	4,0	0,6
в долине	0,985	1,6	1,1
Зазор, см, в долине	60	—	38
в холме	9,6–0,9	—	14
Периодичность структуры магнитного поля	4	4	4
Ампер-витки обмотки, кА	525	—	150
Потребляемая мощность, кВт	190	40 (охлажд.)	120
Масса магнита, т	210	90	400

Rys. 19. Parametry akceleratorów produkowanych przez różne firmy. [12]

Każdy z akceleratorów pozwala na uzyskanie wiązki potrzebnej do przeprowadzenia terapii protonowej. Opis sposobu wytwarzania wiązki nie jest tematem niniejszej pracy, jednak osoby zainteresowane tym tematem mogą odesłać do publikacji dostępnej na stronie ZIBJ. [12]

## Terapia protonowa w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych

Odwiedzając stronę internetową: <http://nrv.jinr.ru/alekseev/photo/jinr/phasotron/> można udać się na wirtualne zwiedzanie pomieszczenia, w którym odbywa się w Dubnej napromienianie pacjentów oraz hali, w której znajduje się fazotron. Po najechaniu kursorem na odpowiednią część zdjęcia pojawiają się informacje dotyczące poszczególnych sprzętów.

Aby móc wprowadzić terapię protonową w życie, potrzebne są przyspieszone do dużej energii protony oraz odpowiednie stanowisko terapeutyczne. W tym rozdziale chcę je dokładniej omówić.

Protony to jadra atomowe  ${}^1_1H$ . Do ich przyspieszenia służą akceleratory. Właśnie taki akcelerator znajduje się w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej (Rys. 20, 21, 22). Jest to zbudowany w 1985 roku fazotron z sześcioma kabinami, w których wykorzystywane są:

- cztery wiązki protonów o różnych energiach (od 100 do 660 MeV) przeznaczone do napromieniowania głęboko położonych guzów;
- wiązka mezonów  $\pi$  o wysokiej intensywności z energią między 30 a 80 MeV;
- neutrony (o średnich energiach w wiązce wynoszących około 350 MeV) służące do napromieniowywania rozległych nowotworów odpornych na promieniowanie;
- terapeutyczny moduł gamma wykorzystywany jako zapasowe źródło promieniowania, stosowany również w telegammaterapii<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> telegammaterapia - [gr.], sposób leczenia nowotworów za pomocą promieniowania jonizującego  $\gamma$  o dużej energii (powyżej 500 keV), emitowanego przez jądra izotopu promieniotwórczego, najczęściej kobaltu ( ${}^{60}Co$ ) lub cezu ( ${}^{137}Cs$ ), umieszczonego w obudowie (bomba kobaltowa);





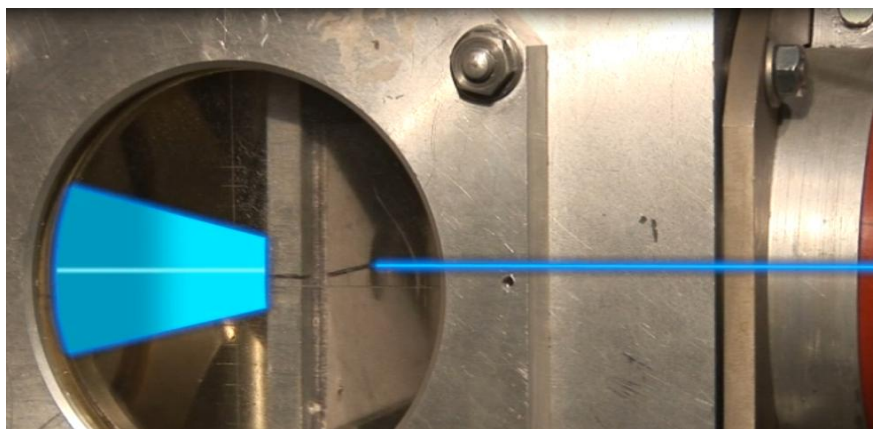
Rys. 20, 21, 22. Zdjęcia wykonane na hali, w której znajduje się fazotron [1. konwerter częstotliwości; 2. uzwojenia elektromagnesu; 3. pompa dyfuzyjna; 4. rama elektromagnesu] [11]



Rys. 23. Zdjęcie wykonane na hali, w której znajduje się fazotron [1. soczewki kwadrupolowe, 2. jonowód] [11]

Tak, jak już wspomniałam, cząstki przyspieszane są po orbitach kołowych. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu rdzenia elektromagnesu wytwarzającego silne pole magnetyczne. W tym polu znajduje się komora akceleracji, w której łukiem elektrycznym jonizuje się wodór wytwarzając w ten sposób protony. Protony zaczynają poruszać się po torach kołowych, a dzięki zmieniającemu się polu elektrycznemu rozpędzają się do ogromnych prędkości, a następnie wyprowadzane są na zewnątrz za pomocą jonowodu (Rys. 23). Ustawione na drodze niewidzialnej wiązki elektromagnesy pozwalają na zmianę jej kierunku. Wiązka dociera do szatera medycznego, który jest otwierany i zamykany przez osoby prowadzące terapię.

Wiązka ma rozmiar około 3mm. Trzeba ją uformować dla potrzeb terapii. Można tego dokonać na przykład poprzez umieszczenie na jej drodze folii tantalowej, która spowoduje jej poszerzenie (Rys. 24).



Rys. 24. Schematyczny rysunek obrazujący poszerzenie wiązki na folii tantalowej. [11]



Ostatecznie wiązka dociera do pomieszczenia, w którym prowadzona jest terapia pacjentów (Rys. 25, 26).



**Rys. 25, 26.** Zdjęcia wykonane w gabinecie zabiegowym, w którym odbywa się napromienianie pacjenta wiązką protonów [1. zestaw filtrów grzebieniowych; 2. maska mocująca wykonana z termoplastiku; 3. krzesło terapeutyczne; 4. zespół detektorów do rentgenowskiej tomografii komputerowej; 5. generator promieniowania rentgenowskiego]. [11]

Aby móc w pełni wykorzystać możliwości terapii protonowej, trzeba najpierw właściwie zaplanować ekspozycję pacjenta na promieniowanie. By tego dokonać konieczne jest zgromadzenie trójwymiarowej informacji o lokalizacji tkanek nowotworowych. Na początku precyzyjnie oblicza się pozycję, jaką powinien przyjąć pacjent w trakcie naświetlania. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu rentgenowskiego tomografu komputerowego (CT). W czasie badania pacjent leży nieruchomo

z założoną na głowę specjalną maską (Rys. 27, 28). Zwykle wykonywanych jest do 100 przekrojów z krokiem wynoszącym od 1 do 2mm.



**Rys. 27, 28.** Badania umożliwiające ścisłe określenie lokalizacji guza. [5]

Następnie wyniki są przesyłane do komputera, który pozwala na obliczenie najlepszych parametrów naświetlania. Jest to bardzo złożony proces, ale pomagają w nim specjalnie stworzone programy komputerowe. Obliczają one m.in. przekrój wiązki i odpowiednią pozycję pacjenta. Wykonywane są również symulacje przebiegu terapii.

W trakcie diagnostyki i w czasie kolejnych zabiegów pacjent nie powinien się poruszyć. Aby to zapewnić, sporządza się dla niego wykonane z perforowanego termoplastiku specjalne umocowanie przypominające maskę, dzięki której można precyzyjnie ustalać pozycję głowy. Dobrze dopasowana maska jest ważna dla wygody pacjenta, a jej fragmenty nie mogą zasłaniać jego pola widzenia (Rys. 29, 30).



**Rys. 29, 30.** Maska mocująca uniemożliwiająca poruszanie się pacjenta w czasie sesji terapeutycznej. [5]

Ponadto w czasie sesji terapeutycznej pacjent jest przymocowany do specjalnego fotela terapeutycznego (Rys. 31, 32). Fotel ten posiada możliwości regulacji, co pozwala na ułożenie pacjenta w takiej samej pozycji podczas każdej z kolejnych sesji. Ma on również zapewnić pacjentowi jak najwygodniejszą pozycję. Oprócz tego w bardzo krótkim czasie (krótszym niż 5 minut) fotel można przekształcić w leżankę, która pozwoli na leczenie nowotworów zlokalizowanych w dystalnych częściach ciała pacjenta.



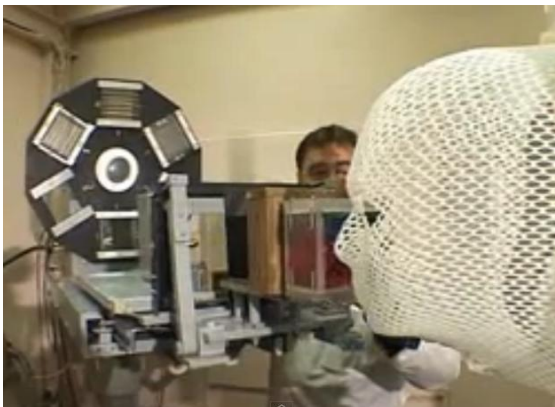
Rys. 31. Fotel terapeutyczny. [3]

W pozycjonowaniu pomagają aparaty rentgenowskie umieszczone za pacjentem.



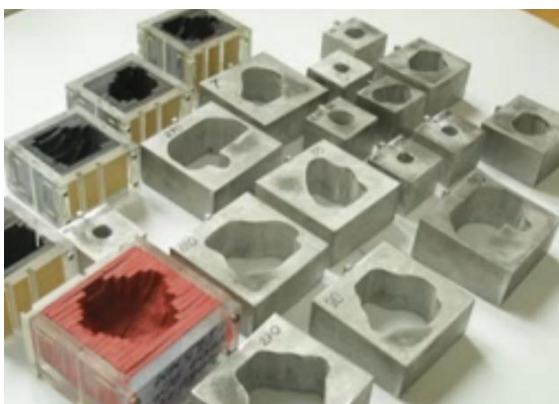
Rys. 32. Pozycjonowanie w gabinecie zabiegowym w Dubnej. [5]

Po zakończeniu pozycjonowania pacjent usadowiony jest przed jonowodem z którego ma wylecieć strumień protonów. (Rys. 33).



Rys. 33. Geometria pomiarowa. [5]

Wiązka, którą napromieniony jest pacjent, nie powinna być zbyt duża. Ma trafiać tylko w guz o określonym przekroju. W tym celu na końcówkę jonowodu zakłada się kolimator (Rys. 34, 35, 36). Sporządzany jest on indywidualnie dla każdego pacjenta.



Rys. 34, 35, 36. Kolimatory zaprojektowane i wykonane w ZIBJ w Dubnej. [3]



Samo napromienienie polega na przygotowaniu fozotronu do wyprowadzenia wiązki protonów. Ogromną liczbę jego modułów należy nastroić tak, by protony osiągnęły wymaganą prędkość, czyli miały wymaganą energię. Ponadto wiązka musi mieć przez cały czas stałe natężenie. Istotną sprawą jest też profil wiązki (natężenie w różnych miejscach szerokości wiązki). Pomiaru tych parametrów dokonuje się za pomocą fantomów w miejscu, gdzie ma się odbyć terapia. Każdego dnia, przed rozpoczęciem sesji napromieniania, terapeutyczna wiązka protonowa jest dostarczana do pokoju zabiegowego, gdzie następuje jej dokładna dozymetria. Mierzone są profile wiązki oraz rozkład dawki z głębokością w fantomie. Gdy wszystko jest już dokładnie skontrolowane i precyzyjnie ustawione, można rozpocząć radioterapię. Do pokoju terapii wprowadza się pacjenta. Następuje pozycjonowanie, a następnie rozpoczyna się terapia, która jest powtarzana przez kilka kolejnych dni.

Tak, jak wspomniałam we wstępie, w Dubnej co roku leczeniu zostaje poddanych około stu pacjentów. Tak wygląda przykładowy kalendarz pracy szpitala:

Календарь работы МТК на 2014 год

	Январь	Февраль	Март
Пн	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Вт	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Ср	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Чт	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27
Пт	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Сб	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Вс	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30

	Апрель	Май	Июнь
Пн	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Вт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Ср	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Чт	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Пт	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Сб	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Вс	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29

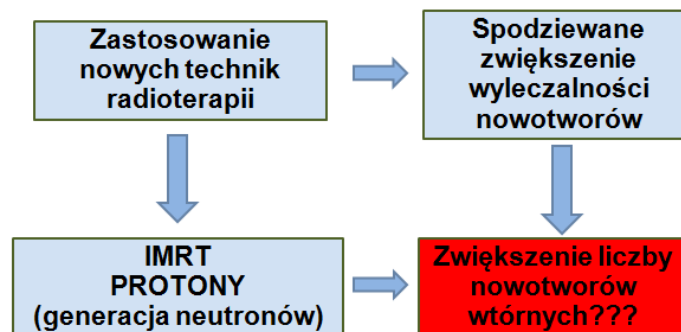
■ Дни проведения сеанса  
■ Не рабочие дни

**Rys. 37.** Kalendarz pracy MTC w 2014 roku. Na zielono zaznaczone są dni, w których dokonuje się naświetleń, zaś na czerwono – dni wolne od pracy. [3]

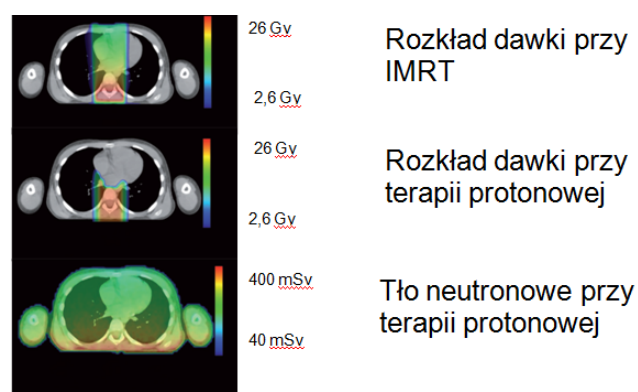
## Nowotwory wtórne

Podczas radioterapii dochodzi do uszkodzeń struktury DNA napromienionych komórek i związanych z tym mutacji (Rys. 38). Mutacje te mogą prowadzić do powstania nowotworów w wyniku wieloetapowego procesu, w trakcie którego następuje ich kumulacja. Trwa to zatem wiele lat. Ponadto pojawiają się czynniki wiekowe, genetyczne i środowiskowe. Trudno jest więc określić dokładnie które z guzów powstały na skutek radioterapii. Aby to ułatwić wprowadzono następujące kryteria rozróżnienia nowotworów wtórnych:

- nowotwory te różnią się histopatologicznie od pierwotnych,
- powstały w miejscach narażonych na promieniowanie podczas radioterapii,
- rozwinęły się w okresie co najmniej 5 lat po radioterapii.



Rys. 38. Problem nowotworów wtórnych w radioterapii. [7]



Rys. 39. Porównanie dawek w różnych typach radioterapii. [7]

Mechanizmy inicjacji nowotworów przy małych dawkach promieniowania fotonowego nie są dostatecznie dobrze poznane. Dla innych rodzajów promieniowania niepewność jest większa - nie wiemy, jak wysokie będzie ryzyko powstawania nowotworów wtórnych po terapii protonowej ze względu na jej zbyt krótkie stosowanie. Najnowsze modele wskazują jednak, że terapie hadronowe zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych w porównaniu z terapią fotonową.

## Najczęściej zadawane przez dubieńskich pacjentów pytania

Osoby poddawane terapii często mają wiele pytań, które nie dają im spokoju. Z tego względu lekarze z Dubnej postanowili wyjść im naprzeciw i odpowiedzieć na najczęściej zadawane pytania na swoim portalu internetowym. Poniżej przywołuję niektóre z nich wraz z wyjaśnieniami specjalistów.

### Czym różni się radioterapia od radiochirurgii?

W zasadzie obie te metody opierają się na zdalnej ekspozycji. Radioterapia obejmuje jednak wiele sesji (zwanymi frakcjami) i trwa do kilku tygodni. Radiochirurgię przeprowadza się zaś w kilku frakcjach przy zastosowaniu dużych, pojedynczych dawek – leczenie trwa więc krócej.

### Czy osoba w trakcie leczenia staje się radioaktywna?

Absolutnie nie! Kontakt pacjenta, który jest leczony promieniowaniem, z innymi osobami nie niesie ryzyka zagrożeń radiacyjnych.

### Jaki jest czas trwania radioterapii?

Czas radioterapii zależy od cech choroby oraz dawki, która jest konieczna, aby doprowadzić do guza, a także od metody ekspozycji. Terapia protonowej trwa zazwyczaj od 3 do 6 tygodni (15 - 30 sesji). W większości przypadków, radioterapia jest dobrze tolerowana i nie wymaga hospitalizacji.

### Jakie są skutki uboczne radioterapii?

Sporadycznie mogą wystąpić niepożądane efekty uboczne obserwowane najczęściej w regionie napromieniowanym. Lekarz powinien o nich ostrzec pacjenta i powiedzieć, co należy robić, jeśli się pojawią.

Wśród skutków ubocznych wymienić można zaczerwienienie i złuszczenie skóry, nudności, ból głowy, gorączkę, różne stany napadowe, złe samopoczucie i osłabienie. Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas radioterapii można wyeliminować lub zmniejszyć za pomocą



odpowiedniego postępowania i właściwej diety. Zazwyczaj czas rekonwalescencji to kilka tygodni od zakończeniu leczenia. Jednakże niektóre efekty uboczne mogą trwać jednak przez długi okres.

### **Czy pacjent może przygotować się do radioterapii?**

Pacjent nie jest w stanie przygotować się do terapii, może jednak podjąć działania zmniejszające ryzyko pojawienia się skutków ubocznych, a także zmniejszyć ich intensywność.

Ciało każdego pacjenta reaguje na leczenie promieniowaniem w różny sposób. Dlatego podczas planowania radioterapii lekarz bierze pod uwagę zarówno właściwości ciała (np. wiek, masę), jak również i cechy choroby. Powinien on udzielić pacjentowi rad, jak powinien zachowywać się w domu, by zmniejszyć lub uniknąć wystąpienia skutków ubocznych. Niektóre zasady, wymienione na stronie dubieńskiego kompleksu medycznego, wypisane są poniżej.

- **Poświęć więcej czasu na odpoczynek!** Potrzebujesz spać tyle, ile chcesz. Twój organizm zużywa dużo więcej energii w trakcie leczenia, więc może czuć zmęczenie. Czasami ogólnego osłabienia może trwać przez dalsze 4 - 6 tygodni po zakończeniu leczenia.
- **Dobrze się odżywiaj!** Zrównoważona dieta jest konieczna, aby zapobiec utracie masy ciała.
- **Unikaj noszenia ciasnej odzieży!** Najlepiej nosić stare ubrania, w których czujesz się komfortowo i wygodnie, takie, które można wyrzucić, jeśli zabarwią się barwnikiem markera.
- **Pamiętaj, aby powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach!** Dotyczy to nawet aspiryny!
- **Wypytaj lekarza o wszystkie wątpliwości!** Tylko on może prawidłowo udzielać porad na temat leczenia promieniowaniem, skutków ubocznych i innych zabiegów medycznych.
- **Dodatkowo pielęgnuj skórę!**
  - Nie stosuj mydła, balsamów, dezodorantów, leków, perfum, kosmetyków, proszków lub talku i innych substancji w miejscu ekspozycji bez konsultacji z lekarzem.
  - Nie pocieraj i nie drap skóry w obszarze napromienienia.
  - Nie używaj taśmy klejącej w regionie napromieniowanym.

- Nie ogrzewaj, ani nie ochładzaj (termofor, lód, itp.) regionu napromieniowania. Do mycia stosuj tylko letnią wodę.
- Jeśli chcesz w miejscu napromieniowania używać golarki elektrycznej – zapytaj lekarza o zgodę.
- Chroń skórę przed promieniami słonecznymi. Przed wyjściem na zewnątrz nałóż kapelusz i luźne ubrania, które obejmują napromieniowaną skórę. Porozmawiaj z lekarzem na temat stosowania kremów przed poparzeniem słonecznym. Chroń skórę przed nadmierną ekspozycją na światło słoneczne co najmniej do roku po zakończeniu leczenia.

## Bibliografia

1. Oficjalna strona Zjednoczonego Instytutu Badań Jądrowych w Dubnej. [Online] [Zacytowano: 23 grudnia 2014.] <http://www.jinr.ru/>.
2. *Nowotwory – plaga XXI wieku*. [Online] 10 listopada 2014. [Zacytowano: 10 listopada 2014.] <http://www.meczetgdansk.pl/nowotwory-plaga-xxi-wieku/>.
3. *Медико-технический комплекс*. [Online] [Zacytowano: 10 listopada 2014.] <http://mtk.jinr.ru/>.
4. *Протонная терапия сегодня и завтра* - Опубликовано в еженедельнике ОИЯИ "Дубна" N 32 (2008). [Online] [Zacytowano: 10 listopada 2014.] <http://nuclphys.sinp.msu.ru/mirrors/m025.htm>.
5. *Proton therapy center In Dubna* – film . [Online] [Zacytowano: 9 listopada 2014.] [http://vk.com/video-9711988\\_159284962](http://vk.com/video-9711988_159284962).
6. *Domowa encyklopedia zdrowia Reader's Digest*. Warszawa : Reader's Digest, 2007.
7. Golnik Natalia. *Wykłady do przedmiotu 'Wstęp do fizyki medycznej' przeznaczone dla studentów Wydziału Fizyki PW*. Warszawa : brak nazwiska, 2014.
8. *Terapia protonowa nowotworów oka*. film pochodzący ze zbiorów prywatnych, 2014.
9. Nowina-Konopka Małgorzata. *Terapia hadronowa w Krakowie*. Kraków, 2013. .
10. Woźniak Krzysztof. *Terapia hadronowa*. Warszawa, 2009. .
11. *JINR – Phasotron* – wirtualny spacer . [Online] [Zacytowano: 9 listopada 2014.] <http://nrv.jinr.ru/alekseev/photo/jinr/phasotron/>.
12. *Циклотрон с регулируемой энергией для протонной терапии*. Dubna, 2004. .
13. *Terapia protonowa – najlepsza w życiu*. – artykuł dostępny w World Wide Web pod adresem: . [Online] [Zacytowano: 9 listopada 2014.] <http://www.protonowa-terapia.pl/terapia-protonowa/>.
14. *Telegammaterapia* – Słownik PWN dostępny w World Wide Web . [Online] [Zacytowano: 10 listopada 2013.] <http://encyklopedia.pwn.pl/haslo/telegammaterapia;3986117.html>.

15. *Протонная терапия в России*. [Online] [Zacytowano: 10 listopada 2014.]  
<http://protontherapy.ru/proton-therapy/proton-therapy-russia.html>.

16. *Центр протонной терапии*. [Online] [Zacytowano: 9 listopada 2014.]  
[http://dubna1.ru/kaodart\\_185.html](http://dubna1.ru/kaodart_185.html).