

Fizika zračenja u radioterapiji teškim nabijenim česticama

Jurlina, Niko

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:317414>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

Niko Jurlina

FIZIKA ZRAČENJA U RADIOTERAPIJI TEŠKIM
NABIJENIM ČESTICAMA

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
FIZIKA; SMJER ISTRAŽIVAČKI

Niko Jurlina

Diplomski rad

**Fizika zračenja u radioterapiji teškim
nabijenim česticama**

Voditelj diplomskog rada: doc. dr. sc. Marija Majer

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2020.

Hvala mentorici dr. sc. Mariji Majer koja me vodila kroz ovaj rad i omogućila mi da ga uspješno završim. Hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su me pratili kroz studij. Neizmjerno hvala mojim roditeljima i cijeloj obitelji koji su mi omogućili bezbrižno školovanje i bili moja najveća podrška sve ove godine. Hvala mojoj Ružici koja mi je uljepšala zadnje godine studiranja i koja će mi uljepšavati život u budućnosti zajedno sa našom kćeri Milom. I na kraju hvala dragom Isusu koji mi je sve ove ljude stavio u moj život i koji me prati na svakom koraku života i bez kojega ništa ne bi bilo moguće. Laudetur Iesus et Maria!

Sažetak

Teške nabijene čestice, za razliku od fotona i elektrona, većinu svoje energije deponiraju u materijal na samom kraju putanje. Stoga, raspodjela doze (energija apsorbirana u jediničnoj masi materijala) po dubini u materijalu ima izraženi, jaki vrh (Braggov vrh) na kraju putanje pri čemu položaj vrha ovisi o početnoj energiji upadne čestice. Ta se fizikalna posebnost teško nabijenih čestica koristi u radioterapiji te se odabirom odgovarajuće energije snopa nabijenih čestica (u radioterapiji najčešće protoni ili ioni ugljika), energija deponira na željeno mjesto (tumor) uz maksimalnu poštedu ostalog, zdravog tkiva. U radu će se opisati fizikalni i osnovni radiobiološki principi vezani za radioterapiju teškim nabijenim česticama te će se objasniti razlike (prednosti i mane) u odnosu na konvencionalnu radioterapiju fotonima i elektronima. Također, prikazat će se razlike (prednosti i mane) protonske radioterapije i radioterapije ugljikom.

Ključne riječi: međudjelovanja nabijenih čestica, Braggov vrh, dozimetrija, radiobiologija, biološki učinci zračenja, akceleratori, radioterapija fotonima, radioterapija elektronima, radioterapija protonima i težim nabijenim česticama.

Radiation physics in heavy charged particle therapy

Abstract

Heavy charged particles, unlike photons and electrons, deposit most of their initial energy at the end of their path. Because of that, dose-depth distribution (dose is energy absorbed per unit mass of the material) has a strong peak (Bragg peak) at the end of the path. The position of the peak depends on the initial energy of the penetrating particle. That physical property of heavy charged particles is used in radiation therapy (radiotherapy). Choosing the appropriate energy of the beam of heavy charged particles (in radiotherapy most common particles used are protons and carbon ions), we can deposit the energy to the desired place (tumor), sparing the healthy tissue. In this thesis, physical and basic biological principles will be described that are important for heavy charged particle therapy and the differences (advantages and disadvantages) between conventional radiotherapy (photons and electrons) and heavy charged particle therapy will be explained. The differences between proton radiotherapy and carbon-ion radiotherapy will also be discussed.

Keywords: charged particles interaction, Bragg peak, dosimetry, radiobiology, biological effects of radiation, accelerators, photon radiotherapy, electron radiotherapy, proton and heavy ion radiotherapy.

Sadržaj

1	Uvod	1
2	Međudjelovanje teških nabijenih čestica s materijom	3
2.1	Zaustavna snaga	5
2.1.1	Bethe-Blochova formula	6
2.1.2	Energijska ovisnost	7
2.1.3	Braggova krivulja	9
2.1.4	Ovisnost o projektilu	10
2.1.5	Ovisnost o zaustavnom mediju	10
2.2	Nuklearne reakcije	11
2.2.1	Protoni	11
2.2.2	Ioni ugljika	13
3	Radiobiologija i biološki učinci zračenja	17
3.1	Direktna i indirektna oštećenja uzrokovana zračenjem	18
3.1.1	Teške nabijene čestice	19
3.1.2	Elektroni	19
3.1.3	Neutroni	20
3.1.4	Fotoni	21
3.2	Deterministički i stohastički učinci zračenja	21
3.3	Važne veličine u radiobiologiji i zaštiti od zračenja	22
3.3.1	Apsorbirana doza	22
3.3.2	LET i RBE	23
3.3.3	Ekvivalentna doza	24
3.3.4	Efektivna doza	27
4	Uređaji za radioterapiju teško nabijenim česticama	28
4.1	Dozimetri	28
4.1.1	Ionizacijska komora	28
4.2	Akceleratori	29
4.2.1	Linearni akcelerator (LINAC)	30
4.2.2	Ciklotron	32
4.2.3	Sinkrotron	35

5 Metode oblikovanja snopa	36
5.1 Braggov vrh i prošireni Braggov vrh	36
5.2 Pasivno oblikovanje snopa	37
5.3 Aktivno oblikovanje snopa	39
6 Usporedba radioterapije fotonima, elektronima i teškim ionima	40
7 Zaključak	44
Dodaci	45
A Radioterapijski centri u svijetu	45
Literatura	47

1 Uvod

Radioterapija (terapija zračenjem) je medicinska metoda liječenja zloćudnih bolesti (tumora) ionizirajućim zračenjem. Zračenje ubija stanicu odnosno uništava DNK stanice i sprječava njenu diobu. Za više od 50% onkoloških pacijenata liječenje uključuje radioterapiju. Radioterapija se može koristiti kao zasebna metoda liječenja ili u kombinaciji s drugim metodama kao što je kemoterapija koja povećava osjetljivost stanica na zračenje. Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje karcinoma (IARC, <https://gco.iarc.fr/>), u 2018. godini je procijenjeno 18.1 milijuna novih slučajeva i 9.6 milijuna smrtnih slučajeva. Očekuje se da će do 2030. godine broj novih godišnjih slučajeva oboljelih od karcinoma porasti na 23.6 milijuna. Zbog velikog broja bolesnika i zbog stalnog porasta broja novooboljelih, tehnike i metode radioterapije se brzo razvijaju, istražuju i unapređuju.

Cilj radioterapije je u ciljni volumen (tumor) isporučiti 100% doze, a da pri tom zdravo tkivo ne dobije nikakvu dozu zračenja. U praksi to nije u potpunosti izvedivo zbog naše nemogućnosti da raspodjelu zračenja skroz prilagodimo obliku tumora i zbog toga što zračenje na svom putu do tumora međudjeluje sa atomima i molekulama u našem tijelu pa zdravo tkivo uvijek dobije neku dozu zračenja. Znanstvena istraživanja i razvoj tehnologije su stoga usmjereni prema unapređenju postojećih tehnika i metoda da bi se sačuvalo zdravo tkivo, a da pritom uništimo tumorske stanice.

Teške nabijene čestice, kao što su protoni i ioni ugljika, prolaskom kroz materijal stvaraju karakterističnu raspodjelu doze, odnosno pohranjuju energiju na drugačiji način nego što to rade fotoni i elektroni. Teške nabijene čestice pri ulasku u materijal gube mali dio svoje energije te većinu svoje energije izgube u malom volumenu na kraju puta. Usko područje maksimalne doze, koje nastaje zbog karakterističnog međudjelovanja teških nabijenih čestica sa atomima i molekulama u materijalu, zove se Braggov vrh i on ovisi o vrsti i energiji nabijene čestice. Veća energija odgovara većoj dubini na kojoj se Braggov vrh pojavljuje za određenu nabijenu česticu i tako možemo, varirajući energiju, namještati Braggov vrh na željenu dubinu koja ovisi o položaju tumora. Pojava Braggovog vrha nam je jako korisna jer isporučujemo veliku dozu zračenja u tumor, a pošteđujemo zdravo tkivo.

Prve ideje primjene teških nabijenih čestica u radioterapiji počele su 1946. kada

je Robert Wilson istraživao karakteristike protonskih snopova. Njegova istraživanja bila su usmjerena primarno na zaštitu od zračenja, ali je primijetio da bi se takvi snopovi mogli koristiti i u liječenju zbog karakteristične raspodjele doze po dubini (Braggov vrh) i mogućnosti isporuke velike doze zračenja u mali, dobro definirani volumen. Dvije godine nakon toga se počelo sa istraživanjem protonskih snopova u svrhu liječenja u laboratoriju LBL (Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, USA). U istom laboratoriju, 1954. su počela liječenja pacijenata prvo protonskim snopovima, a zatim i helijevim snopovima. S terapijom težim ionima se započelo 1975. Na početku su upotrebljavani neonski snopovi zbog svog velikog RBE-a (*relative biological effectiveness*, poglavlje 3.3.2). Do 1992. godine, LBL je bilo jedino mjesto u svijetu gdje su se koristili teški ioni za liječenje dubokih tumora. 1994. godine se počelo s korištenjem ugljikovih iona u radioterapiji na institutu NIRS (National Institute of Radiological Science) u Japanu. U gotovo isto vrijeme su se razvijale različite tehnike liječenja i oblikovanja snopa iona na institutima PSI (Paul Scherrer Institute) u Švicarskoj i GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung) u Njemačkoj.

Broj radioterapijskih centara koji koriste snopove teških iona u svijetu sporo raste, a najveći razlozi za to su velika cijena izgradnje i održavanja te nedovoljno poznavanje kemijskih i bioloških procesa u tkivu ozračenom teškim nabijenim česticama. Tehnološki napredak u 21. stoljeću je ipak omogućio porast broja centara iako ih i dalje ima jako malo, a cijene su i dalje jako velike.

U ovom radu primarni naglasak je na radioterapiji protonima i ugljikom te usporedba sa terapijom fotonima i elektronima. Bit će objašnjeno međudjelovanje teških nabijenih čestica s materijom, kako međudjelovanje ovisi o vrsti i naboju iona te o vrsti materijala kroz koji ion prolazi. Naglasak će biti stavljen na ugljik i protone te će biti objašnjene reakcije koje oni mogu imati sa atomima i jezgrama materijala. Zatim će biti objašnjeni glavni pojmovi radiobiologije te učinci zračenja na stanice u ljudskom tijelu. Nakon toga će se ukratko objasniti uređaji koji se koriste u radioterapiji za ubrzanje iona (akceleratori) te za mjerenje doze ionizacijskog zračenja i njegovu detekciju (ionizacijska komora). Bit će također opisane metode oblikovanja snopa koje se koriste da bi se zračenje usmjerilo u volumen koji zauzima tumor i tako poštedilo okolno tkivo. Na kraju će biti iznesene glavne razlike u terapiji fotonima i elektronima u odnosu na terapiju teškim ionima i objasnit će se zašto je terapija teškim ionima uglavnom superiornija u odnosu na terapije fotonima i elektronima.

2 Međudjelovanje teških nabijenih čestica s materijom

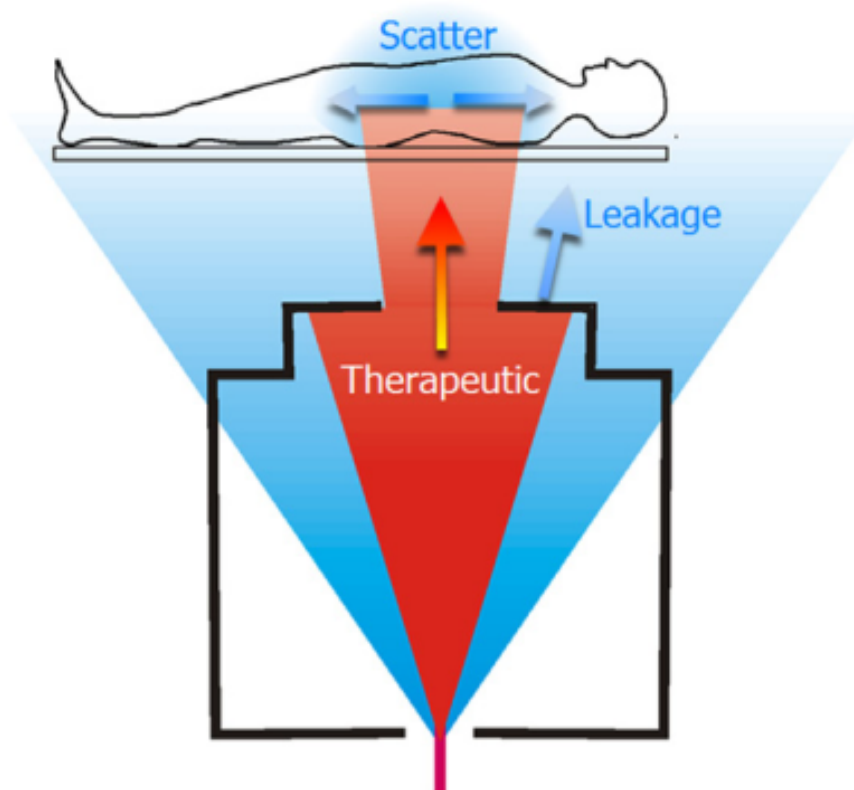
Zračenje se sastoji od fotona ili energetskih čestica. Da bismo mogli raditi eksperimentalne radove iz područja fizike zračenja i koristiti mjerne uređaje i detektore zračenja, moramo poznavati načine na koje zračenje međudjeluje s materijom. Posebno nam je to međudjelovanje važno u medicini i radioterapiji jer nam opisuje kako zračenje oštećuje tkiva i organe u tijelu. Iako zračenje općenito može biti štetno za ljudsko tijelo, odnosno uništava stanice našeg tijela, taj destruktivni učinak zračenja može se upotrijebiti i za uništavanje neželjenih tumorskih stanica. Također nam je zračenje korisno u dijagnostici gdje se najčešće koristi u oslikavanju raznih dijelova tijela. Teške nabijene čestice (protoni i teški ioni) međudjeluju s materijom na 4 načina:

1. Neelastični sudari sa atomskim elektronima u materijalu: Ovi sudari su najčešća vrsta međudjelovanja teških nabijenih čestica sa atomima i molekulama u materijalu. Događaju se zbog Coulombskog međudjelovanja između teških nabijenih čestica i atomskih elektrona. Rezultat interakcije je primarna nabijena čestica koja je izgubila dio energije i ionizirani atom. U radioterapiji ovakav način gubitka energije određuje doseg teških nabijenih čestica u tkivu.

2. Elastična raspršenja na atomskim jezgrama: Raspršenja na atomskim jezgrama nisu toliko česta pojava kao sudari sa elektronima. Ova međudjelovanja kao učinak imaju skretanje iona sa njegove putanje i određuje nam lateralno odstupanje iona od svoje putanje. Što je ion teži, to je skretanje s putanje slabije izraženo i kao rezultat toga imamo veću preciznost u radioterapiji teškim ionima.

3. Neelastične reakcije sa atomskim jezgrama (nuklearne reakcije): U ovim reakcijama nastaju sekundarni ioni, neutroni i gama zrake. Rezultat ovih reakcija je uklanjanje primarnih iona iz snopa. U radioterapiji nam ovakve reakcije smanjuju primarni tok iona i stvaraju zalutalo zračenje (*eng. stray radiation*) koje onda ozračuje cijelo tijelo. Neutroni stvoreni u takvim reakcijama su najvažniji za radioterapiju jer nam oni stvaraju zalutalo zračenje koje nam onda ozračuje cijelo tijelo. Zalutalo zračenje može nastati u tijelu čovjeka i izvan njega (u uređajima koji se koriste u radioterapiji). Shematski prikaz zalutalog zračenja prikazan je na slici 2.1.

4. Zakočno zračenje: Zakočno zračenje nastaje kao rezultat međudjelovanja



Slika 2.1: Shematski prikaz ozračivanja zalutalim zračenjem. Crvenom bojom označen je primarni snop, a plavom bojom zalutalo zračenje. Preuzeto iz [4]

nabijenih čestica sa atomskim jezgrama. Prolazeći blizu jezgre, ion osjeća njeno polje i biva skrenut sa svoje putanje. Svako skretanje, odnosno usporavanje nabijene čestice, ima za posljedicu emisiju fotona. Energija fotona zakročnog zračenja jednaka je energiji koju je nabijena čestica izgubila. Budući da vjerojatnost zakročnog zračenja opada s kvadratom mase nabijene čestice, ovaj način međudjelovanja je za teške ione zanemariiv, a postaje važan tek kod elektronskih međudjelovanja sa atomskim jezgrama.

2.1 Zaustavna snaga

Teške nabijene čestice (protoni i teški ioni) gube svoju energiju međudjelovanjem električnog polja s elektronima i atomskim jezgrama materijala kroz koji prolazi. U većini slučajeva je gotovo sva energija izgubljena u međudjelovanju s elektronima. Jezgra i elektroni osjećaju Coulombovu silu zbog prolaska nabijene čestice kroz materijal koja prenosi količinu gibanja i energiju na jezgru i elektrone, ali će elektron zbog svoje male mase odnijeti puno više energije nego što će odnijeti jezgra. Sudari s jezgrama su vrlo rijetki i gotovo da ne utječu na proces gubitka energije osim u slučaju jako velikih energija upadnih čestica. U sudaru iona mase M i energije E , sa mirujućim elektronom mase m , koja je puno manja od mase iona, nastavit će se kretati brzinom koja je približno dvostruko veća nego brzina upadnog iona i imat će energiju:

$$\Delta E = E \cdot \frac{4m}{M} \quad (2.1)$$

Za α česticu energije 4 MeV-a, ova energija je približno 2.2 keV-a. Ovaj broj predstavlja najveći mogući gubitak energije te će općenito ovaj gubitak biti puno manji. Vidimo da je i ovaj maksimalni gubitak energije malen u odnosu na energiju iona i velik broj sudara se mora dogoditi da bi se ion konačno zaustavio. U radioterapiji najčešće koristimo protone koji imaju energiju oko 200 MeV-a. Za takve protone, maksimalna moguća energija izlaznog elektrona je oko 440 keV-a i njegov doseg u vodi (koja je dobra aproksimacija ljudskog tkiva) je nešto veći od 1 mm. Kako je ion puno teži od elektrona, on ne skreće značajno sa svoje putanje te za njegov put u materijalu možemo uzeti da je pravocrtan. Doseg iona će biti konačan i ovisit će o

energiji, masi, naboju i materijalu kroz koji se ion kreće. Nabijena čestica ionizira medij kroz koji prolazi i pobuđuje susjedne atome. Oslobođeni elektroni koji imaju dovoljno energije (delta zrake) uzrokuju daljnju ionizaciju i tako proizvode još veći broj sekundarnih elektrona u procesu gubitka energije. Sekundarnim elektronima nazivamo sve elektrone koji su nastali kao produkti ionizacije, ne samo one koje imaju dovoljno energije za daljnju ionizaciju (delta zrake). Kao rezultat tih procesa dobijamo ionizacijski trag te pobude atoma i molekula na putu kojim se ion giba kroz materijal. Gubitak energije po jedinici puta iona u materijalu opisan je Bethe-Blochovom formulom.

2.1.1 Bethe-Blochova formula

Energija koju nabijena čestica gubi u materiji po jedinici duljine puta naziva se još i zaustavna snaga. Matematički izvod zahtjeva korištenje kvantne mehanike i uključuje relativističke efekte. Takav izvod je prvi put napravljen 1930. godine i poznat je kao Bethe-Blochova formula(2.2).

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{ze^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \frac{4\pi Z\rho N_A}{Amv^2} \left[\ln \left(\frac{2mv^2}{I} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \quad (2.2)$$

gdje je $v = \beta c$ je brzina iona, ze je njegov električni naboj, m je masa elektrona, N_A je Avogadrov broj, A je atomski maseni broj, Z je protonski broj i ρ je gustoća zaustavnog materijala.

Dijelovi izraza (2.2) koji sadrže β^2 dolaze od relativističkih učinaka i za čestice koje se gibaju brzinom puno manjom od brzine svjetlosti te članove možemo zanemariti. Veličina I koja se pojavljuje u formuli je srednja energija potrebna da bi se ionizirao ili pobudio atom u materijalu kroz koji ion prolazi, a naziva se još i srednji atomski ionizacijski potencijal. Tu veličinu je jako teško izračunati i u praksi se uzima da je ta veličina približno jednaka $11 Z$ eV. Čestica prolaskom kroz medij gubi energiju pa je $\frac{dE}{dx}$ negativna veličina, a $-\frac{dE}{dx}$ pozitivna veličina. Izraz (2.2) je osnovna formula no najčešće se dodaju još dva dodatka: popravak za gustoću i popravak ljuske. Prvi je važan za velike energije, a drugi za male, tj. kada brzina upadne čestice nije puno veća od brzine vezanog orbitalnog elektrona pa aproksimacija slobodnog elektrona nije primjenjiva. Kako je izvod ove jednadžbe jako kompliciran, opisat ćemo ukratko samo fizikalnu pozadinu koja određuje gubitak energije.

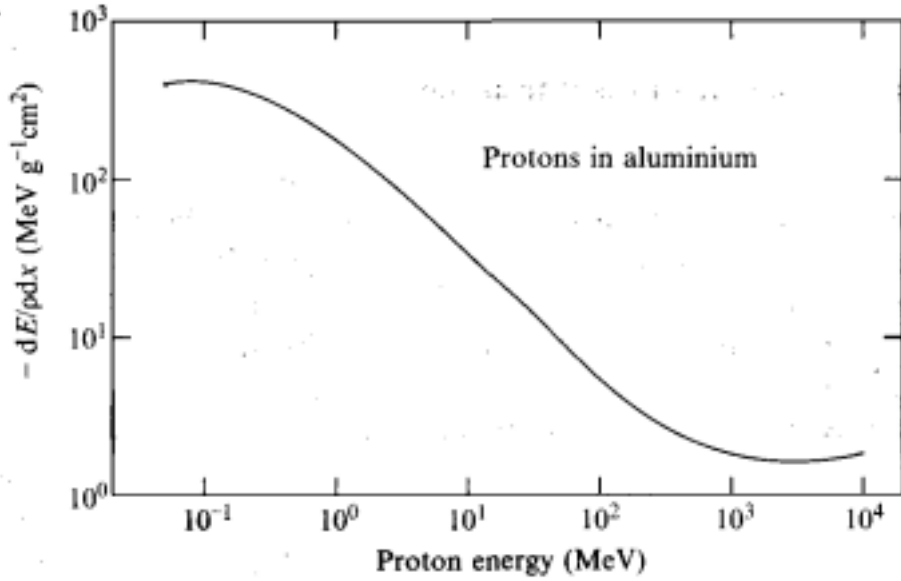
Impuls električne sile (sila · vrijeme sudara) prenosi količinu gibanja p elektronu i energija prenesena elektronu ($p^2/2m$) će ovisiti o kvadratu električne sile [$\propto (ze^2/4\pi\epsilon_0)^2$], kvadratu vremena prolaska ($\propto 1/v^2$) i o $1/m$. Količina energije prenesena na materijal ovisi o sudarnom parametru b . Sudarni paramater je definiran kao najmanja udaljenost između izvorne putanje projektila i centra potencijala koji stvara objekt kojemu se projektil približava. U našem slučaju projektili su teški ioni, a objekti koji stvaraju potencijal su atomske jezgre i elektroni. Prvi logaritamski član u formuli (2.2) dolazi od integrala po parametru b u izvodu formule i on sadrži omjer maksimalnog i minimalnog prijenosa energije. Pri minimalnom sudarnom parametru (b_{min}) prijenos energije će biti maksimalan ($2mv^2$). Povećanjem udaljenosti, tj. sudarnog parametra, prijenos energije se smanjuje. Za maksimalni sudarni parametar (b_{max}), prijenos energije jednak je srednjem ionizacijskom potencijalu sredstva (I). Često je korisno imati barem okvirne, aproksimativne izraze za opis učinaka promjene varijabli u jednadžbi pa ćemo ih ukratko opisati. Kada se promatra zaustavna snaga za isti materijal ali u dvije različite faze (npr. plinovito i tekuće), dobijamo različite rezultate za zaustavnu snagu samo zbog različite gustoće. Zbog toga je korisno uvesti pojam masene zaustavne snage koja je definirana kao omjer zaustavne snage i gustoće materijala. Tablice i grafovi masenih zaustavnih snaga u ovisnosti o energiji upadnih čestica mogu se naći u [21] ili izračunati pomoću programskog paketa SRIM ([22]).

2.1.2 Energijska ovisnost

Na slici 2.2 vidimo kako zaustavna snaga ovisi o energiji protona u aluminiju. Izgled krivulje je oblikom isti za sve ione koji putuju u mediju. Obje osi su u logaritamskoj skali. Energijska ovisnost je najviše posljedica člana $1/v^2$ u jednadžbi (2.2) osim za slučajeve jako velikih ili jako malih energija. Puno manja ovisnost o v dolazi od logaritamskog člana. Empirijski se može vidjeti da je na energijama između 100 keV-a i 1 GeV-a varijacija u energiji dobro opisana izrazom (2.3):

$$\frac{dE}{dx} \approx \frac{const.}{E^k} \quad (2.3)$$

Vrijednost eksponenta k je približno $k \approx 0.8$. Za usporedbu, energije koje se ko-



Slika 2.2: Masena zaustavna snaga kao funkcija energije protona u aluminiju. Preuzeto iz [1]

riste u radioterapiji protonima su od nekoliko MeV-a do otprilike 250 MeV-a pa se ova aproksimacija može koristiti i u svrhu proučavanja zračenja u radioterapiji. Ova aproksimacija je korisna ako nam u računu gubitka energija treba energijska ovisnost. Za primjer možemo pogledati kako bi tada ovisio doseg iona za aproksimaciju danu u izrazu (2.3).

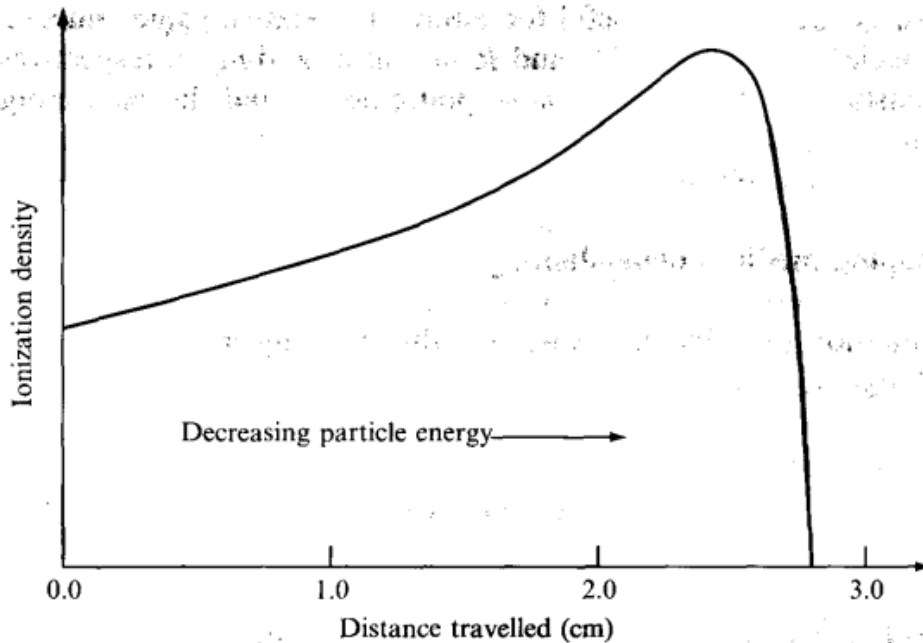
$$R = \int dx = \int_E^0 \frac{dE}{(dE/dx)} \propto E^{1+k} \quad (2.4)$$

Budući da gubitak energije $\frac{dE}{dx}$ ovisi direktno o gustoći zaustavnog medija ρ (jednadžba (2.2)), možemo zaključiti da je doseg iona obrnuto proporcionalan gustoći ρ . Stoga se za doseg često uzima veličina R' koja nije ovisna o gustoći medija i ona je definirana kao $R' = \rho R$ i ima mjernu jedinicu mase po jediničnoj površini.

Kada je energija po nukleonu veća od 1 GeV-a, $-\frac{dE}{dx}$ prolazi točku minimalne ionizacije i počinje rasti zbog utjecaja članova koji sadrže relativističke korekcije u jednadžbi (2.2). Ovako velike energije po nukleonu nećemo susresti u radioterapiji pa nam ovaj ekstrem nije od velike važnosti. Na vrlo niskim energijama, krivulja doseže svoj maksimum i počinje padati kako se energija E približava nuli. Razlog tome je što je u tom slučaju brzina iona tako mala da je maksimalan prijenos energije približno jednak I , odnosno da je $b_{min} \approx b_{max}$ i logaritamski član iščezava. Također, elektronski

uhvat postaje značajan i ne može se više pretpostaviti da je naboj iona jednak naboju jezgre, a to je bila pretpostavka za izvod izraza (2.2).

2.1.3 Braggova krivulja



Slika 2.3: Gustoća ionizacije kao funkcija prijeđene udaljenosti α čestice u zraku (Braggova krivulja).Preuzeto iz [1]

Prema jednadžbi (2.3), gubitak energije $-\frac{dE}{dx}$ se povećava kako se energija čestice smanjuje pa će se tako broj iona proizvedenih u mediju po jediničnoj duljini (gustoća ionizacije) povećavati po putu kojim prolazi čestica kako ona usporava. To znači da će čestica većinu svoje energije izgubiti pri kraju svog puta i tada gubitak energije $-\frac{dE}{dx}$ dostiže svoj maksimum, koji odgovara vrhu u gubitku energije na slici 2.2. Nakon toga čestica je skroz usporena i gubitak energije pada na nulu. Ovakvo ponašanje opisano je grafom na slici 2.3, koja prikazuje gustoću ionizacije u ovisnosti o duljini puta prijeđenog u mediju za α česticu koja putuje u zraku. Ta krivulja se naziva Braggova krivulja.

Kako čestica gubi energiju, gustoća ionizacije se povećava u ovisnosti o prevaljenom putu dok ne dosegne izraženi maksimum blizu kraja puta i taj maksimum se naziva Braggov vrh. Nakon toga gustoća ionizacije naglo pada na nulu pa nam to omogućuje da definiramo neki konačni doseg. Upravo je ova pojava od presudne važnosti u radioterapiji teškim ionima. Činjenica da teški ion gotovo svu energiju

predaje materijalu na kraju svog puta i tako stvara područje velike gustoće ionizacije, omogućuje nam da većinu energije teškog iona predamo tumoru poštedejući zdravo tkivo. Mijenjanjem početne energije teškog iona podešavamo položaj Braggovog vrha (veća energija znači Braggov vrh na većoj dubini).

2.1.4 Ovisnost o projektilu

Jednadžbu gubitka energije (2.2) možemo napisati u obliku:

$$\frac{dE}{dx} \propto z^2 f(v) \quad (2.5)$$

Iz ove jednadžbe možemo vidjeti da gubitak energije ovisi o naboju projektila, z . Izraz za doseg u ovom slučaju se dobije direktno iz jednadžbe (2.5) koristeći jednakost $dE = mvdv$, gdje je m masa upadne čestice:

$$R = \int dx = \int_E^0 \frac{dE}{(dE/dx)} \propto \frac{m}{z^2} F(v) \quad (2.6)$$

Jednadžbe (2.5) i (2.6) su korisne za procjenu vrijednosti gubitka energije jer za danu energiju upadne čestice, $\frac{dE}{dx}$ i R ovise o z^2 i $\frac{m}{z^2}$, slijedom. Za primjer, α čestica energije 40 MeV-a ima 4 puta veću zaustavnu snagu, ali jednak doseg kao i proton energije 10 MeV-a. Naime, alfa čestica ima otprilike 4 puta veću masu od protona pa joj treba 4 puta veća energija da bi imala istu brzinu kao i proton. Zaustavna snaga je proporcionalna kvadratu naboja, pa dvostruko veći naboj alfa čestice podrazumijeva 4 puta veću zaustavnu snagu, a doseg je obrnuto proporcionalan kvadratu naboja i proporcionalan masi upadne čestice, pa 4 puta veća masa i dvostruko veći naboj se međusobno pokrate i dobijemo jednak doseg kao i kod protona.

2.1.5 Ovisnost o zaustavnom mediju

Ako jednadžbu (2.2) podijelimo sa gustoćom zaustavnog medija, za određenu vrijednost naboja projektila dobijamo sljedeću ovisnost:

$$\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \propto \frac{Z}{A} \ln \left(\frac{2mv^2}{I} \right) \quad (2.7)$$

Ovu veličinu smo već definirali i zovemo je masena zaustavna snaga. Ona ima mjernu jedinicu energije po masi po jediničnoj površini. Veličina I je proporcionalna sa Z zaustavnog medija, a članovi $\frac{Z}{A}$ i logaritamski član se ne mijenjaju značajno u ovisnosti o A (osim za vodik kojemu je omjer $\frac{Z}{A}$ jednak 1, za lake elemente je 0.5 pa se smanjuje prema 0.4 za teške elemente). Korisna empirijska ovisnost za procjenu relativnih doseg iona u mediju s različitim masenim brojevima (A) i gustoćama (ρ) dana je sa Bragg-Kleemanovim pravilom:

$$\frac{R_1}{R_2} \approx \frac{\rho_2 \sqrt{A_1}}{\rho_1 \sqrt{A_2}} \quad (2.8)$$

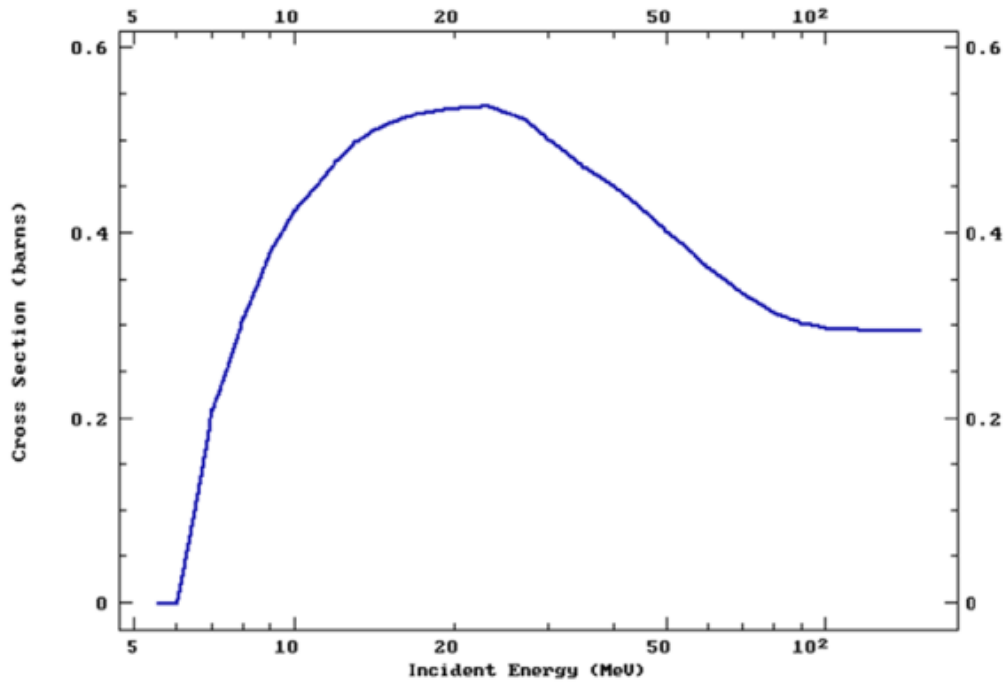
Proces zaustavljanja iona je statistički po prirodi. Postoje varijacije u prijenosu energije po sudaru i u broju ioniziranih atoma za dane iznose gubitka energije i prijeđene udaljenosti. Stoga nisu svi opaženi dosezi za monoenergetske čestice jednaki.

2.2 Nuklearne reakcije

Kao što je već spomenuto, najčešće reakcije protona i težih iona u materijalu su reakcije sa atomskim elektronima materijala. Za područje energija koje se koriste u radioterapiji važne su još i nuklearne reakcije (neelastične reakcije upadnih čestica s atomskim jezgrama) i u nastavku ćemo ih posebno razmotriti za čestice koje se koriste u radioterapiji (protoni i ioni ugljika).

2.2.1 Protoni

U neelastičnim reakcijama s atomskim jezgrama, jezgra apsorbira upadni proton, a kao produkti nastaju sekundarni ioni, neutroni i gama zrake. Takve reakcije smanjuju broj protona u primarnom snopu i mijenjaju jezgru koja je sudjelovala u interakciji. Jezgra ima pozitivan naboj i prema tome postoji i Coulombska barijera koju se treba savladati da bi uopće moglo doći do reakcija sa jezgrom. Coulombska barijera ovisi o protonskom broju Z . Udarni presjek za neelastične reakcije protona sa jezgroma ima prag na otprilike 6 MeV-a za elemente koji se nalaze u organizmu, a maksimalna vrijednost udarnog presjeka dobija se za energije protona od otprilike 20 MeV-a te se nakon toga asimptotski smanjuje na polovicu maksimalne vrijednosti. Grafički prikaz



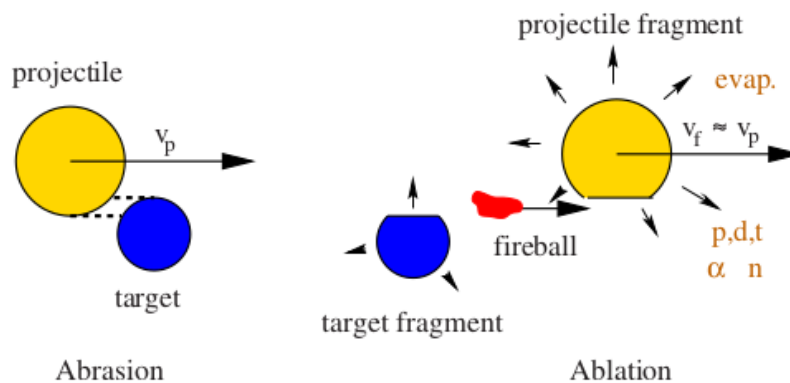
Slika 2.4: Grafički prikaz ovisnosti udarnog presjeka za nuklearne reakcije između protona i jezgre kisika o energiji upadnog protona. Preuzeto iz [4]

udarnog presjeka u ovisnosti o energiji protona za reakcije na jezgrama kisika prikazan je na slici 2.4.

U nuklearnim reakcijama izazvanim protonima nastaju sekundarni protoni, deuteroni, tritoni, te jezgre ^3He i ^4He . Sekundarni protoni mogu sačinjavati i do 10% apsorbirane doze. To je mali, ali ipak nezanemariv utjecaj u ukupnoj prostornoj raspodjeli doze. Teži ioni nisu toliko zastupljeni kao proton i sačinjavaju manje od 1% apsorbirane doze. Kao što je već rečeno, najvažnije nuklearne reakcije izazvane protonima su one u kojima nastaju neutroni koji onda ozračuju tijelo pacijenta i osoblja koje sudjeluje u liječenju. Također mogu utjecati i na osjetljive dijelove elektroničkih uređaja i oštetiti poluvodičke komponente. Stvoreni neutroni imaju jako različite energije koje se mogu razlikovati i do 10 redova veličine i jako ovise o energije protonskog snopa i njegovoj usmjerenosti. Njihov RBE (*eng. relative biological effectiveness*), koji će biti definiran kasnije u tekstu, može biti i do 20 puta veći od protonskog i fotonskog i stoga su neutroni najopasniji dio zalutalog zračenja kojem je izloženo zdravo tkivo pacijenta. Iako je doza zračenja koja dolazi od zračenja neutrona u terapiji znatno manja nego što je protonska doza koja se koristi u liječenju, trebaju se uzeti u obzir učinci takvog zračenja (stohastički učinci). U svrhu proučavanja zalutalog zračenja koriste se Monte Carlo simulacije i mjerenja doze zračenja izvan ciljnog volumena.

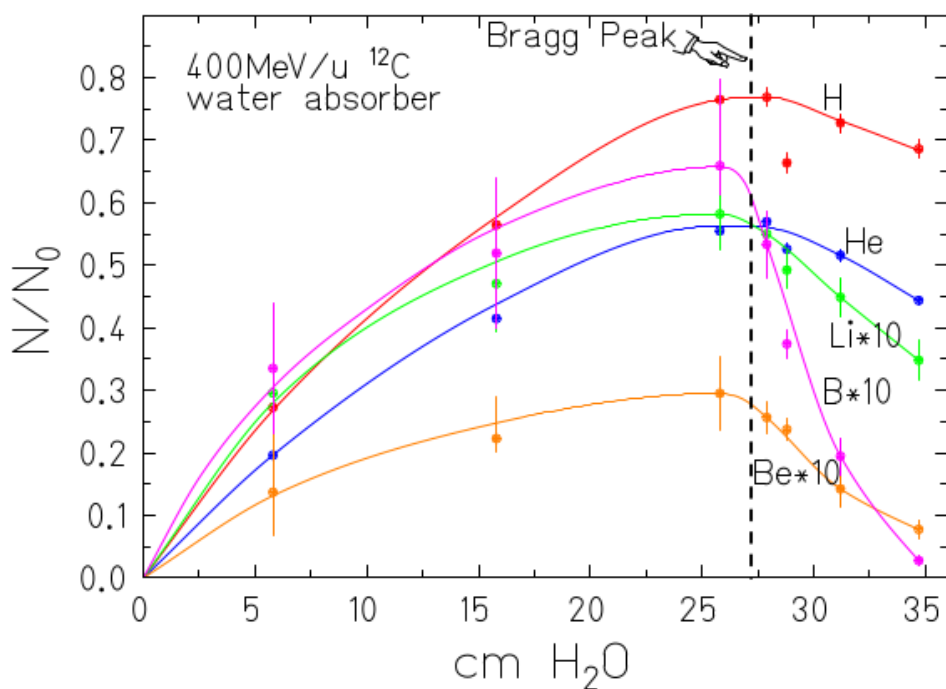
Za takva mjerenja koriste se vodeni fantomi ili fantomi napravljeni od materijala koji su slični ljudskom tkivu. Monte Carlo simulacije su računalni algoritmi koji generiraju slučajne događaje da bi se dobili numerički rezultati. Najčešće se koriste za matematičke i fizikalne modele u kojima su analitički proračuni jako komplicirani. Rezultati Monte Carlo simulacija pokazali su da su neutroni najveći problem od svih vrsta zalutalog zračenja te kako se promjenama u uređaju može smanjiti njihov doprinos. Iako je prisutna neutronska doza, i Monte Carlo simulacije i eksperimenti su pokazali da je rizik od pojave sekundarnih tumora, koji mogu nastati zbog zalutalog zračenja, znatno manji nego kod fotonske terapije. Monte Carlo simulacije su pokazale da je glavni izvor neutrona aparatura za modulaciju doseg a i da se neutronska doza znatno povećava s povećanjem doseg a te smanjuje udaljavanjem od uređaja.

2.2.2 Ioni ugljika



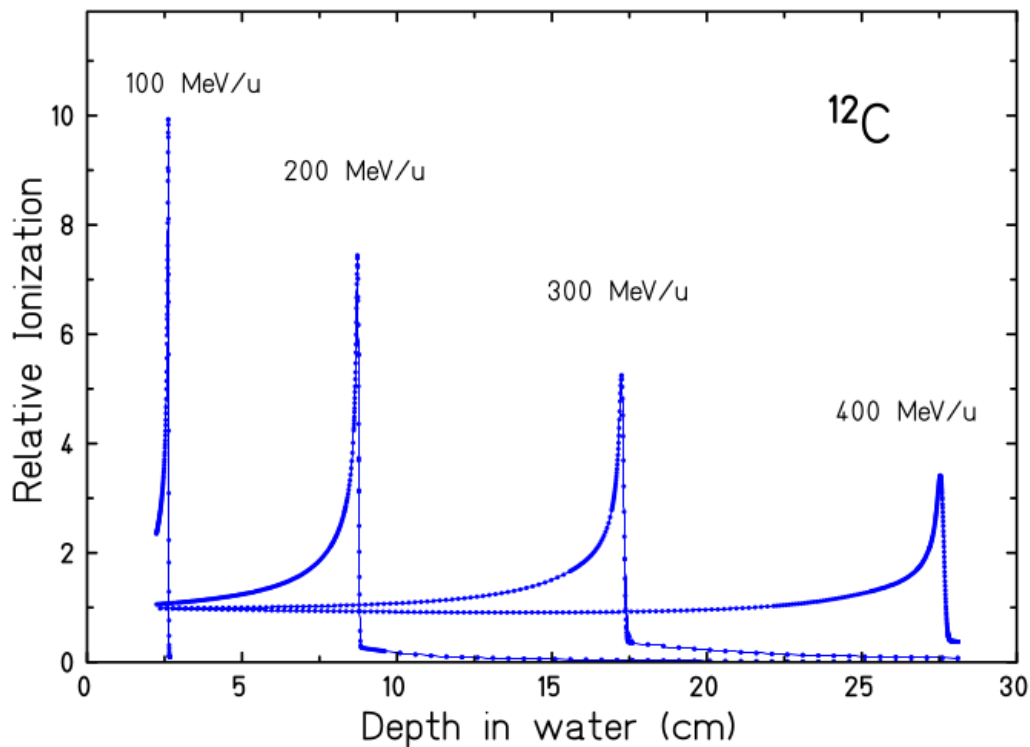
Slika 2.5: Ilustracija abrazijsko-ablacijskog modela perifernih sudara na visokim energijama. Preuzeto iz [3]

Proces zaustavljanja iona visokih energija u debelom mediju uvelike je određen sudarima s atomskim elektronima pa je vjerojatnost nuklearne reakcije mala. Ipak, učinci nuklearnih reakcija na proces zaustavljanja postaju značajni na većim energijama snopa. Na energijama od nekoliko stotina MeV-a po nukleonu može doći do pojave reakcija nuklearne spalacije (reakcije pri kojima jezgra izbacuje fragmente, npr. izbacivanje neutrona nakon fisije), a kao posljedicu dobijamo potpuni raspad jezgre projektila i mete (u centralnim sudarima) ili pojavu djelomične fragmentacije. Zbog geometrijskih razloga, centralni sudari nisu česti, te dominiraju periferni nuklearni sudari u kojima projektil gubi jedan ili više nukleona (djelomična fragmentacija).



Slika 2.6: Sekundarni fragmenti nastali u reakcijama nuklearne fragmentacije iona ^{12}C energije 400 MeV/u u vodi. Preuzeto iz [4]

Takvi sudari se mogu dobro opisati u tzv. abrazijsko-ablacijskom modelu ([3], [12]) kao proces u dva koraka. Taj proces može se vidjeti na slici 2.5. U prvom koraku događa se abrazija u zoni preklapanja (*eng. fireball*), a nukleoni izvan te zone, nazvani nukleoni promatrači (*eng. spectator nucleons*), ne sudjeluju značajno u reakciji. Preostali projektil i meta se dalje deekscitiraju evaporacijom nukleona ili klastera u drugom koraku (ablacija). Reakcije fragmentacije su predmet istraživanja nuklearne fizike već dulje vrijeme i postoji puno eksperimentalnih podataka za brojne kombinacije projektila i mete i za velike raspone u energijama projektila. U radioterapiji ugljikovim ionima, na visokim energijama snopa, dolazi do opisanih pojava. Zbog toga, velik broj početnih iona ne dođe do tumora u izvornom obliku. Kod ugljika imamo pojavu klasterne strukture, odnosno jačeg vezanja jezgre, pa u konačnici dobijemo manje uništenih iona nego što je to slučaj kod drugih jezgara (npr. ^{10}B , ^{14}N , ^{16}O , ^{20}Ne ...). U eksperimentima koji su se radili u vodi, 52% ugljikovih iona energije 400 MeV/u je dostiglo Braggov vrh nepromijenjeno, dok je ta vrijednost za ione neona bila samo 38% ([3]). Zbog nuklearne fragmentacije u kojoj se stvaraju lakši ioni koji imaju veći doseg, stvara se dozni rep iza Braggovog vrha. Prikaz sekundarnih fragmenata koji se stvaraju u reakcijama nuklearne fragmentacije kod ugljika prikazan je na slici 2.6. Promatrajući sliku vidimo da su vodikovi i helijevi fragmenti



Slika 2.7: Braggove krivulje za različite početne energije ^{12}C iona u vodi. Preuzeto iz [4]

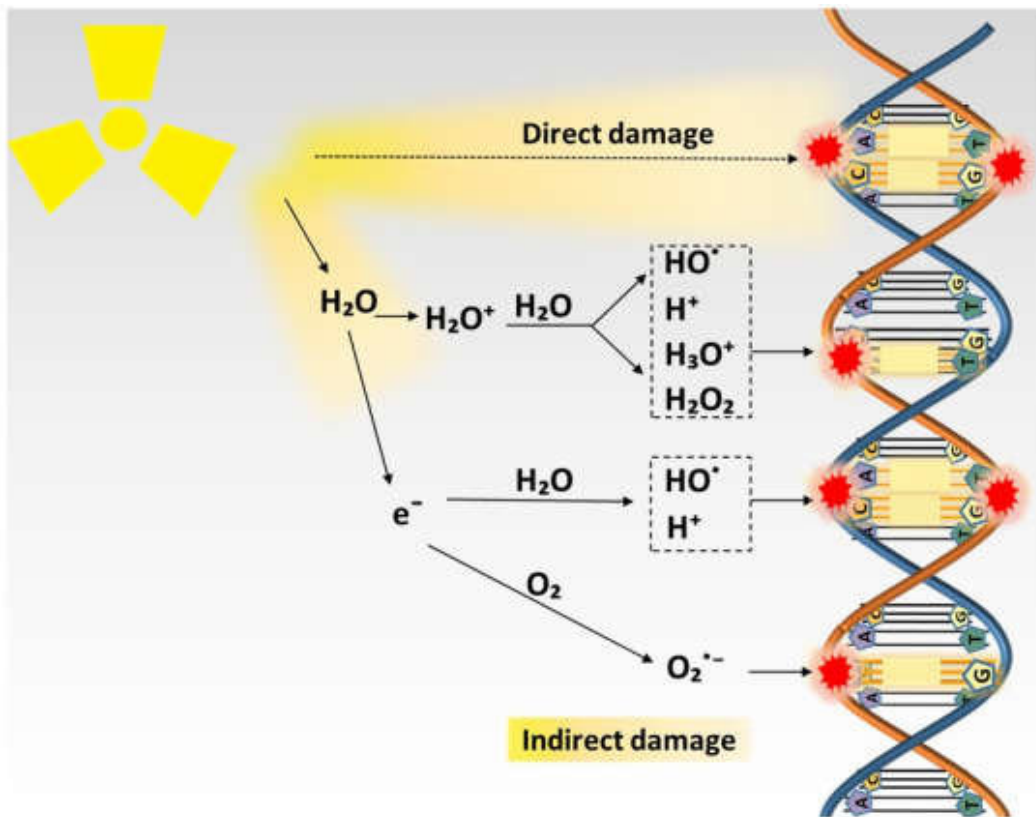
najzastupljeniji u doznom repu, dok je težih fragmenata puno manje i imaju puno manji doseg. Učinak fragmentacije na Braggovu krivulju, odnosno raspodjelu doze po dubini, vidimo na slici 2.7. Vidimo da se omjer ulazne doze i doze na Braggovom vrhu smanjuje sa povećanjem početne energije snopa. Uzrok tome je smanjenje broja primarnih iona ugljika zbog nuklearne fragmentacije. Također primjećujemo da je na većim energijama snopa vidljiv dozni rep iza Braggovog vrha i da se Braggov vrh proširuje zbog rasipanja u energiji i dosegu (*eng. energy and range straggling*). Procjenjuje se da su neutroni stvoreni u nuklearnim reakcijama imali udio u ukupnoj dozi manji od 1% što je 10 puta manje nego što je udio nabijenih iona. Neutronske doze u protonskoj terapiji i terapiji ionima ugljika su podjednake (ako se uzmu u obzir samo neutroni proizvedeni u nuklearnim reakcijama u pacijentu, a ne i u dijelovima uređaja). S ugljikovim snopovima nastaje više neutrona nego s protonskim, ali da bi se postigla jednaka doza u tumoru potrebno je puno više protona što na kraju rezultira u jednakoj neutronske dozi. Nekoliko važnih zaključaka se može izvući iz učinaka fragmentacije koji su važni za radioterapiju: 1) Nuklearne reakcije uzrokuju gubitak početnih čestica u snopu i nastajanju fragmenata sa nižim protonskim brojem. 2) Sekundarne čestice koje su nastale od projektila se gibaju sa otprilike

jednakom brzinom kao i početni ion. Takve čestice su lakše od početnih i imaju veći doseg te proizvode dozni rep iza Braggove krivulje. Taj dozni rep je važan za radioterapiju jer oštećuje zdravo tkivo koje se nalazi iza tumora. Protoni ne proizvode dozni rep, dok ga ugljik proizvodi. 3) Kutna raspodjela fragmenata je uglavnom određena kinematikom reakcije i orijentirana u smjeru kretanja iona, ali je puno šira nego što je to slučaj kod lateralnog širenja primarnih iona koje je uzrokovano Coulombovim raspršenjima. Treća stavka u radioterapiji je važna jer to znači da i bočno tkivo može primiti zračenje.

3 Radiobiologija i biološki učinci zračenja

Radiobiologija je područje znanosti koja koristi znanja iz fizike zračenja i biologije i bavi se proučavanjem učinaka ionizirajućeg zračenja na živa bića, a posebno se bavi proučavanjem utjecaja i posljedica zračenja na zdravlje ljudi.

Oštećenja u tijelu nastala zračenjem, kompleksna su i događaju se u mnogo koraka u kojima se događa promjena u našem tijelu. Prvi učinci zračenja su fizikalni učinci vidljivi u ionizaciji atoma i molekula. U nekim slučajevima dolazi do izravnih oštećenja osjetljivih molekula, a u nekim nastaju vrlo aktivni atomi i molekule (tzv. slobodni radikali) koji onda uzrokuju oštećenja osjetljivih molekula u vrlo kratkom vremenu (kemijski učinci). Zbog tih fizikalno-kemijskih učinaka u stanicama nastaje cijeli niz zamršenih promjena. U konačnici one mogu dovesti do biološkog učinka: stanica se promijenila ili više nije sposobna obavljati svoju ulogu i nastupa smrt stanice. Biološka oštećenja mogu biti vidljiva u danima i tjednima nakon ozračivanja i ako je prevelik broj stanica izgubljen može doći do smrti organizma. Oštećenja u organizmu nastale zračenjem mogu se očitovati i tek nekoliko godina ili desetljeća nakon što je tijelo bilo izloženo zračenju (tzv. kasni učinci). Takva očitovanja su najčešće u obliku tumora ili genetskih promjena koje se onda prenose na iduće generacije. Kasni biološki učinci zračenja su proučavani desetljećima. Najviše podataka o kasnim učincima malih doza zračenja imamo od nuklearnih napada u Hiroshimi i Nagasakiju. Još nam nije sasvim poznato kako se sve događaju male promjene u tijelu koje nastaju kad su ljudi izloženi malim količinama zračenja, a čije se posljedice vide tek nakon nekog vremena. Proučavanje utjecaja malih doza zračenja je od velike važnosti za svakodnevni život i vrlo je važno znati negativne utjecaje zračenja da bi ih mogli spriječiti u liječenju pacijenata i odrediti optimalne i sigurne doze za ljude koji su svakodnevno izloženi zračenju kao što su ljudi koji idu na terapije zračenjem, radnici koji rade u blizini nuklearnih postrojenja ili bilo kakvog izvora nuklearnog zračenja, ali i cijelo stanovništvo koje je uvijek izloženo nekoj dozi zračenja. U ovom poglavlju će biti opisan utjecaj zračenja na ljudski organizam i bit će opisani osnovni pojmovi i veličine u radiobiologiji.



Slika 3.1: Slikovit prikaz direktnih i indirektnih oštećenja nastalih zbog ionizirajućeg zračenja. Preuzeto iz [13]

3.1 Direktna i indirektna oštećenja uzrokovana zračenjem

Oštećenja koja nastaju u stanici koja je pogođena zračenjem mogu biti direktna i indirektna. Slikovito je to prikazano na slici 3.1. Direktna oštećenja nastaju kada zračenje direktno međudjeluje sa staničnom strukturom i oštećuje ju. Takva oštećenja najčešće stvara zračenja visokog LET-a (*eng. linear energy transfer*). Pojam LET-a bit će objašnjen kasnije u tekstu (poglavljje 3.3.2). U takvo zračenje spadaju protoni i teški ioni te neutroni visokih energija. S druge strane, postoje i indirektna oštećenja nastala zračenjem. Ona se događaju kada zračenje prvo djeluje sa molekulama i atomima u stanici (najčešće s vodom) te stvaraju slobodne radikale koji su jako reaktivni. Slobodni radikali onda reagiraju sa deoksiribonukleinskom kiselinom (DNK) i oštećuju je. Indirektna oštećenja najčešće su uzrokovana zračenjem niskog LET-a. Stanica ima sposobnost oporavka od zračenja i prekinute veze može ponovo obnoviti ako oštećenja nisu prevelika. Međutim, ako se dogodilo preveliko oštećenje (zbog velike doze zračenja) koje stanica ne uspije popraviti ili se dogodio preveliki broj oštećenja, pojavljuju se biološki učinci zračenja. Oštećenja koja se mogu popraviti

najčešće su ona u kojima je došlo do prekida jednog lanca molekule DNK (*eng. single strand break, SSB*), a oštećenja za koja je velika vjerojatnost da se neće moći popraviti najčešće su prekidi oba lanca molekule DNK (*eng. double strand break, DSB*).

Način na koji zračenje gubi energiju u tkivu uvelike ovisi o vrsti zračenja i njegovoj energiji. Trenutni rezultat ozračivanja tkiva je pohranjivanje energije u tkivo te ionizacija i pobuđenja atoma i molekula. Razlikujemo dvije vrste zračenja, a to su direktno ionizirajuće zračenje (nabijene čestice - elektroni, protoni, teški ioni) i indirektno ionizirajuće zračenje (neutralne čestice - fotoni i neutroni). Direktno ionizirajuće zračenje može u jednom koraku (tj. direktno) pohraniti energiju u materijal. Indirektno ionizirajuće zračenje prvo predaje energiju nabijenim česticama koje onda pohranjuju energiju u materijal. Obje vrste zračenja (direktno i indirektno) mogu uzrokovati obje vrste oštećenja (direktna i indirektna). Sada će biti opisani detalji pojedinih vrsta zračenja koji su važni za radiobiologiju.

3.1.1 Teške nabijene čestice

U ovu skupinu ubrajamo protone i sve teške ione. Oni spadaju u direktno ionizirajuće zračenje i najčešće uzrokuju direktna oštećenja te gube energiju prema Bethe-Blochovoj jednadžbi (2.2). Primarni način gubitka energije je u sudarima sa elektronima. Gustoće ionizacije i pobuđenja su visoki i proporcionalni su kvadratu naboja čestice za danu brzinu. Gustoća ionizacije doseže svoj maksimum pri kraju dosega čestice, a taj maksimum je Braggov vrh. Npr. α čestica energije 1 MeV, u tkivu putuje svega nekoliko desetaka mikrometara pa prema tome možemo zaključiti da ju koža vrlo lako zaustavlja. Problem može nastati kada se neki izotop koji emitira alfa čestice unese u tijelo i onda se može dogoditi šteta na nekim unutarnjim organima koji su puno osjetljiviji od kože. U radioterapiji moramo postaviti Braggov vrh duboko u tijelu gdje se tumor nalazi pa nam zbog toga trebaju puno veće energije (nekoliko stotina MeV-a).

3.1.2 Elektroni

Primarni način gubitka energije elektrona u materiji je, kao i kod teških nabijenih čestica, sudarima s drugim elektronima. Razlika je u tome što su elektroni puno lakši i vrlo se lako rasprše i, za razliku od teških nabijenih čestica, nemaju u ma-

teriji približno ravnu putanju. Također je njihova energija koju gube po jediničnoj duljini puno manja nego što je to kod teških nabijenih čestica iste energije. Prema tome, možemo zaključiti da će elektroni prodrijeti dublje u tkivo nego teški ioni iste energije. Elektroni energije 1 MeV putuju nekoliko desetaka milimetara u tkivu prije nego što se zaustave. Elektroni također gube energiju emitirajući zaključno zračenje (*njem. bremsstrahlung*) u interakciji sa jezgrama materijala kroz koji prolaze. Kao ukupni rezultat dobijamo energiju koja je raspoređena na puno većem volumenu i ionizacijska gustoća je puno manja nego što je to kod teških iona.

3.1.3 Neutroni

Neutroni su neutralne čestice pa spadaju u indirektno ionizirajuće zračenje, značajno međudjeluju samo sa jezgrama te ne mogu direktno ionizirati atom. Za biološka tkiva najvažnija međudjelovanja su elastična raspršenja i uhvati neutrona. Neutroni niskih energija, u rasponu od 0.025 do 100 eV, gube energiju primarno reakcijama uhvata neutrona. Ljudsko tijelo je uglavnom sastavljeno od vode, pa prema tome ima i veliku gustoću vodikovih atoma. Zbog toga je glavna reakcija uhvata neutrona u tkivu:



Oslobođeni foton u ovoj reakciji ima energiju 2.2 MeV-a i najvažniji je za ionizacije i moguće biološke učinke. Na srednjim energijama, od oko 0.1 do oko 20 keV-a, i raspršenja i neutronske uhvati postaju bitni načini gubitka energije neutrona u tkivu. Na visokim energijama, u keV-skom području, neutroni gube energiju najviše u elastičnim sudarima dok ulaskom u MeV-sko područje postaju značajni neelastični sudari i nuklearne reakcije. Zbog velikog broja vodikovih atoma u tijelu, dominiraju elastični sudari s protonima. Neutron gubi velik dio energije u sudaru s protonom jer je njihova masa približno jednaka. Nakon sudara, odbijeni proton proizvodi gusti ionizacijski trag u procesu usporavanja. Neutroni se također sudaraju s drugim jezgrama u tkivu (ugljik i kisik) koje onda uzrokuju još veću ionizacijsku gustoću na vrlo kratkom putu.

3.1.4 Fotoni

Fotoni su indirektno ionizirajuće zračenje koje međudjeluje s materijom preko tri glavna procesa: Comptonско raspršenje, fotoelektrični učinak i proizvodnja para. Udarni presjeci za sva tri procesa, pa time i atenuacija fotona u nekom materijalu, ovise o energiji fotona i protonskom broju (Z) materijala. Ljudsko tkivo sadrži uglavnom elemente niskog protonskog broja (ugljik, kisik, vodik) i prema tome se može zaključiti da je Comptonovo raspršenje glavni način gubitka energije za fotone energije od oko 40 keV-a do nekoliko desetaka MeV-a. Raspršeni fotoni nakon toga se mogu opet Comptonски raspršiti ili se apsorbirati u atomu, ovisno o energiji. Energija predana materijalu nije lokalizirana i približno eksponencijalno opada sa dubinom i takvo zračenje može prodrijeti duboko u materijal. Npr., γ -zrake energije nekoliko MeV-a zahtijevaju debeli olovni štitić za učinkovitu zaštitu.

3.2 *Deterministički i stohastički učinci zračenja*

Deterministički učinci zračenja su oni učinci koji sigurno nastaju ako se prekorači neka granična doza zračenja (prag) koja je potrebna da bi se biološki učinak i ostvario. S povećanjem doze dolazi i povećanje učinka. Te količine zračenja koje prelaze određeni prag, uzrokuju smrt velikog broja stanica i zbog toga sigurno dolazi do trenutne pojave posljedica u organizmu. Ovi učinci manifestiraju se jako brzo. Najčešći vremenski period kada ih počinjemo primjećivati je od nekoliko dana do nekoliko mjeseci.

Stohastički učinci nemaju određeni prag doze za koji se pojavljuju nego se mogu pojaviti za bilo koji iznos doze zračenja. Za stohastičke učinke možemo govoriti samo o vjerojatnosti da se učinci dogode i ta vjerojatnost ovisi o dozi. Vrijeme koje je potrebno proći da bi ovi učinci bili vidljivi je dulje nego što je to kod determinističkih učinaka i može biti od nekoliko godina do nekoliko desetljeća. To vrijeme naziva se vrijeme latencije. Primjeri stohastičkih učinaka su pojava karcinoma i genetske promjene. Saznanja o stohastičkim učincima dobijaju se praćenjem zdravlja velike ozračene populacije i uspoređivanjem s neozračenom populacijom (tzv. epidemiološke studije). Najveću epidemiološki proučavanu populaciju čini oko 120000 osoba iz Hiroshime i Nagasakija koje su preživjele eksploziju atomske bombe. Navedena populacija predstavlja najvažniji izvor podataka o stohastičkim učincima i

procjenu rizika jer, osim što je brojčano najveća, uključuje osobe oba spola i svih dobnih skupina, ozračene po cijelom tijelu te dug period praćenja.

3.3 Važne veličine u radiobiologiji i zaštiti od zračenja

Količina zračenja koju tijelo primi ovisi o intenzitetu zračenja i o njegovoj energiji, vremenu u kojem je tijelo izloženo zračenju, području koje je ozračeno i dubini na kojoj je energija zračenja pohranjena u tijelo. Postoji više radiobioloških veličina koje opisuju koliko je zračenja tijelo primilo i u ovom potpoglavlju će biti iznesene i ukratko objašnjene te veličine.

3.3.1 Apsorbirana doza

U početku proučavanja fizike zračenja, jedan od prvih učinaka zračenja koji je bio poznat je taj da zračenje ima sposobnost ionizacije plina. Stoga je prva definirana dozimetrijska veličina, nazvana ekspozicija (X), mjerila naboj nastao ionizacijom u jedinici mase zraka ($X = \frac{dQ}{dm}$). Mjerna jedinica koja se koristila u tu svrhu bila je roentgen (R). On je definiran kao količina zračenja koja ionizacijom oslobađa $2.58 \cdot 10^{-4}$ C jednostruko nabijenih iona u 1 kg zraka pri standardnim uvjetima. Oko 34 eV energije je potrebno da se izbije jedan elektron, tj. proizvede jedan jednostruko nabijeni ion u zraku. Stoga 1 R odgovara apsorbiranoj energiji po jedinici mase zraka koja iznosi 0.0088 J kg^{-1} . Materijali koji nisu zrak se razlikuju po veličini apsorbirane energije i stoga je roentgen ispao iz upotrebe i uvela se nova veličina koja je nazvana apsorbirana doza (D). Ona određuje količinu energije apsorbiranu po jedinici mase materijala. SI jedinica za ovu veličinu je gray (Gy). Stoga 1 Gy odgovara 1 J apsorbirane energije po kilogramu mase materijala ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$). Kada ovu veličinu razmatramo u svrhu zaštite od zračenja, korisno je uvesti i srednju apsorbiranu dozu za neko tkivo ili organ:

$$D_T = \frac{\varepsilon_T}{m_T} \quad (3.2)$$

ε_T je ukupna energija pohranjena u masi m_T tkiva ili organa.

Kako će zračenje utjecati na tijelo ne ovisi samo o dozi koje je to tijelo primilo već i o brzini doze. Brzina doze uzima u obzir i vremensko trajanje izlaganja zračenju. To nam je važno jer u tijelu postoje mehanizmi koji mogu obnoviti stanice ako nisu

Vrsta zracenja	LET
250kVp X-zracenje	2keV/ μm
Gama zracenje 60Co	0.3keV/ μm
X-zraka energije 3MeV	0.3keV/ μm
Elektron energije 1MeV	0.25keV/ μm
Neutroni energije 14MeV	12keV/ μm
Tesko nabijene cestice	100 – 200keV/ μm
Elektron energije 1keV	12.3keV/ μm
Elektron energije 10keV	2.3keV/ μm

Tablica 3.1: Tipične vrijednosti LET-a za zračenja koja se koriste u medicini. Preuzeto iz [14]

uništene do kraja. Stoga brzinu doze definiramo kao dozu zračenja koje tijelo primi u jedinici vremena.

3.3.2 LET i RBE

Biološki učinci zračenja ne ovise samo o ukupnoj apsorbiranoj dozi nego također o načinu na koji je energija raspodjeljena unutar tkiva. To naravno ovisi o vrsti zračenja i njegovoj energiji.

LET (*eng. linear energy transfer*) je veličina koja se koristi da bi se odredila gustoća pohranjene energije po putu kojim je u tkivu putovala nabijena čestica. Definira se kao srednja energija deponirana po jedinici duljine u materijalu koji apsorbira zračenje. Jedinica u kojoj se mjeri LET je $\text{keV}\mu\text{m}^{-1}$. LET je komplicirana funkcija naboja i energije čestice (okvirno $\propto \frac{Z^2}{E^2}$). Tkivo je po načinu interakcije sa zračenjem vrlo slično vodi, a u vodi LET varira od $1 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$, za slabo ionizirajuće protone i elektrone, do otprilike $100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ za protone koji su u području Braggovog vrha. LET je vrlo sličan koncept zaustavnoj snazi koju smo opisali u poglavlju 2.1, ali je zaustavna snaga nešto širi pojam. LET nam govori koliko je energije apsorbirano lokalno na putu kojim nabijena čestica ide. Zaustavna snaga je definirana kao energija koju čestica izgubi po jedinici puta i ona ne mora biti apsorbirana u materijalu.

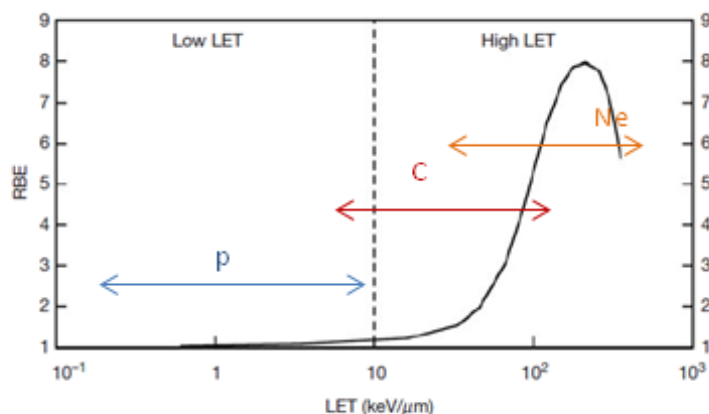
Okvirna granica između visokog i niskog LET-a je oko $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Tipične vrijednosti LET-a za neka zračenja koja se koriste u medicini možemo vidjeti u tablici 3.1. Teške nabijene čestice na niskim i srednjim energijama predstavljaju zračenje visokog LET-a. Također tu spadaju i neutroni jer oni gube energiju u tkivu uglavnom preko teških nabijenih čestica. Brzi elektroni su zračenje niskog LET-a. X-zrake i γ zrake također spadaju u zračenje niskog LET-a jer početni foton prenosi energiju na više elektrona.

U običnom materijalu, prostorna raspodjela energije nije toliko bitna. U fizikalnim eksperimentima u kojima se koriste detektori, izlazni signal nam daje informaciju o ukupnoj energiji koja je pohranjena u detektoru od strane zračenja i taj podatak nam ne ovisi, ili ovisi vrlo malo, o načinu na koji je energija zračenja pohranjena u materijal detektora. Kod tkiva je situacija drugačija i tu raspodjela energije igra veliku ulogu. U tumoru želimo imati veliku gustoću energije, odnosno veliku količinu energije pohranjenu na malom prostoru. Kod zdravog tkiva želimo što manju gustoću energije da bi sačuvali zdrave stanice. Učinci prodornog zračenja su puno ozbiljniji nego učinci iste doze zračenja kojeg se lakše zaustavi. Općenito je zračenje visokog LET-a puno štetnije i opasnije za tkivo nego ista doza zračenja niskog LET-a.

Vidimo da u medicinskoj fizici ne možemo izbjeći promatranje posljedica koje zračenje ostavlja u tkivu. To nas tjera da uvedemo novi koncept *relativne biološke učinkovitosti* (eng. *relative biological effectiveness, RBE*). Ova veličina nam govori kakav je biološki učinak doze promatranog zračenja u odnosu na istu dozu standardnog zračenja (X ili γ zračenje). Za standardno zračenje se uzimaju fotoni energije 250 keV-a. Grafički prikaz ovisnosti RBE-a od LET-u možemo vidjeti na slici 3.2. Vidimo da se na početku RBE gotovo ni ne mijenja dok je LET na niskim vrijednostima. Poslije tog slabog porasta slijedi nagli rast, a potom slijedi pad jer je, zbog visokog LET-a, gustoća energije veća nego što je potrebno da bi se nepovratno oštetilo tkivo pa je onda dio te energije uzalud potrošen. Na slici 3.2 se vidi da je kod radioterapijskih protona duž cijelog puta RBE približno isti (oko 1) i u Braggovom vrhu se malo poveća na 1.1-1.2 što je povoljno, ali ne tako povoljno kao u slučaju radioterapijskih iona ugljika. Velika prednost ugljika je što se njegov RBE poveća i nekoliko puta i to u Braggovom vrhu (tj. u tumoru), a ispred vrha (tj. u zdravom tkivu) ostaje zadovoljavajuće mali. U praksi je jako teško raditi sa veličinom kao što je RBE jer ona može biti komplicirana funkcija energije zračenja. Zbog toga se uvodi težinski faktor zračenja w_R , koji predstavlja usrednjeni RBE po energiji za dano zračenje i koji se koristi u zaštiti od zračenja.

3.3.3 Ekvivalentna doza

Ekvivalentna doza je veličina koja se koristi da bi se opisali biološki učinci zračenja i ona uzima u obzir da različite vrste zračenja različito djeluju na tkiva. Ekvivalentna



Slika 3.2: Skica ovisnosti RBE o LET. Za zračenje niskog LET-a smatra se da je $RBE \approx 1$. Za zračenje visokog LET-a, RBE raste s porastom LET-a i postiže maksimalnu vrijednost nakon čega opada s daljnjim povećanjem LET-a. Ovo svojstvo se koristi u radioterapiji teškim nabijenim česticama. Preuzeto iz [14].

doza u tkivu ili organu je dana sa:

$$H_T = w_R \cdot D_{T,R} \quad (3.3)$$

$D_{T,R}$ je prosječna apsorbirana doza u tkivu T za danu vrstu zračenja R, a w_R je težinski faktor za zračenje R. Ako imamo zračenje neutrona doze 1 Gy, energije 1 MeV, koji imaju $w_R = 20$ i γ zračenje doze 20 Gy, koje ima $w_R = 1$, dobijamo jednaki biološki učinak zračenja. Ako je prisutno više vrsta zračenja odjednom, ekvivalentna doza se dobija kao težinska suma svih doprinosa:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}. \quad (3.4)$$

Mjerna jedinica za ekvivalentnu dozu u SI sustavu je *sievert* (Sv). Težinski faktori nemaju mjernu jedinicu, bezdimenzionalni su, pa je prema tome $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J kg}^{-1}$. U tablici na slici 3.3 prikazani su težinski faktori zračenja predloženi od ICRP-a (International Commission on Radiological Protection, <https://www.icrp.org/>). Na temelju novih saznanja, u novijem izvještaju, težinski faktor za protone je smanjen na 2, a za neutrone su uvedene kontinuirane funkcije energija.

Vrsta zračenja i energija	W_R (na temelju EURATOM, 1996)	W_R (na temelju ICRP 103, 2007. https://www.icrp.org/)
Fotoni (sve energije)	1	1
Elektroni, mioni (sve energije)	1	1
Neutroni		
< 10 keV	5	Kontinuirana funkcija neutronske energije $W_R = \begin{cases} 2.5 + 18.2e^{-[\ln(E_n)]^2/6}, & E_n < 1 \text{ MeV} \\ 5.0 + 17.0e^{-[\ln(2E_n)]^2/6}, & 1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV} \\ 2.5 + 3.25e^{-[\ln(0.04E_n)]^2/6}, & E_n > 50 \text{ MeV} \end{cases}$
10 keV – 100 keV	10	
100 keV – 2 MeV	20	
2 MeV – 20 MeV	10	
>20 MeV	5	
Protoni (> 2MeV)	5	2 (svi protoni i nabijeni pioni)
Alfa čestice, fisijski fragmenti, teške jezgre	20	20

Slika 3.3: Tablica težinskih faktora za različite vrste zračenja predloženi od zakonodavnih tijela 1996. i 2007.

3.3.4 Efektivna doza

Svi organi/tkiva nisu jednako osjetljivi na zračenje i stoga je svakom organu/tkivu pridružen pripadajući težinski faktor w_T . On nam govori o osjetljivosti organa/tkiva na zračenje. Kad smo uveli ovaj faktor, možemo definirati još jednu veličinu koja se zove *efektivna doza* (E). Efektivna doza se definira za cijelo tijelo i ona je suma ekvivalentnih doza različitih tkiva pomnoženih sa odgovarajućim težinskim faktorom.

$$E = \sum_T w_t H_T = \sum_T w_t \sum_R w_r D_{T,R}. \quad (3.5)$$

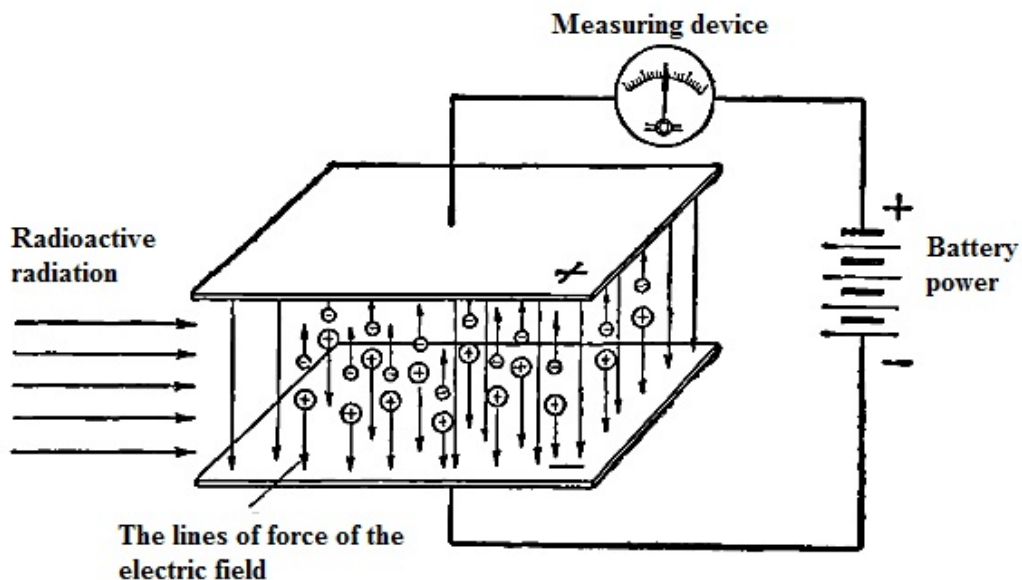
Težinski faktor w_T je također bezdimenzionalan, a efektivna doza ima jednaku mjernu jedinicu kao i ekvivalentna doza (Sv). Težinski faktori za različite organe i tkiva mogu se naći na web stranici ICRP-a (<https://www.icrp.org/>).

4 Uređaji za radioterapiju teško nabijenim česticama

U ovom poglavlju bit će opisani fizikalni principi najvažnijih uređaja koji se koriste u radioterapiji. To su akceleratori i dozimetri. Akceleratori koji se koriste u radioterapiji su linearni akceleratori (LINAC), ciklotroni i sinkrotroni. Najvažniji detektori za dozimetriju u radioterapiji su ionizacijske komore.

4.1 Dozimetri

4.1.1 Ionizacijska komora



Slika 4.1: Ionizacijska komora koristeći jednostavnu geometriju paralelnih ploča. Zračenje koje prolazi između paralelnih ploča ionizira plin i stvara ion-elektron parove. Preuzeto iz [18]

Jedan od konceptualno najjednostavnijih detektora je ionizacijska komora. Ona mjeri ionizaciju koja je proizvedena kada nabijene čestice prolaze kroz plin. Osnovna verzija komore prikazana je na slici 4.1. Ona se sastoji od dvije elektrode koje tvore kondenzator kapaciteta C između kojih postoji neki napon. Električno polje je dovoljno veliko da se spriječi rekombinacija i ono tjera elektrone na anodu, a pozitivne ione na katodu. Kako su pozitivni ioni puno teži od elektrona, oni idu puno sporije prema katodi nego što elektroni idu prema anodi. Rezultirajuća struja je proporcionalna brzini produkcije ionizacije između ploča kondenzatora. Energija koja je potrebna da bi se atom ili molekula u plinu ovisi o samom plinu, ali je otprilike 30

eV-a po ionskom paru. Npr. za zrak je ta vrijednost 34 eV-a po ionskom paru. Ako čestice koje ulaze u detektor ostave prosječno 1 GeVs^{-1} energije u plinu, prosječna struja koja teče u komori će biti:

$$\frac{10^9 eV s^{-1} \cdot 1.6 \cdot 10^{-19} C/ion}{34 eV/ion} \approx 5 \cdot 10^{-12} A \quad (4.1)$$

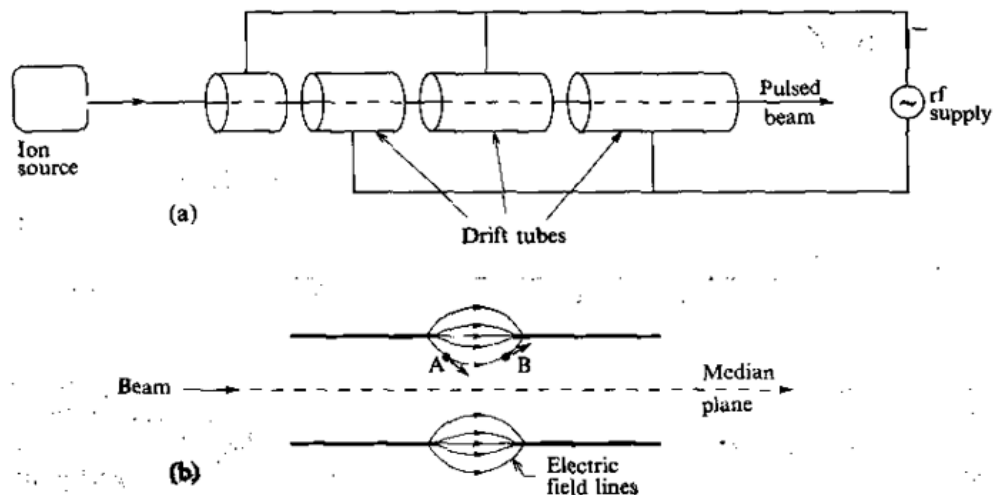
Takve se struje mogu mjeriti osjetljivim elektrometrima. Jedna nabijena čestica koja ulazi u detektor će proizvesti puls struje i doći će do promjene u naponu komore kako se elektroni i ioni nakupljaju. Ukupna promjena napona će biti q/C , gdje q predstavlja prikupljeni naboj. Za α česticu energije 5 MeV-a i za ploče kondenzatora dimenzije 10 cm x 10 cm, razdvojene za 2 cm, naponski puls će biti oko 5 mV. Ta veličina je premala da bi se detektirala i mora se pojačati znatno da bi bila mjerljiva i da bi se puls mogao elektronički analizirati. Elektroni i ioni se na svom putu sudaraju puno puta sa atomima i molekulama plina i brzo postignu driftnu brzinu koja ovisi o gradijentu napona. U standardnim uvjetima u zraku i za naponski gradijent od 100 V/cm, ioni se gibaju približnom brzinom od 1 m/s i treba im oko 0.02 sekunde da prijeđu put od 2 cm. Elektroni su 1000 puta brži i brže se nakupljaju. Sporo vrijeme sakupljanja pozitivnih iona znači da se jednostavna ionizacijska komora ne može koristiti za detekciju individualnih čestica gdje se zahtjeva frekvencija brojanja od nekoliko kHz-a. Uz nejednaku brzinu kretanja iona i elektrona, puls također ovisi i o mjestu gdje se ionizacija formirala između ploča kondenzatora.

4.2 Akceleratori

Za svoj rad, akceleratori zahtjevaju izvor nabijenih čestica i električno polje koje će služiti za ubrzavanje čestica. Dva su glavna tipa akceleratora, a to su elektrostatski (DC) akceleratori i radiofrekventni (AC) akceleratori. Kod elektrostatskih akceleratora električno polje se postiže visokim istosmjernim naponom u prostoru koji služi za ubrzavanje čestica. Ograničenja na takve uređaje postoje zbog maksimalnog napona koji se može postići i takvi uređaji se najčešće koriste za proizvodnju snopova čestica niskih i srednjih energija. Radiofrekventni akceleratori koriste polje koje se u svakom malom koraku ubrzanja povećava. Primjeri takvih akceleratora su LINAC

(linear accelerator), ciklotron i sinkrotron. Takvi akceleratori nisu ograničeni maksimalnim naponom kao što je slučaj kod elektrostatskih akceleratora. U radioterapiji fotonima i elektronima dovoljni su nam linearni akceleratori, a u terapiji teškim nabijenim česticama potrebne su nam veće energije pa koristimo ciklotrone i sinkrotrone.

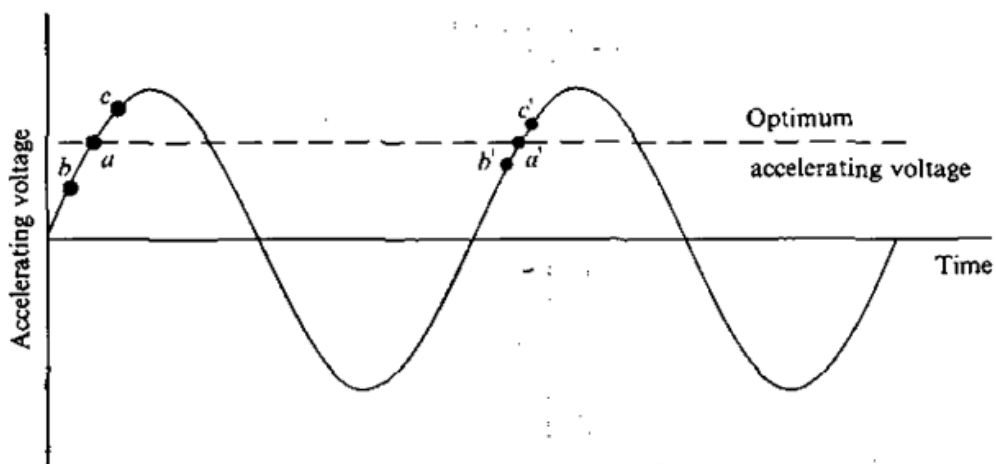
4.2.1 Linearni akcelerator (LINAC)



Slika 4.2: (a) Sloan-Lawrenceova shema linearnog akceleratora. (b) Efekti fokusiranja na nabijene čestice u linearnom akceleratoru zbog električnog polja između dvije cilindrične cijevi. Strelice u točkama A i B pokazuju smjer sile koja djeluje na pozitivno nabijene čestice u tom području. Preuzeto iz [1].

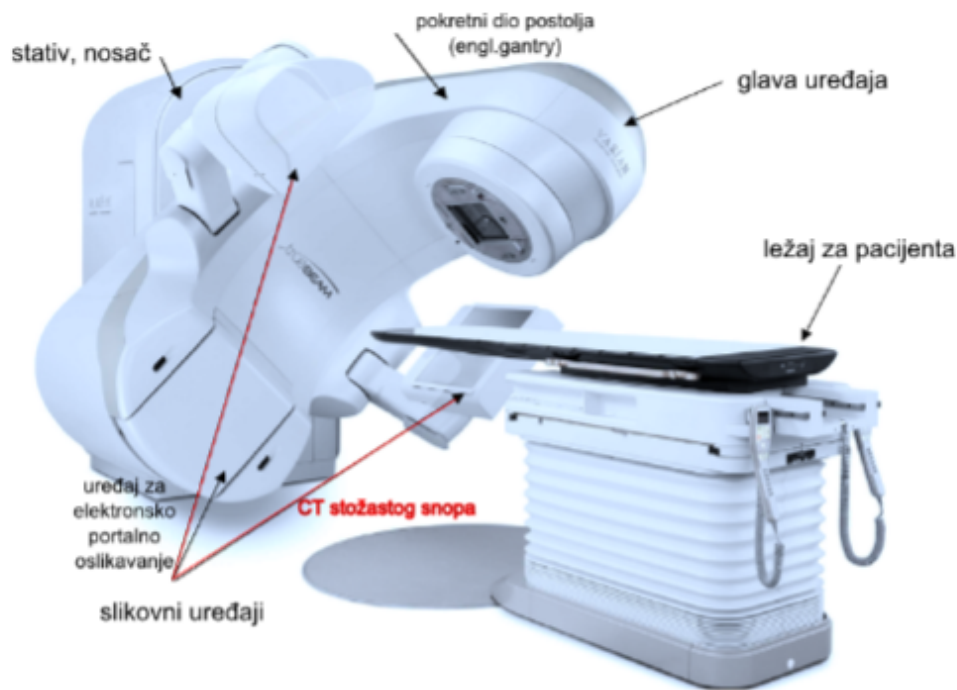
Jedan od najčešće korištenih AC akceleratora je linearni akcelerator, odnosno LINAC. U njemu se ubrzanje postiže ponavljajućom primjenom visokofrekvencijskog napona. Sloan-Lawrenceova shema LINAC-a prikazana je na slici 4.2. Snop čestica prolazi kroz niz šupljih, vodljivih cijevi koje su razdvojene tzv. prazninama ubrzavanja. Cijevi su naizmjenično spojene na izvor napona i čestice dobijaju energiju kada prolaze kroz praznine ako je u tom trenutku polje u praznini takvo da će ubrzati česticu. Kada polje nije povoljno za ubrzanje, tada se čestice gibaju unutar vodljivih cijevi koje ih zaštićuju od utjecaja polja. Duljina cijevi mora se mijenjati tako da čestice ostanu uvijek u fazi sa naponom izvora da bi se proces ubrzanja što efikasnije odvio. Takav efekt će se postići ako ion bude u cijevi točno pola perioda naponskog izvora što znači da je duljina cijevi proporcionalna brzini iona koji kroz nju prolazi. Kad se čestica ubrza kroz n praznina i ako čestica ima naboj q , tada će ona imati kinetičku energiju $E_n = nqV$, gdje je V tzv. "voltage gain" po praznini. Brzina čestice

je tada $v_n = \sqrt{\frac{2nqV}{m}}$. Prema tome možemo zaključiti da se duljina cijevi povećava proporcionalno sa \sqrt{n} . Kada čestica dostigne relativističke brzine, odnosno kad se njena brzina približava brzini svjetlosti, tada duljina cijevi postaje konstantna. Da bi ubrzanje bilo uspješno, čestice moraju biti fokusirane prostorno i u fazi sa naponom. Fokusiranje u fazi događa se za čestice koje prolaze preko praznina u određenom području radiofrekventnog ciklusa. Na slici 4.3 možemo vidjeti grafički prikaz faznog fokusiranja.



Slika 4.3: Fazna stabilnost linearnog akceleratora. Preuzeto iz [1]

Pretpostavit ćemo da je LINAC podešen tako da čestice koje prolaze prazninu na faznom kutu kojeg predstavlja točka a dolaze na iduću prazninu na istu faznu točku a' . One čestice koje na prvu prazninu dođu ranije (točka b) dobiju manji impuls i onda dolaze na iduću prazninu malo kasnije u točki b' koja je bliže točki a' nego što je točka b točki a . Isto tako, čestice koje malo zakasne u fazi, dođu na prvu prazninu u točki c , dobiju jači impuls te dođu na iduću prazninu malo ranije u točki c' . Radijalno defokusiranje snopa se događa zato što se ubrzanje događa u dijelu u kojem se napon povećava. Silnice električnog polja u praznini su prikazane na slici 4.2(b). Vidimo da se čestice prvo radijalno fokusiraju kako ulaze u prazninu, a nakon toga nastupa radijalno defokusiranje. Da je polje konstantno, imali bi ukupan efekt radijalnog fokusiranja, ali kako je polje jače na izlazu nego na ulazu, efekt koji imamo je defokusiranje snopa. Zbog toga u LINAC-u postoje magneti unutar cijevi koji onda služe za fokusiranje. LINAC može proizvesti snopove jako visokih energija. Npr., LINAC u Los Alamosu u SAD-u može isporučiti snop protona struje 1mA koji imaju energiju 800 MeV-a. U medicini se koriste linearni akceleratori koji mogu pro-

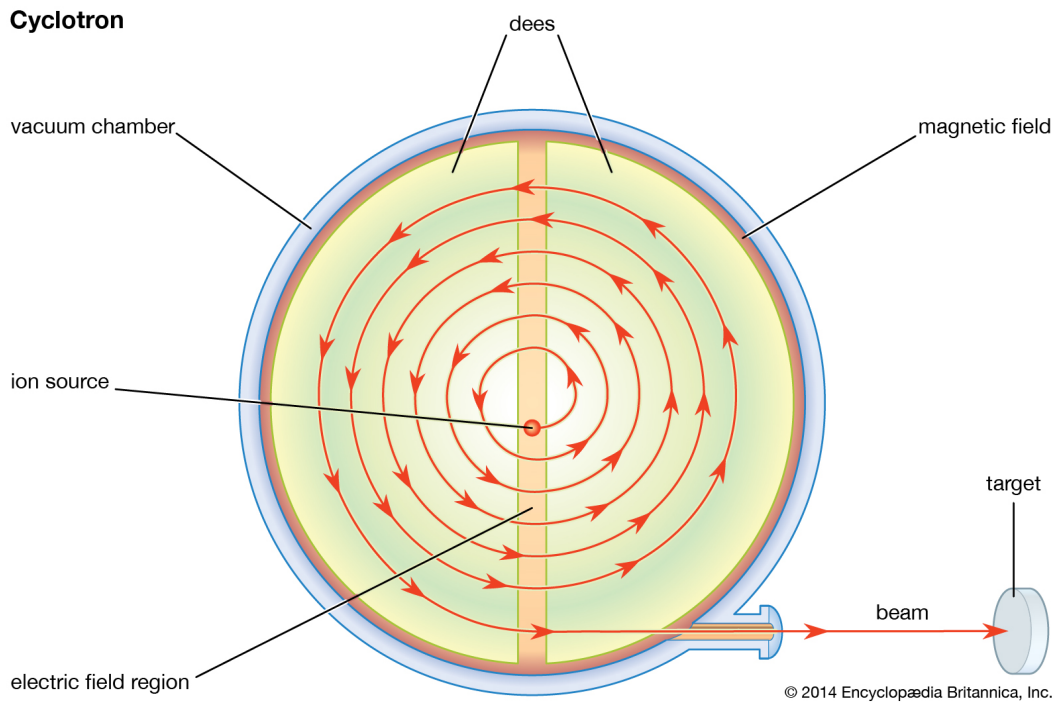


Slika 4.4: Medicinski linearni akcelerator s naznačenim glavnim komponentama. Preuzeto iz []

izvoditi elektronske i fotonske snopove. Za ubrzavanje elektrona koriste se obično naponi u području 6 – 25 MV. Fotonski snopovi dobijaju se međudjelovanjem ubrzanog elektronskog snopa s metom koja se dodatno umetne u glavu uređaja. Linearni akcelerator koji se koristi u medicinske svrhe možemo vidjeti na slici 4.4.

4.2.2 Ciklotron

Ciklotron je ubrzivač čestica u kojem se čestica, dok se ubrzava, giba po kružnoj putanji pod utjecajem magnetskog polja. Shematski prikaz ciklotrona vidimo na slici 4.5. Čestice se gibaju unutar dvije polukružne, vodljive elektrode koje su spojene na izvor radiofrekventnog napona. Ubrzavanje će se dogoditi ako čestica prijeđe preko praznine između elektroda kada je polje u ispravnom smjeru i ostat će u fazi ako na iduću prazninu dođu za točno pola perioda naponskog izvora. Unutar elektroda postoji magnetsko polje B koje osigurava kružnu putanju čestica. Ciklotron se temelji na važnoj činjenici da period iona koji kruži u magnetskom polju B neovisan o njegovoj brzini. To znači da će čestice koje su na početku procesa ubrzavanja u fazi sa izvorom napona ostati u fazi u cijelom procesu. Za česticu mase m , naboja q i brzine v , koja se giba pod pravim kutem u odnosu na smjer magnetskog polja B , radijus



Slika 4.5: Shematski prikaz ciklotrona i putanje iona koji se ubrzavaju. Preuzeto iz [19]

zakrivljenosti putanje dan je izrazom:

$$r = \frac{mv}{qB}. \quad (4.2)$$

Tada je frekvencija kruženja (orbitalna frekvencija) dana izrazom:

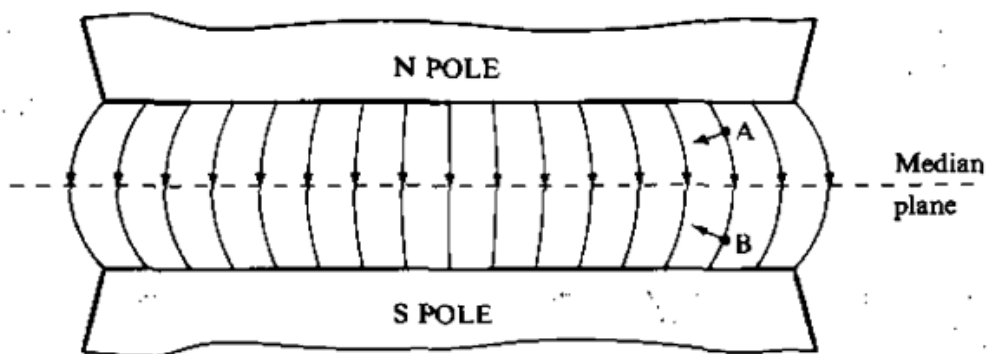
$$f = \frac{v}{2\pi r} = \frac{qB}{2\pi m}. \quad (4.3)$$

Ciklotron se mora podesiti na tu frekvenciju, ali jednom određena frekvencija više se ne mora dirati. Čestice ostaju u fazi tijekom cijelog vremena rada ciklotrona i kako ubrzavaju, njihov se radijus povećava do nekog konačnog radijusa R koji je malo manji od radijusa elektroda. Na izlazu iz ciklotrona postoji mala elektroda ("deflector") koja ih usmjerava izvan uređaja. Na tom radijusu njihova brzina je:

$$v = \frac{qBR}{m}. \quad (4.4)$$

Tada je njihova kinetička energija:

$$E = \frac{mv^2}{2} = \frac{q^2 B^2 R^2}{2m}. \quad (4.5)$$



Slika 4.6: Silnice magnetskog polja u ciklotronu u kojem se magnetsko polje radijalno smanjuje. Preuzeto iz [1]

Za jakost magnetskog polja $B = 1.5$ T, proton koji iz ciklotrona izlazi na radijusu $R = 0.3$ m bi imao energiju $E \approx 10$ MeV. Ciklotron je konceptualno jako jednostavan uređaj, ali u praksi ima svoje nedostatke. Potrebno mu je vertikalno fokusiranje čestica da bi se izbjegao gubitak iona koji imaju komponentu brzine u vertikalnom smjeru. Ovo se može postići tako da se polje radijalno smanjuje. Silnice polja su tada malo otklonjene prema van i na čestice koje kruže iznad ili ispod središnje ravnine će djelovati vertikalna sila koja će ih fokusirati. Taj princip je prikazan na slici 4.6.

Problem kod ovog načina vertikalnog fokusiranja je što narušava početni princip rada ciklotrona. Sada frekvencija kruženja počinje ovisiti o radijusu kruženja jer magnetsko polje B ovisi o r . Kada su u pitanju relativističke brzine, problem postaje još gori jer bi se tada zahtjevalo da se polje B povećava sa radijusom r da bi frekvenciju zadržali na fiksnoj vrijednosti. Ovi problemi mogu se riješiti tako da se uvede dizajn koji bi podijelio magnetsko polje u sektore u kojima se izmjenjuju područja jakog i slabog polja. Čestice koje kruže u takvom polju prelaze preko granica regija pod kutovima koji nisu pravi. Kao rezultat dobijemo česticu koja osjeća i vertikalnu komponentu Lorentzove sile svaki put kad prelazi granicu između regija. Ovakvi ciklotroni se nazivaju i AVF (*eng. azimuthally varying field*) ciklotroni i mogu ubrzavati protone i do energija od 1 GeV. Ciklotron može ubrzavati i negativne i pozitivne ione. Kod ekstrakcije negativnih iona možemo koristiti tanke folije na radijusu ekstrakcije koje će oduzeti nekoliko elektrona ionu i on će postati pozitivan. Smjer kruženja je tada promijenjen i polje sada pomaže da se snop iona izbaci iz ciklotrona. Supravodljivi ciklotroni koriste taj princip ekstrakcije jer je u njima prostor u kojem kruže čestice jako mali pa je uobičajena ekstrakcija uvelike otežana. Supravodljivi magnet

zahtjeva puno manje snage nego onaj koji radi na sobnoj temperaturi i proizvodi puno jača polja koja dosežu jakost od $5T$. Zbog jakih polja koja proizvode, ovakvi ciklotroni su jako kompaktni. Radijus ekstrakcije za takve uređaje je približno 10 cm. Nedostatak takvih uređaja je što zahtjeva konstantno hlađenje, a sustavi za hlađenje su veći od samog ciklotrona. Ali i uz taj nedostatak, takav sistem je i dalje dovoljno malen da se može lako prenositi s jedne lokacije na drugu.

4.2.3 Sinkrotron

Sinkrotron je ubrzivač čestica koji je nastao modifikacijom ciklotrona. Dok se u ciklotronu koriste konstantno magnetsko polje i električno polje konstantne frekvencije, sinkrotron koristi promjenjivo magnetsko i električno polje promjenjive frekvencije za usmjeravanje i ubrzavanje nabijenih čestica. Sinkrotron je također akcelerator kružnog tipa, ali se polumjer putanje čestice koja se ubrzava ne mijenja. Koristi se za ubrzavanje čestica do brzina bliskih brzini svjetlosti što kod ciklotrona nije moguće. Razlog tome je što kod brzina bliskih brzini svjetlosti počinju biti vidljivi relativistički efekti. Kako se brzina čestice približava brzini svjetlosti, prestaju vrijediti nerelativistički izrazi za energiju čestice i frekvencija kruženja više nije konstantna, tj. smanjuje se. Konstantna frekvencija kruženja je nužan uvjet za rad ciklotrona pa se njenim mijenjanjem gubi smisao ciklotrona jer kruženje čestice i električno polje koje ju ubrzava nisu u fazi. U sinkrotronu se taj problem rješava promjenjivim električnim i magnetskim poljem koji se mijenjaju tako da su električno polje i kruženje čestice u fazi i tako da se polumjer kruženja čestice ne mijenja. Stalan polumjer čestice omogućava nam da sinkrotronova vakuumska komora u kojoj se ubrzavaju čestice ne bude disk kao u slučaju ciklotrona, već torus. Najveći i najsnažniji sinkrotron napravljen u povijesti nalazi se u CERN-u u Genevi i zove se LHC (*Large Hadron Collider*) koji služi za sudaranje protona energija reda veličine TeV-a.

5 Metode oblikovanja snopa

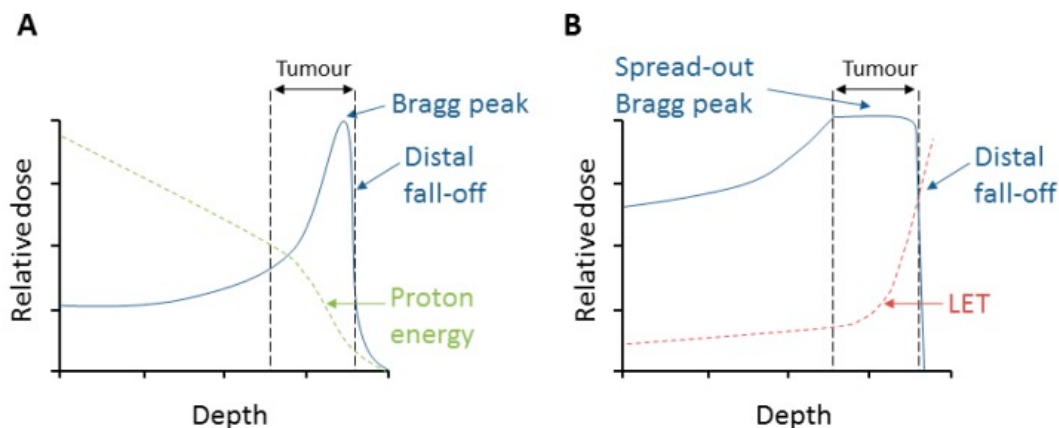
Kod liječenja tumora u radioterapiji, širina Braggovog vrha i lateralna dimenzija snopa čestica su dosta manji nego što je površina tumora koji se liječi. Stoga nam je potrebno proširenje snopa u lateralnom i longitudinalnom smjeru kako bi što bolje zahvatili ciljani volumen. Postoje dva različita načina oblikovanja snopa, a to su pasivni sustavi oblikovanja i aktivni sustavi oblikovanja. Kod pasivnih sustava, snop čestica se prilagođava u tri dimenzije pomoću nepromjenjivih elemenata oblikovanja polja. Kod aktivnih sustava, ciljni volumen je podijeljen u male sektore koji se onda popunjavaju finim tankim snopovima odgovarajuće doze zračenja. Tanke protonske snopove sustav za skeniranje pomiče pomoću magneta na željene pozicije. Idealna situacija kod aktivnih sustava je da ne postoji nikakav materijal na putu snopa. Aktivni i pasivni sistemi oblikovanja snopa su krajnji slučajevi, a koriste se nekad i razne kombinacije navedenih sistema.

5.1 Braggov vrh i prošireni Braggov vrh

Kod oblikovanja snopa postoje termini i pojmovi koji se koriste da bi se opisale promjene u distribuciji doze kod liječenja i ti pojmovi će biti opisani u ovom potpoglavlju.

Braggova krivulja je krivulja distribucije doze u apsorberu koji je ozračen monoenergetskim protonskim snopom. U ovom slučaju, nije korišten nikakav uređaj ili tehnika koji bi modulirali gustoću energije snopa. Maksimalna doza blizu kraja dosega zove se Braggov vrh. Dubina Braggovog vrha najčešće se označava sa z_{BP} . Područje koje se proteže od površine apsorbera do dubine bliske vrhu zove se sub-peak područje. Područje iza Braggovog vrha naziva se distal-falloff područje. Braggovu krivulju s pripadnim Braggovim vrhom možemo vidjeti na slici 5.1(a).

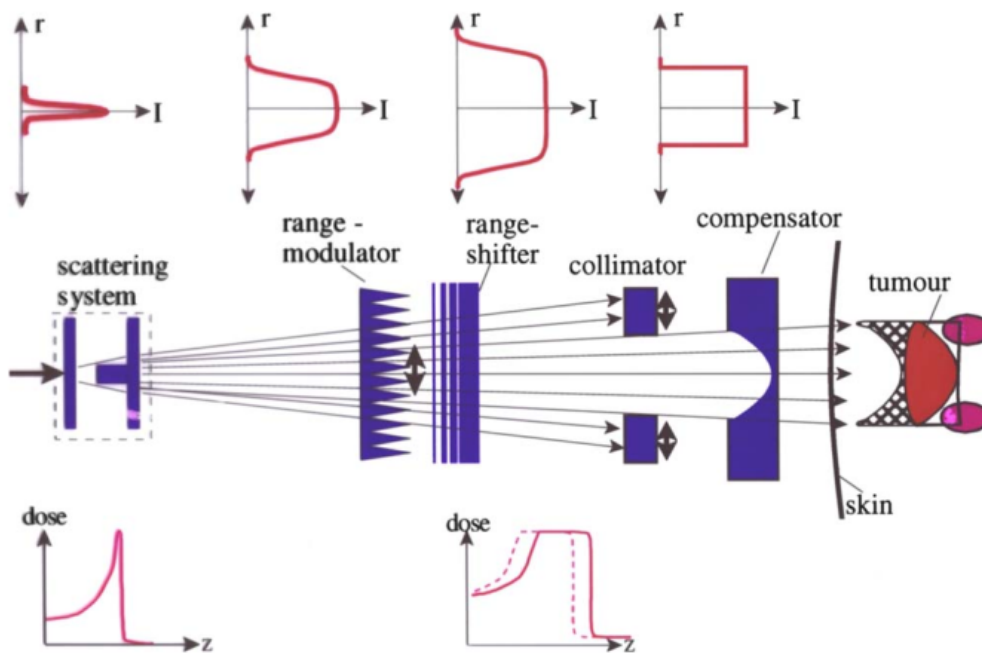
Proširena Braggova krivulja je krivulja distribucije doze u apsorberu koji je ozračen sa snopom koji je namjerno promijenjen da bi se povećala aksijalna dimenzija područja Braggovog vrha. To se postiže tako da se upravlja sa dosegom i gustoćom energije snopa. Klinički se to postiže kombinacijom više kvazimonoenergetskih snopova ili sa snopom koji se konstantno modificira. Vrh koji se dobije naziva se prošireni Braggov vrh (*eng. spread-out Bragg peak, SOBP*). Proširenu Braggovu krivulju s pripadnim vrhom možemo vidjeti na slici 5.1(b).



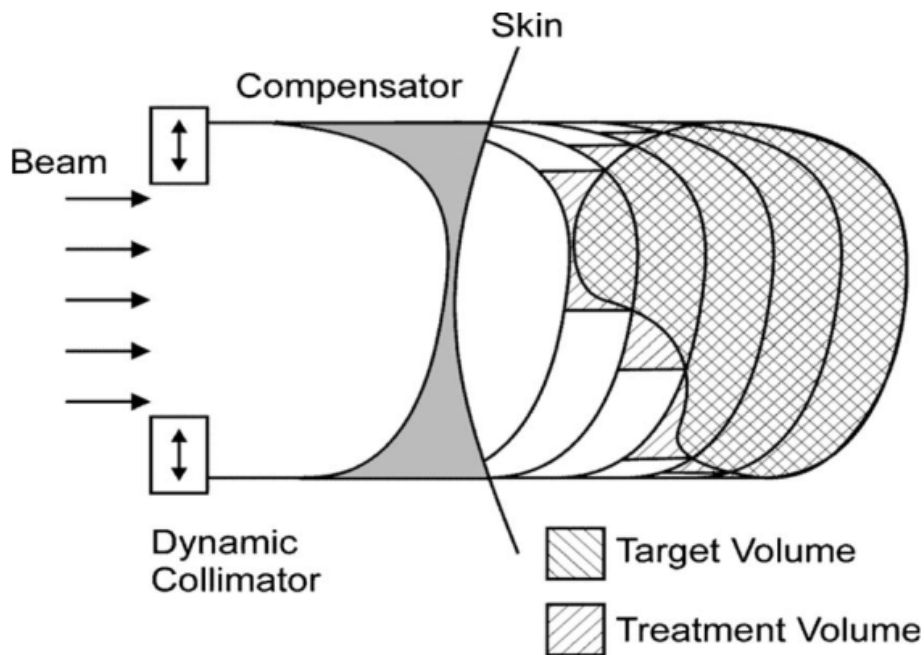
Slika 5.1: Graf raspodjele doze protona u ovisnosti o dubini s naznačenim krivuljama za energiju protona i LET. a) Braggov vrh b) Prošireni Braggov vrh (SOBP)

5.2 Pasivno oblikovanje snopa

Princip pasivnog oblikovanja snopa je prikazan na slici 5.2. Početni uski snop koji dolazi iz akceleratora je prvo proširen u lateralnom smjeru pomoću uređaja za raspršenje. Monoenergetski Braggov vrh se proširi pomoću modulatora da bi pokrio cijelu dužinu ciljnog volumena. Prošireni Braggov vrh se može pomicati po dubini pomoću apsorpcijskih ploča (*eng. range shifter, RS*). Preostala dva uređaja su specifična za pacijenta i moraju biti precizno izrađeni. Kolimator dozvoljava prolaz samo onom dijelu snopa koji će pogoditi unutar obrisa ciljanog područja i zaustavlja sve čestice koje su izvan tog područja. Kompenzator prilagođava snop krajnoj dubini uzorka i uzima u obzir kompoziciju složenog tkiva. Kolimatori su obično napravljeni od mjedi dok su kompenzatori napravljeni od lakših materijala (vosak, akril). Veliko ograničenje pasivnog sustava oblikovanja je fiksna širina proširenog Braggovog vrha. To može rezultirati značajnom depozicijom doze izvan ciljnog volumena, posebno u dijelu ispred ciljnog volumena kada je doseg čestica namješten prema krajnjim konturama ciljnog volumena što možemo vidjeti i na slici 5.2 (osjenčani dio ispred tumora). U nekim slučajevima to bi se moglo izbjeći ozračivanjem po slojevima. Ciljni volumen je podijeljen u dubinske slojeve, koji se uzastopno ozračuju pomoću tzv. "mini-SOBP-a" (mini spread-out Bragg peak). Dubina i površina ozračenosti za svaki sloj se definiraju pomoću varijabilnog "range-shiftera" i varijabilnog kolimatora. Taj princip možemo vidjeti na slici 5.3. Ova metoda i dalje nije savršena jer doza ne može varirati unutar jednog sloja, a to bi nam bilo potrebno da bi kompenzirali ozračivanje bližih slojeva tkiva tijekom ozračivanja daljnjih slojeva. Opisana metoda dobro radi



Slika 5.2: Skica pasivnog sistema oblikovanja snopa. Početni uski protonski snop se proširi pomoću sustava za raspršenje i zatim se pomoću različitih pasivnih elemenata za oblikovanje snopa prilagodi obliku ciljnog volumena. Grafovi u prvom redu prikazuju širinu snopa u lateralnoj ravnini. U trećem redu prikazana je raspodjela doze po dubini (prvo Braggov vrh pa onda prošireni Braggov vrh). Preuzeto iz [3].



Slika 5.3: Ozračivanje po slojevima koristeći varijabilne RS i kolimatore. Preuzeto iz [3].

na primjeru sa slike 5.3, ali ne bi dobro radila da se lijeva i desna strana ciljnog volumena zamjene tako da je sloj manjeg volumena udaljeniji sloj.

5.3 Aktivno oblikovanje snopa

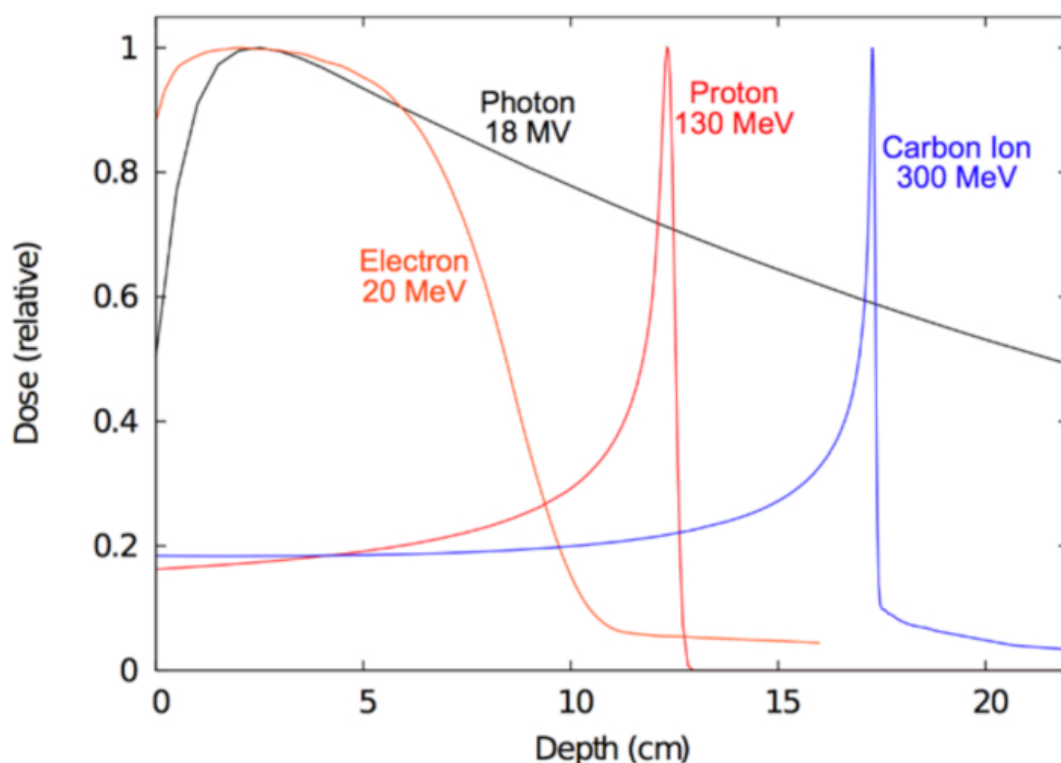
Kod aktivnih sustava oblikovanja, ciljni volumen je podijeljen u slojeve koje pokriva jedna energija snopa i svaki sloj je prekriven mrežom točaka (*eng. voxels*). Ovakav sustav isporučuje dozu tim točkama u točno određenom redosljedju. Aktivni sustav ima nekoliko prednosti:

- 1) ne zahtijeva opremu koja je specifična za oblik polja i pacijenta osim opreme za imobilizaciju te se može ozračiti bilo koji nepravilni volumen
- 2) doza se može mijenjati od točke do točke i tako se može izbjeći isporuka prevelike doze području ispred tumora te kontrolirati dozu sekundarnih fragmenata i varijacije RBE
- 3) materijal između snopa i pacijenta se može izostaviti ili minimizirati i na taj način se smanjuju gubitci snopa i proizvodnja sekundarnih čestica, prvenstveno neutrona, koji dodatno ozračuju pacijenta.

Ipak, postoje i nedostaci ovakvog sustava. Ovakav sustav stavlja jako stroge uvjete na kontrolu i sigurnosne sustave i ima velike zahtjeve na izvedbu akceleratora kao što su stabilnost i mogućnost točne reprodukcije pozicije snopa. Polja zračenja kod aktivnih sustava su modulirana u intenzitetu i imamo veću fleksibilnost u prilagodbi raspodjele doze nego kod pasivnih sistema. Za takvu terapiju koristi se termin terapija čestičnim snopovima promjenjivog intenziteta (*eng. intensity-modulated particle therapy, IMPT*). Svako pojedinačno polje u planu liječenja isporučuje optimizirani i nehomogeni uzorak gustoće zračenja tako da željena raspodjela doze u pacijentu bude postignuta kad se sva polja iskombiniraju. Dok je kod terapije fotonima modulirana samo gustoća zračenja u ravnini okomitoj na smjer zrake, IMPT ima i dodatni stupanj slobode u energiji snopa što nam omogućava da namjestimo Braggov vrh na željenu dubinu u smjeru snopa.

6 Usporedba radioterapije fotonima, elektronima i teškim ionima

Cilj radioterapije je isporučiti dovoljnu dozu zračenja u tumor da bi tumorske stanice bile onesposobljene, a pritom se mora voditi računa da se zdravo tkivo ne ošteti u procesu liječenja, odnosno da dobije što je moguće manju dozu zračenja. To je važno kod liječenja svih oblika tumora, a posebno kad se liječe tumori koji su blizu jako važnih dijelova tijela kao što su mozak, leđna moždina, vidni živci, srce itd. Zato je radioterapija fotonima, elektronima i teškim ionima intenzivno područje istraživanja medicinske fizike. U ovom poglavlju usporedit ćemo radioterapije prema zračenju koje koriste. Glavni kriterij za usporedbu su raspodjela doze, RBE te cijena i složenost potrebnih uređaja.



Slika 6.1: Prikaz ovisnosti postotne dubinske doze o dubini u tkivu za elektrone, fotone, protone i ugljikove ione. Preuzeto iz [20]

Fotoni se smatraju zračenjem niskog LET-a iako je LET dobro definiran samo za nabijene čestice, ali se tu pritom misli na LET sekundarnih čestica koje je fotonsko zračenje proizvelo. Fotoni najveći dio energije pohranjuju neposredno nakon ulaska u tijelo. Doza koju foton isporučuje dostiže svoj maksimum u prvih nekoliko cen-

timetara te nakon toga opada. Grafički prikaz ovisnosti postotne dubinske doze o dubini u tkivu za fotone prikazan je na slici 6.1. Postotna dubinska doza nam govori koji postotak od najveće moguće doze koju određena vrsta zračenja može predati je pohranjen na toj dubini. Fotoni su bezmaseni i nemaju svoj konačan domet stoga pohranjuju energiju na cijelom svom putu. Zato terapija fotonima nije najbolje rješenje jer ne poštedeju zdravo tkivo već ga nezanemarivo ozračuju cijelim putem. Fotoni imaju nizak RBE pa nisu toliko učinkoviti u uništavanju tumorskih stanica. Prednost ftonske terapije je niska cijena i jednostavnost uređaja.

Terapija elektronima je terapija koja se koristi isključivo za liječenje površinskih tumora kao što su karcinomi kože (melanomi, karcinomi bazalnih stanica, karcinomi pločastih stanica...) ili tumora koji se protežu do površine. Razlog tome je što elektroni svoju energiju deponiraju gotovo u cijelosti u prvih par centimetara i nakon toga jako naglo budu zaustavljeni te su stoga pogodni za liječenje tumora na površini jer poštedeju zdravo tkivo iza tumora. Dozna raspodjela elektrona prikazana je na slici 6.1. Elektron je puno lakša čestica od protona i teških iona te ona u interakciji s drugim elektronima u tkivu gubi puno veći udio energije pri svakoj interakciji. Elektron je, za razliku od fotona, nabijena čestica, i Coulombski međudjeluje sa drugim elektronima i jezgrama. Zbog svog jakog međudjelovanja u tkivu i zato što je lagana čestica, elektron se lako raspršuje i gubi energiju u sudarima. Kao posljedicu imamo deponiranje energije u prvih par centimetara tkiva. Elektroni koji imaju iste energije kao i teški ioni, prodorniji su od teških iona zbog svoje male mase, odnosno puno veće brzine. Međutim, energije koje se koriste u elektronskoj terapiji su svega nekoliko MeV-a i njihov doseg je par centimetara, dok energije koje se koriste za teške ione prelaze i nekoliko stotina MeV-a. Da bi koristili elektrone za liječenje dubljih tumora, morali bi imati puno veće energije da bi se maksimum apsorbirane doze pomakao dublje u tkivo, a to bi za posljedicu imalo i puno veću apsorbiranu dozu prije maksimuma i stoga se elektroni koriste isključivo za površinske tumore.

Teški ioni imaju nešto drugačija svojstva. To su masivne čestice i one u interakcijama gube manji udio energije. Primarni način gubitka energije je u sudarima sa atomskim elektronima. Dok putuju velikim brzinama, udarni presjek za interakciju teških iona sa atomima je mali i na početku oni gube neznatan dio energije. Kako polako usporavaju, počinju gubiti sve više energije i već pri kraju svoje putanje oni naglo izgube većinu svoje početne energije i to rezultira u pojavi već opisanog Braggovog

vrha. Ovakvo ponašanje je ključno za primjenu u radioterapiji teškim ionima jer se mijenjanjem energije ulaznog iona može podešavati dubina Braggovog vrha i time se osigurava da se većina energije deponira unutar tumora dok istovremeno zdravo tkivo dobije jako male doze zračenja. Grafički prikaz ovisnosti postotne dubinske doze o dubini u tkivu prikazan je na slici 6.1. Protoni i ugljik imaju oštar Braggov vrh i deponiraju svoju energiju unutar jako malog područja koje je uglavnom puno manje od širine tumora. Zbog toga se doze u liječenju isporučuju u serijama Braggovih vrhova da bi se proizveo prošireni Braggov vrh (SOBP). Nakon Braggovog vrha, doza zračenja koju teški ioni isporučuju, gotovo trenutno pada na nulu i pošteđuje se zdravo tkivo koje se nalazi iza tumora. Zbog toga je radioterapija protonima i težim ionima jako pogodna za liječenje tumora koji se nalaze blizu jako osjetljivih područja i vitalnih organa i za tumore koji se nalaze dublje u tijelu. Postoje dvije važne razlike u liječenju protonskim i ugljikovim snopovima. Prva razlika je u tome što se za ione ugljika RBE značajno povećava unutar Braggovog vrha pa je terapija ugljikom učinkovitija u uništavanju tumorskih stanica što je prednost u liječenju. U području prije vrha zračenje je niskog RBE-a i ne uzrokuje veliku štetu zdravom tkivu (slika 3.2). RBE za ugljik je nekoliko puta veći nego protonski RBE u području Braggovog vrha. Fotonska i elektronska terapija su manje učinkovite za uništavanje tumora od radioterapije protonima i ugljikom jer imaju najmanji RBE u području tumora. Njihov RBE je svugdje 1. Druga razlika je što zračenje ugljikom ostavlja tzv. rep (*eng. tail*) u raspodjeli apsorbirane doze iza Braggovog vrha (slika 6.1). Kod ugljika imamo pojavu fragmentacije u lakše ione niskog LET-a koje nastavljaju svoj put i nakon Braggovog vrha i ostavljaju malu dozu zračenja (rep) iza tumora, a doza u tumoru se smanji.

Važan kriterij usporedbe različitih radioterapija je ozračenost zdravog tkiva jer veća primljena doza povećava rizik za nastanak novog karcinoma. Fotoni su uvijek prisutni u zalutalom zračenju kojem je izloženo zdravo tkivo, no oni imaju i najmanji RBE. Od ostalog zračenja koje može biti prisutno najvažniji su neutroni i poželjno je da u zalutalom zračenju nema neutrona jer su oni najopasniji za zdravo tkivo budući da imaju veliki RBE. Kod protona i ugljika uvijek nastaju neutroni pa je to mana u odnosu na fotonsku radioterapiju kod koje neutrone možemo izbjeći ako koristimo dovoljno malu energiju snopa (koriste se 6MV snopovi). S druge strane, mjerenja i Monte Carlo simulacije su pokazali da je unatoč doprinosu neutrona, za zdravo

tkivo/organe izvan tumora ukupna doza u radioterapiji teškim nabijenim česticama ipak puno manja nego u radioterapiji fotonima (ovisno o tkivu/organu i vrsti tretmana čak i do 2 reda veličine). Zato je terapija teškim nabijenim česticama posebno poželjna pri liječenju tumora kod djece jer je za djecu posebno važno smanjiti rizik za nastanak novog tumora.

Iz svega navedenog možemo zaključiti kako je terapija protonima i ugljikom jako korisna i praktična za liječenje određenih tumora (npr. dublje pozicioniranih). Međutim, takve terapije nisu još raširene primarno zbog financijskih razloga. Puno veća cijena gradnje, uređaja i edukacije osoblja daje u konačnici znatno veću cijenu liječenja protonskom radioterapijom u odnosu na liječenje klasičnom radioterapijom fotonima i elektronima. Za radioterapiju ugljikom cijene su još puno veće. Stoga je, nažalost, ekonomska neisplativost takvih centara glavni uzrok malog broja centara koji koriste snopove protona i iona ugljika. Za terapiju fotonima i elektronima koriste se linearni akceleratori dok se za terapiju protonima i ugljikom moraju nabaviti puno skuplji i zahtjevniji ciklotroni i sinkrotroni. Postoji svega nekoliko desetaka centara u cijelome svijetu u kojima se liječi ugljikovim i protonskim snopovima, ali zbog velike prednosti u liječenju tumora još je četrdesetak centara trenutno u izgradnji i još tridesetak koji su u planu ([15]). U dodatku se nalaze informacije o terapijskim centrima u svijetu.

7 Zaključak

U radu je opisana radioterapija kao grana medicinske fizike koja se bavi proučavanjem zračenja u svrhu liječenja tumora. Fokus je stavljen na radioterapiju teškim ionima i njenu usporedbu sa terapijom fotonima i elektronima. Prvo je dana fizikalna pozadina potrebna za razumijevanje radioterapije. Opisani su procesi kojima zračenje međudjeluje sa materijalom kojeg ozračujemo. Zatim su se razmatrali radiobiološki učinci na tijelo čovjeka odnosno kako pojedina vrsta zračenja utječe na biološke procese u tijelu. Opisane su i najvažnije fizikalne veličine koje se koriste u radioterapiji. Zatim je dan pregled uređaja koji se koriste u radioterapiji fotonima, elektronima i teškim ionima i metode koje se koriste u oblikovanju snopova zračenja. I za kraj je dana usporedba radioterapije fotonima, elektronima i teškim ionima. Zaključeno je da je terapija teškim ionima superiornija u liječenju većine tumora od terapije fotonima i ugljikom i predmet je istraživanja u medicinskoj fizici. Međutim, najveći problem je financijska neisplativost takvih terapija što je glavni razlog još uvijek malog broja centara u svijetu.

Dodaci

Dodatak A Radioterapijski centri u svijetu

Ne postoji velik broj centara u kojima se radi terapija protonima i ugljikom. U SAD-u postoji 37 centara u kojima se radi protonska terapija, ali nemaju nijedan centar u kojemu se radi terapija ugljikom. U Europi također postoji preko 30 centara za protonsku terapiju među kojima su 4 centra koji uz protonsku terapiju rade i terapiju ugljikom. To su centri u Wiener Neustadtu u Austriji, Heidelbergu i Marburgu u Njemačkoj te u Paviji u Italiji. U Kini, Japanu i Koreju postoji još dvadesetak centara od kojih 8 radi terapiju ugljikom, što bi značilo da u svijetu postoji svega 12 centara za terapiju ugljikom te je to samo potvrda koliki se ogromni novci moraju uložiti u takve centre. Najstariji centar za čestičnu terapiju koji je još u funkciji, nalazi se u Moskvi (u funkciji od 1969.) i koristi protone za terapiju te sinkrotron za ubrzavanje. Maksimalna energija snopa je 250 MeV-a. Najnoviji otvoren centar je također centar za protonsku terapiju. Otvoren je 2020. u gradu Fairfaxu u Sjedinjenim Američkim Državama. Za ubrzavanje iona koristi ciklotron i maksimalna energija snopa je 230 MeV-a. Svi protonski centri u svijetu omogućavaju maksimalnu energiju protonskog snopa između 220 MeV-a i 250 MeV-a i koriste ciklotrone i sinkrotrone za ubrzavanje. Kod centara za liječenje ugljikom koriste se isključivo sinkrotroni jer su nam potrebne veće energije snopa. Maksimalne energije snopova ugljikovih iona kreću se između 400 i 500 MeV-a po nukleonu. Jedini centar koji maksimalnom energijom snopa odskaače od drugih je HIMAC centar u Chibi u Japanu koji postiže maksimalne energije snopa od 800 MeV-a po nukleonu. Većina centara je otvorena u 21. stoljeću, a najveći broj u posljednjih 10 godina. Popis centara za protonsku terapiju i terapiju ugljikom može se naći na web stranici u literaturi ([15]). Skraćeni prikaz broja centara po državama može se vidjeti u tablici A.1.

Zemlja	Broj centara za terapiju	Raspon energija	Početak liječenja
Austrija	1 p+C	253 MeV (p), 403 MeV/u (C)	2016 (p), 2019 (C)
Kina	1 p, 1 C, 1 p+C	230-250 MeV (p), 400-430 MeV/u (C)	2004-2019
Češka	1 p	230 MeV	2012
Danska	1 p	250 MeV	2019
Engleska	5 p	230-250 MeV, jedna iznimka (62 MeV)	2018-2019, 1989
Francuska	3 p	230-235 MeV	2014-2018
Njemačka	4 p, 2 p+C	230-250 MeV (p), 430 MeV/u (C)	1998-2015
Indija	1 p	230 MeV	2019
Italija	2 p, 1 p+C	230-250 MeV (p), jedna iznimka 60 MeV, 480 MeV/u (C)	2011-2014, 2002
Japan	15 p, 5 C, 1 p+C	220-250 MeV (p), 320-800 MeV/u (C)	1998-2019
Poljska	1 p	230 MeV	2011
Rusija	5 p	200-250 MeV	1969, 1999, 2016-2019
Južna Koreja	2 p	230 MeV	2007, 2015
Španjolska	2 p	220-230 MeV	2019,2020
Švedska	1 p	230 MeV	2015
Švicarska	1 p	250 MeV	1984, 1996, 2013, 2018
Tajvan	1 p	230 MeV	2015
Nizozemska	3 p	230-250 MeV	2018-2019
SAD	37 p	220-250 MeV, jedna iznimka 60 MeV	1990-2020

Tablica A.1: Skraćeni prikaz terapijskih centara u svijetu po državama. Oznaka p označava centar za protonsku terapiju, oznaka C označava centar za terapiju ugljikom

Literatura

- [1] Lilley, J. S. Nuclear Physics: Principles and Applications. Chichester : John Wiley and Sons Ltd, 2001.
- [2] Kraft, G.. (2001). Tumor Therapy with Heavy Charged Particles. Progress in Particle and Nuclear Physics. 45. 10.1016/S0146-6410(00)00112-5.
- [3] Schardt, Dieter, Elsässer, Thilo, Schulz-Ertner, Daniela. (2010). Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. Reviews of Modern Physics - REV MOD PHYS. 82. 383-425. 10.1103/RevModPhys.82.383.
- [4] Newhauser, W. D., Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. Physics in medicine and biology, 60(8), R155–R209. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/R155>
- [5] Zeitlin, C., La Tessa, C. (2016). The Role of Nuclear Fragmentation in Particle Therapy and Space Radiation Protection. Frontiers in oncology, 6, 65. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00065>
- [6] Zhang, R., Taddei, P. J., Fitzek, M. M., Newhauser, W. D. (2010). Water equivalent thickness values of materials used in beams of protons, helium, carbon and iron ions. Physics in medicine and biology, 55(9), 2481–2493. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/004>
- [7] Nickoloff J. A. (2015). Photon, light ion, and heavy ion cancer radiotherapy: paths from physics and biology to clinical practice. Annals of translational medicine, 3(21), 336. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.18>
- [8] All About Proton Therapy, (2020), OncoLink Team, <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/all-about-proton-therapy>
- [9] Malouff, T. D., Mahajan, A., Krishnan, S., Beltran, C., Seneviratne, D. S., Trifiletti, D. M. (2020). Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology. Frontiers in oncology, 10, 82. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00082>

- [10] Suit, H., DeLaney, T., Goldberg, S., Paganetti, H., Clasie, B., Gerweck, L., Niemi-erko, A., Hall, E., Flanz, J., Hallman, J., Trofimov, A. (2010). Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 95(1), 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.015>
- [11] Serber, R. (1947). Nuclear reactions at high energies, *Phys. Rev.* 72, 1114–1115. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.72.1114>
- [12] Townsend, Lawrence, Wilson, John, Norbury, John, Bidasaria, Hari. (1984). An abrasion-ablation model description of galactic heavy-ion fragmentation. NASA Technical Paper.
- [13] Wang, Hui, Jiang, Heng, Gucht, Melissa, de ridder, Mark. (2019). Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It?. *Cancers*. 11. 112. [10.3390/cancers11010112](https://doi.org/10.3390/cancers11010112).
- [14] E. B. Podgoršak, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and students*, IAEA, Vienna, 2005
- [15] Particle Therapy Co-Operative Group <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- [16] Baskar, R., Dai, J., Wenlong, N., Yeo, R., Yeoh, K. W. (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Frontiers in molecular biosciences*, 1, 24. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00024>
- [17] Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, <https://gco.iarc.fr/>
- [18] <https://sensorese.com/page143en.html>
- [19] <https://www.britannica.com/technology/cyclotron>
- [20] Kaiser, Adeel, Eley, John, Onyeuku, Nasarachi, Rice, Stephanie, Wright, Carleen, McGovern, Nathan, Sank, Megan, Zhu, Mingyao, Vujaskovic, Zeljko, Simone, Charles, Hussain, Arif. (2019). Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies. *Journal of Visualized Experiments*. [10.3791/58372](https://doi.org/10.3791/58372).

- [21] <https://www.nist.gov/pml/stopping-power-range-tables-electrons-protons-and-hel>
- [22] <http://www.srim.org/>
- [23] International Commission on Radiological Protection (ICRP),
<https://www.icrp.org/>
- [24] Vitti, E. T., Parsons, J. L. (2019). The Radiobiological Effects of Proton Beam Therapy: Impact on DNA Damage and Repair. *Cancers*, 11(7), 946. <https://doi.org/10.3390/cancers11070946>