

# Fizika protonske terapije

---

**Kazda, Mihaela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:194:209035>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Physics - PHYRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZA FIZIKU**

**Prijediplomski studij Fizika**

**Mihaela Kazda**

**FIZIKA PROTONSKE TERAPIJE**

**ZAVRŠNA RADNJA**

**Mentor: Klaudija Lončarić, pred.**

**Rijeka, 2023.**

## SAŽETAK

Protonska terapija je jedan od oblika terapije zračenjem koja se koristi za liječenje zloćudnih tumora. Korištenjem snopa protona omogućuje se predavanje propisane doze zračenja volumenu tumora na određenoj dubini i minimalno ozračivanje okolnog zdravog tkiva koje se nalazi u neposrednoj blizini ciljnog volumena. U ovoj su radnji opisane tri vrste međudjelovanja protona s elektronima i jezgrom atoma te kružni ubrzivači koji se koriste za dobivanje snopa potrebne energije. Mjerenje apsorbirane doze zračenja provodi se prema protokolima Međunarodne agencije za atomsku energiju temeljenih na apsorbiranoj dozi u vodi. Da bi terapija bila uspješna, medicinsko osoblje mora detaljno isplanirati cijeli tijek tretmana prije samog izvođenja i osigurati njegovu kvalitetu kako se zdravlje pacijenta ne bi dovelo u opasnost. Protonska terapija se najčešće upotrebljava za liječenje intrakranijalnih tumora i tumora oka, glave, vrata, dojke i leđne moždine. Ova vrsta zračenja je također pronašla veliku primjenu pri liječenju pedijatrijskih pacijenata kod kojih se minimalnim ozračivanjem okolnog zdravog tkiva može spriječiti razvoj tumora u odrasloj dobi.

**Ključne riječi:** protonska terapija, ionizirajuće zračenje, ubrzivači čestica, dozimetrija, planiranje tretmana

## SADRŽAJ

1	UVOD .....	1
2	IONIZIRAJUĆE ZRAČENJE .....	2
2.1	Fizičke veličine koje opisuju ionizirajuće zračenje .....	2
2.2	Braggov vrh .....	3
2.3	Međudjelovanje protona s materijom .....	4
2.3.1	Međudjelovanje protona s elektronima atoma .....	5
2.3.2	Višestruko Coulombovo raspršenje .....	8
2.3.3	Nuklearne reakcije.....	10
3	UBRZIVAČI ČESTICA .....	11
3.1	Ciklotron .....	11
3.2	Sinkrotron .....	14
4	DOZIMETRIJA .....	17
4.1	Indeks kvalitete snopa .....	17
4.2	Oprema za dozimetriju .....	19
4.3	Određivanje apsorbirane doze u vodi .....	20
5	KARAKTERISTIKE KLINIČKOG PROTONSKOG ZRAČENJA.....	22
5.1	Značajke kliničkog snopa protona .....	22
5.2	Sustavi za kreiranje kliničkog snopa .....	23
6	PLANIRANJE TRETMANA .....	25
6.1	Kliničke informacije .....	25
6.2	Odabir parametara snopa .....	25
6.3	Smjer snopova .....	26
6.4	Osiguravanje kvalitete .....	26
7	PRIMJENA PROTONSKE TERAPIJE I BIOLOŠKI UČINAK ZRAČENJA NA STANICE.....	27
7.1	Tumori glave.....	27
7.2	Tumor dojke .....	28
7.3	Tumori kod pedijatrijskih pacijenata .....	28
7.4	Biološki učinak zračenja na stanice .....	29
8	ZAKLJUČAK .....	30
	LITERATURA.....	31
	POPIS PRILOGA.....	32

## 1 UVOD

Terapija zračenjem je jedna od tri vrste tretmana, uz kemoterapiju i operaciju, koja se upotrebljava za liječenje zloćudnih tumora. Glavni cilj terapije je da ciljni volumen zloćudnog tumora apsorbira propisanu dozu zračenja uz minimalno ozračivanje okolnog zdravog tkiva. Idealan slučaj u kojem okolni organi i tkivo ostaju netaknuti nije moguć zbog nesigurnosti pri određivanju ciljnog volumena te predaje doze kako je planirano. Glavna razlika između snopa fotona koji se obično koristi u terapiji zračenjem i snopa protona je konačan doseg protona. Energija koju protoni predaju tkivu je obrnuto razmjerna kvadratu njihove brzine. Prema tome, što protoni više usporavaju to više energije predaju tkivu kroz koji prolaze što uzrokuje deponiranje najveće količine energije na određenoj dubini. 1946. godine Robert R. Wilson je prvi uvidio prednost snopa protona i njegovog konačnog dosega u odnosu na snop fotona te je predložio njegovo korištenje u medicini za liječenje zloćudnih tumora. 1954. godine liječen je prvi pacijent s rakom dojke u Lawrence Berkley Laboratoryu u Kaliforniji, Sjedinjenim Američkim Državama. Nakon toga terapija protonima se počinje upotrebljavati i razvijati u bolnicama i institutima u Švedskoj, Rusiji, Japanu i Sjedinjenim Američkim Državama [1]. Ova vrsta terapije se najčešće upotrebljava za liječenje intrakranijalnih tumora i tumora oka, glave, vrata, dojke i leđne moždine [2]. Najvažnija prednost protonske terapije je konačni doseg te mogućnost da ciljni volumen primi potrebnu dozu zračenja pri čemu se ozračivanje okolnog tkiva minimizira. Zbog toga se najčešće koristi za pedijatrijske pacijente kod kojih ozračivanje zdravog okolnog tkiva može imati dugoročne negativne posljedice. Nedostatak protonske terapije je cijena tretmana pri čemu se procjenjuje da je ona dva puta veća od tretmana fotonskim snopom, uključujući početna ulaganja [1]. Danas se ova vrsta terapija upotrebljava u 112 ustanova diljem svijeta. Svega 29 ih se nalazi u Europi i nama najbliža je MedAustron u Austriji [3].

U ovoj radnji će se objasniti međudjelovanje protona s materijom, princip rada ciklotrona i sinkrotrona koji se koriste za proizvodnju snopa protona, dozimetrija, karakteristike kliničkog protonskog snopa, planiranje tretmana te primjena protonske terapije.

## 2 IONIZIRAJUĆE ZRAČENJE

Ovisno o sposobnosti ionizacije materije, zračenje se dijeli na ionizirajuće i neionizirajuće. Neionizirajuće zračenje ne može ionizirati tvar jer je energija koju posjeduje manja od potencijala ionizacije atoma ili molekula apsorbera. U tu kategoriju pripadaju blisko ultraljubičasto zračenje, vidljiva svjetlost, infracrveno zračenje te mikrovalovi i radiovalovi. Za razliku od neionizirajućeg zračenja, ionizirajuće zračenje posjeduje dovoljnu energiju za ionizaciju atoma i molekula apsorbera. S obzirom na način ionizacije, ionizirajuće zračenje se dijeli na izravno i posredno. Izravno ionizirajuće zračenje sadrži nabijene čestice: elektrone, protone, teške ione ili  $\alpha$  čestice, koje kroz Coulombovo međudjelovanje s orbitalnim elektronima deponiraju energiju u apsorberu. Posredno ionizirajuće zračenje se sastoji od neutralnih čestica: fotona u obliku rendgenskog zračenja i gama-zračenja te neutrona, koje deponiraju energiju u apsorberu u dva koraka. U prvom koraku se u apsorberu oslobađa nabijena čestica (fotoni oslobađaju elektrone ili elektron-pozitron parove, neutroni oslobađaju protone ili teške ione), a zatim u drugom koraku oslobođena nabijena čestica putem izravnog Coulombovog međudjelovanja s orbitalnim elektronima atoma deponira energiju u apsorberu [4].

### 2.1 Fizičke veličine koje opisuju ionizirajuće zračenje

Ako nas zanima broj protona na određenoj dubini u apsorberu, energija koju je izgubio pojedinačni proton ili koju su svi protoni zajedno deponirali u apsorberu, potrebno je definirati fizičke veličine koje opisuju zračenje [1].

Tok zračenja  $\Phi$  se definira kao broj protona  $dN$  koji tijekom tretmana prođu kroz infinitezimalni element površine  $dA$ . Mjerna jedinica je  $\text{cm}^{-2}$ .

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad (2.1)$$

Zaustavna moć je opisana gubitkom energije nabijene čestice po jedinici duljine, a mjerna jedinica je  $\text{MeV cm}^{-1}$ :

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (2.2)$$

Ionizirajuće zračenje

Masena zaustavna moć je neovisna o gustoći apsorbera  $\rho$  i dana je formulom:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \quad (2.3)$$

gdje je gustoća apsorbera izražena u  $\text{g cm}^{-3}$ , a mjerna jedinica masene zaustavne moći je  $\text{MeV g}^{-1}\text{cm}^2$ .

Apsorbirana doza se definira kao energija apsorbirana po jedinici mase:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.4)$$

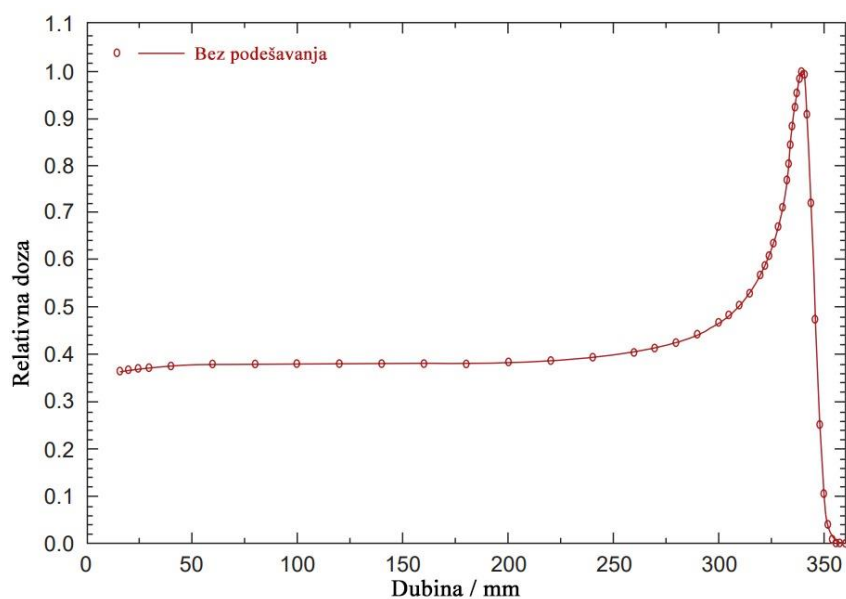
Mjerna jedinica za apsorbiranu dozu je grej,  $\text{Gy} = \text{J kg}^{-1}$  [1].

Relacija koja povezuje apsorbiranu dozu, tok i masenu zaustavnu moć [1]:

$$D = \Phi \frac{S}{\rho} \quad (2.5)$$

## 2.2 Braggov vrh

Ako se koristi monoenergijski snop protona, relativna doza zračenja, to jest predana energija polako se povećava s povećanjem dubine nakon čega dolazi do naglog povećanja doze blizu dosega snopa. To naglo povećanje, odnosno vrh, naziva se Braggov vrh (slika 2.1) [5].



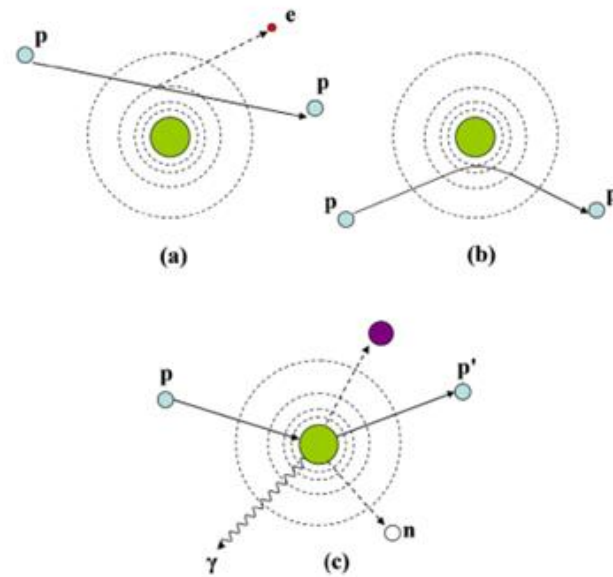
Slika 2.1 Relativna doza zračenja u ovisnosti o dubini [5]

Na slici 2.1 se može vidjeti da je Braggov vrh monoenergijskog snopa protona nedovoljno širok da bi mogao obuhvatiti cijeli volumen većine tumora. Kako bi se omogućilo obuhvaćanje cijelog ciljnog volumena, Braggov vrh je moguće proširiti superponiranjem više snopova različitih energija. Primjenom monoenergijskog snopa velike energije i dosega obuhvati se dio tumora koji se nalazi na najvećoj dubini te se dodavanjem snopova manjih energija omogućuje obuhvaćanje preostalog volumena na manjim dubinama. Tako dobiven Braggov vrh se naziva prošireni Braggov vrh (eng. *spread-out Bragg peak* - SOBP) [5]. Protonska terapija se zasniva na upravljanju Braggovim vrhom i njegovim proširenjem pri čemu je glavni cilj obuhvatiti cijeli volumen tumora i izbjeći zdravo okolno tkivo što je više moguće. Zbog toga je važno razumjeti tri vrste međudjelovanja koje određuju oblik Braggovog vrha [1].

### 2.3 Međudjelovanje protona s materijom

Tri vrste međudjelovanja protona s materijom su prikazane na slici 2.2. Prva vrsta međudjelovanja je Coulombovo međudjelovanje s elektronima atoma, pri kojoj proton gubi dio kinetičke energije pri čemu ionizira ili pobuđuje atom i nastavlja se gibati ravnom linijom zbog mase koja je 1832 puta veća od mase elektrona (slika 2.2 a). Kada proton prolazi blizu jezgre atoma dolazi do elastičnog Coulombovog međudjelovanja, to jest otklanjanja protona pri čemu on ne gubi energiju, ali mijenja smjer gibanja zbog mase jezgre koja je puno veća od mase protona (slika 2.2 b). Treća vrsta međudjelovanja do koje može doći je nuklearna reakcija pri kojoj proton ulazi u jezgru atoma što može uzrokovati oslobađanje protona, deuteronu, tritonu, teškog iona te jednog ili više neutrona (slika 2.2 c). Teorijski je moguće da dođe do pojave zakočnog zračenja, ali za energije snopova protona koji se koriste u terapiji to međudjelovanje je zanemarivo [6].





Slika 2.2 Tri vrste međudjelovanja protona s materijom [6]

Tablica 2.1 Sažetak o vrsti međudjelovanja protona, meti i produktu međudjelovanja te utjecaj na projektil [6]

Vrsta međudjelovanja	Meta međudjelovanja	Produkti međudjelovanja	Utjecaj na projektil
Neelastično Coulombovo međudjelovanje	Orbitalni elektron	Primarni proton, elektroni nastali ionizacijom	Kvazikontinuirani gubitak energije
Elastično Coulombovo međudjelovanje	Jezgra atoma	Primarni proton, jezgra	Promjena smjera gibanja
Nuklearna reakcija	Jezgra atoma	Sekundarni proton, deutron, triton, teži ioni, neutroni i gama-zračenje	Uklanjanje primarnog protona iz snopa
Zakočno zračenje	Jezgra atoma	Primarni proton, foton	Gubitak energije, promjena smjera gibanja

### 2.3.1 Međudjelovanje protona s elektronima atoma

U čvrstim i tekućim tvarima protoni predaju svoju energiju što uzrokuje njihovo usporavanje te na kraju zaustavljanje. Nakon zaustavljanja količina predane energije, to jest

## Ionizirajuće zračenje

apsorbirana doza u materiji je zanemariva. Potpunija formula zaustavne moći koju su izveli Bethe i Bloch uzima u obzir kvantnomehaničke efekte i dana je s:

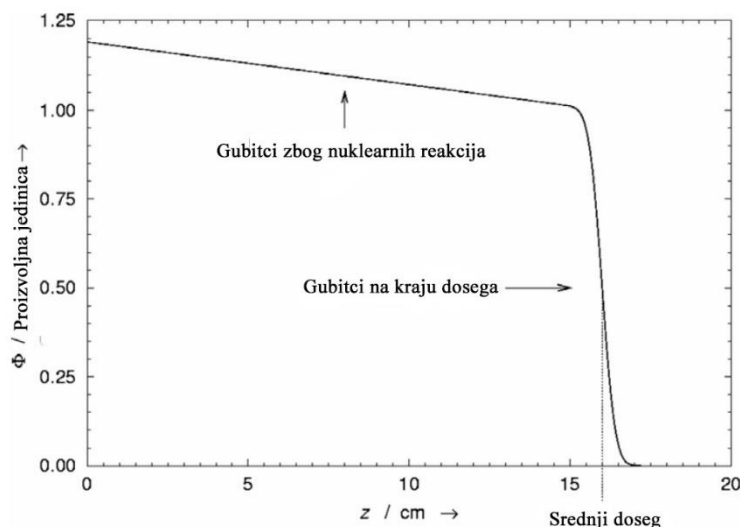
$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.6)$$

gdje je  $N_A$  Avogadrova konstanta,  $r_e$  polumjer elektrona,  $m_e$  masa elektrona,  $z$  naboj projektila,  $Z$  atomski broj apsorbera,  $A$  molna masa apsorbera,  $c$  brzina svjetlosti,  $I$  srednji potencijal pobuđenja apsorbera,  $\delta$  faktor korekcije gustoće koji je potreban zbog zasjenjena dalekih elektrona bližim elektronima što uzrokuje smanjenje gubitka energija pri većim energijama i  $C$  je faktor korekcije ljuske koji je važan samo pri manjim energijama kada je iznos brzine čestice približan iznosu brzine elektrona atoma. Preostali izrazi u (2.6) su jednaki:

$$\beta = \frac{v}{c} \quad (2.7)$$

$$\gamma = (1 - \beta^2)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.8)$$

gdje  $v$  predstavlja brzinu projektila. Iz izraza (2.6) se može vidjeti da je energija koju proton izgubi obrnuto razmjerna kvadratu njegove brzine (klasično  $\frac{1}{v^2}$  i relativistički  $\frac{1}{\beta^2}$ ) i razmjerna naboju ( $z = 1$  za protone). Zaustavna moć je razmjerna gustoći apsorbera, to jest gustoći elektrona u apsorberu ( $N_A \rho \frac{Z}{A}$ ) zato jer protoni gube energiju zbog Coulombovog međudjelovanja s orbitalnim elektronima [6].



**Slika 2.3** Ovisnost toka protona  $\Phi$  o dubini  $z$  u vodi [6]

## Ionizirajuće zračenje

Doseg snopa protona se definira kao dubina na kojoj se polovina ukupnog broja protona u apsorberu zaustavi. Slika 2.3 prikazuje tok protona  $\Phi$  u vodi kao funkciju dubine  $z$ . Postupno smanjenje broja protona od ulaza u apsorber pa do dubine blizu dosega uzrokovano je nuklearnim reakcijama. Naglo smanjenje broja blizu dubine dosega događa se zato jer čestice izgube svu energiju i budu apsorbirane u vodi [6].

Doseg snopa protona u apsorberu se može računati numerički i analitički. Numerička metoda računanja se temelji na tome da se protoni gibaju po ravnoj liniji i gubitak energije protona je kontinuiran. Koristeći zaustavnu moć dosega snopa protona  $R$  se može izračunati na sljedeći način:

$$R(E) = \int_0^E \left( \frac{dE'}{dx} \right)^{-1} dE' \approx \sum_0^E \left( \frac{dE'}{dx} \right)^{-1} \Delta E' \quad (2.9)$$

gdje je  $E$  je početna kinetička energija protona. Ova jednadžba daje duljinu puta koju protoni mogu prijeći što je jako dobra aproksimacija za njihov doseg u apsorberu.

Drugi način računanja dosega je analitička metoda koja je brža i praktičnija od numeričke metode. Ova metoda se zasniva na tome da doseg snopa protona koji nas zanima iznosi od 1 mm do 30 cm (najveća dubina tumora). Takav doseg odgovara snopu protona energije od 11 MeV do 220 MeV. Odnos između logaritma dosega i logaritma energije je približno linearan te se doseg snopa protona može računati po Bragg-Kleemann formuli:

$$R(E) = \alpha E^p \quad (2.10)$$

gdje je  $E$  je početna energija snopa protona,  $\alpha$  konstanta koja ovisi o vrsti apsorbera, a  $p$  uzima u obzir ovisnost energije ili brzine protona [6].

**Tablica 2.2** Doseg snopa u vodi za određene energije [1]

Kinetička energija/ MeV	1	3	10	30	100	300
Doseg/cm	0,002	0,014	0,123	0,885	7,718	51,45

Ionizirajuće zračenje

### 2.3.2 Višestruko Coulombovo raspršenje

Protoni koji prolaze blizu pozitivno nabijene jezgre elastično se raspršuju zbog elektromagnetskog međudjelovanja. U protonskoj terapiji dolazi do višestrukog raspršenja koje je najbolje opisano Molièrovom teorijom [7].

Raspršenje je opisano parametrom  $\chi'_a$

$$\chi'_a = \sqrt{1,167}\chi_a = [\exp(C_E - 0,5)]\chi_a \approx 1,080\chi_a \quad (2.11)$$

gdje je  $C_E$  Eulerova konstanta i iznosi  $C_E = 0,57721$ .

Kut  $\chi_a$  se može aproksimativno odrediti pomoću relacije:

$$\chi_a^2 \approx \chi_0^2(1,13 + 3,76a^2) \quad (2.12)$$

Parametar  $a$  je Bornov parametar i jednak je

$$a = \frac{Z\alpha}{\beta} \quad (2.13)$$

gdje je  $Z$  atomski broj apsorbera,  $\beta = \frac{v}{c}$ , a  $\alpha$  iznosi  $\frac{1}{137}$ .

Kut  $\chi_0$  je definiran kao

$$\chi_0 = 1,13 \frac{Z^{\frac{1}{3}}m}{137p} = \frac{Z^{\frac{1}{3}}m\alpha}{0,885p} \quad (2.14)$$

gdje je  $p = mv$  količina gibanja upadne čestice.

Karakteristični kut  $\chi_c$  je definiran kao

$$\chi_c^2 = 4\pi n_0 t \left( \frac{Z\alpha}{\beta p} \right)^2 \quad (2.15)$$

gdje je  $n_0$  koncentracija atoma mete, a  $t$  debljina mete.

Ukupna vjerojatnost je jednaka jedan za jednostruka raspršenja za kuteve veće od  $\chi_c$ .

Ionizirajuće zračenje

Definiramo:

$$\chi_c \eta = y \quad (2.16)$$

i

$$\frac{\theta}{\chi_c} = u \quad (2.17)$$

te dobijemo transformiranu Molièrovu formulu:

$$W_M(\theta)\theta d\theta = u du \int_0^\infty y dy J_0(uy) \exp\left\{-\frac{y^2}{4}\left[b - \ln\left(\frac{y^2}{4}\right)\right]\right\} \quad (2.18)$$

gdje su  $J_0$  Besselove funkcije, a parametar  $b$  je:

$$b = \ln\left(\frac{\chi_c}{\chi'_a}\right)^2 \equiv \ln\left(\frac{\chi_c}{\chi_a}\right)^2 + 1 - 2C_E \quad (2.19)$$

Definira se parametar  $B$ :

$$B - \ln B = b \quad (2.20)$$

pa se kutna raspodjela onda može zapisati kao

$$W_M(\theta, B) = \frac{1}{\theta^2} \int_0^\infty y dy J_0(\theta y) e^{-\frac{y^2}{4}} \exp\left[\frac{y^2}{4B} \ln\left(\frac{y^2}{4}\right)\right] \quad (2.21)$$

Kutna raspodjela  $W_M$  se može razviti u red uzimajući u obzir da je  $\frac{y^2}{4B} \ln\left(\frac{y^2}{4}\right)$  mali:

$$W_M(\theta, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \frac{1}{B^n} W_n(\theta, t) \quad (2.22)$$

gdje je prema [7]:

$$W_n(\theta, t) = \frac{1}{\theta^2} \int_0^\infty y dy J_0\left(\frac{\theta}{\theta} y\right) e^{-\frac{y^2}{4}} \left[\frac{y^2}{4} \ln\left(\frac{y^2}{4}\right)\right]^n \quad (2.23)$$

$$\overline{\theta^2} = \chi_c^2 B = 4\pi n_0 t \left(\frac{Z\alpha}{pv}\right)^2 B(t) \quad (2.24)$$

## Ionizirajuće zračenje

Ova teorija se koristi za predviđanje vjerojatnosti pod kojim kutom će se proton raspršiti. Poznavanje kutne raspodjele protona je važno kako bi se mogao dobiti snop protona određenih dimenzija koji može obuhvatiti cijeli volumen tumora [6].

### 2.3.3 Nuklearne reakcije

Protoni međudjeluju s jezgrom atoma kroz neelastične nuklearne reakcije pri čemu se primarni proton apsorbira u jezgri i oslobađaju se neutroni. Glavni utjecaj nuklearnih reakcija na klinički snop je smanjenje apsorbirane doze zbog uklanjanja primarnih protona koje je nadomješteno oslobađanjem sekundarnih protona i drugih iona. Da bi ušli u jezgri, protoni moraju imati dovoljnu energiju da savladaju Coulombovu potencijalnu barijeru koja ovisi o atomskom broju materije. Ukupni udarni presjek za nuklearne reakcije uzrokovane protonima ima graničnu vrijednost reda veličine 8 MeV za biološki relevantne elemente i doseže maksimum pri energiji protona od 20 MeV, a nakon toga se smanjuje na polovinu najveće vrijednosti za energiju od 100 MeV. Nuklearne reakcije u kojima nastaju protoni, deuteroni, tritoni,  $^3\text{He}$  i  $^4\text{He}$  te drugi ioni su izrazito važne za kliničku terapiju protonima i njezina istraživanja. Sekundarni protoni čine 10 % apsorbirane doze dok deuteroni i ostali ioni čine samo 1 % ili manje apsorbirane doze [6].

### 3 UBRZIVAČI ČESTICA

Ubrzivači pogodni za terapiju zračenjem trebaju proizvoditi zračenje dovoljno velikog intenziteta kako bi tretman kratko trajao (2-3 minute) te energija zračenja treba biti dovoljno velika (od 160 MeV do 250 MeV) da može doprijeti do tumora na svim dubinama. Za ubrzavanje protona najčešće se koriste kružni ubrzivači, odnosno ciklotroni i sinkrotroni. Linearni ubrzivači nisu pogodni za ubrzavanje nabijenih čestica veće mase zato jer jakost električnog polja nije dovoljna da bi se napravio kompaktni ubrzivač za dobivanje zračenja odgovarajuće energije [5]. Kružne ubrzivače karakterizira kružno gibanje čestica po putanji čiji polumjer može biti stalan ili promjenjiv. Čestice se ubrzavaju odgovarajućim električnim poljem čiji je smjer jednak smjeru gibanja čestica, a kružna putanja se postiže primjenom jakog magnetskog polja [4].

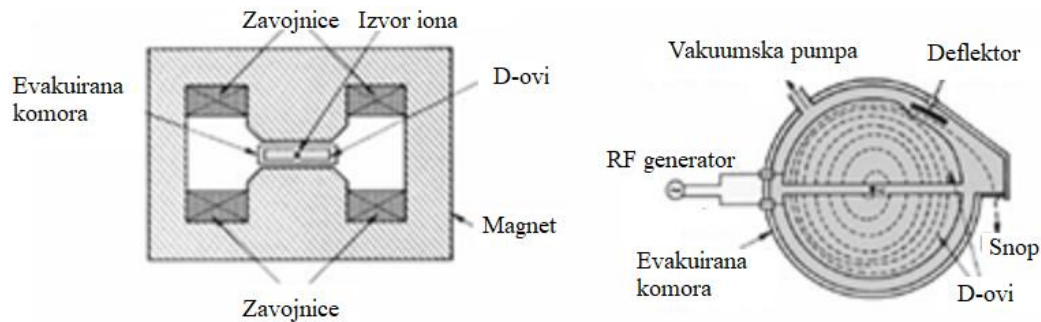
**Tablica 3.1** Usporedba osnovnih parametara kružnih ubrzivača čestica [4]

<b>Kružni ubrzivači</b>	<b>Čestice koje se ubrzavaju</b>	<b>Radiofrekventno (RF) polje</b>	<b>Magnetsko polje</b>	<b>Putanja čestice</b>	<b>Polumjer orbite</b>
Ciklotron	Protoni, ioni	Stalno Od 10 MHz do 30 MHz	Stalno	Spiralna	Povećava se s energijom
Sinkrotron	Elektroni, protoni	Promjenjivo Za protone reda veličine 1 MHz Za elektrone nekoliko stotina MHz	Promjenjivo	Kružna	Stalno

#### 3.1 Ciklotron

1930. godine Ernest O. Lawrence je napravio prvi ciklotron za ubrzavanje iona do kinetičke energije od nekoliko MeV i 1939. godine je osvojio Nobelovu nagradu za fiziku za to otkriće. Ciklotron se u početku koristio samo za istraživanja u nuklearnoj fizici, no kasnije je našao primjenu u nuklearnoj medicini za proizvodnju radionuklida te protonskih i neutronske snopova u terapiji zračenjem [4].

Ciklotron sadrži metalni cilindar koji se sastoji od dvije elektrode koje se nazivaju D-ovi zato jer imaju oblik kao slovo D. Protoni imaju spiralnu putanju između D-ova pod utjecajem homogenog magnetskog polja reda veličine 1 tesla koje se stvara između polova velikog magneta [4]. Slika 3.1 prikazuje shematski dijagram ciklotrona, lijevo je prikazan vertikalni poprečni presjek, a desno tlocrt uređaja.



Slika 3.1 Shematski dijagram ciklotrona [4]

Između elektroda se primjenjuje radiofrekventni napon stalne frekvencije između 10 MHz i 30 MHz koji ubrzava protone pri prijelazu praznine između elektroda. Unutar D elektroda ne postoji električno polje te se protoni pod utjecajem magnetskog polja gibaju po polukružnoj putanji stalnom brzinom dok ponovno ne dođu do praznine. Ako se u međuvremenu promijeni smjer električnog polja, protoni će ubrzavati dok se gibaju kroz prazninu prema drugoj elektrodi. U drugoj elektrodi će opet imati polukružnu putanju, ali većeg polumjera nego prije. To uzrokuje spiralnu putanju protona i postupno povećanje kinetičke energije nakon velikog broja prijelaza praznine između elektroda. Tipični potencijal praznine između elektroda je reda veličine 150 kV [4].

Kružno gibanje protona uzrokuje Lorentzova sila  $F_L$  koja je jednaka centrifugalnoj sili.

$$F_L = qvB = \frac{mv^2}{r} \quad (3.1)$$

gdje je  $q$  naboj čestice koja se ubrzava,  $v$  brzina čestice,  $B$  magnetska indukcija polja koje se upotrebljava unutar D-ova da bi se čestica mogla gibati po kružnoj putanji,  $m$  masa čestice te  $r$  polumjer putanje čestice tijekom jednog ophoda [4].

Iz jednadžbe (3.1) može se dobiti izraz za kružnu frekvenciju ciklotrona  $\omega_{\text{cikl}}$ :



$$\omega = \frac{v}{r} \quad (3.2)$$

$$\omega = \frac{qB}{m} = 2\pi\nu = \frac{2\pi}{T} = \omega_{\text{cikl}} \quad (3.3)$$

gdje je  $\nu$  frekvencija, a  $T$  period potreban za jedan puni krug. Kružna frekvencija ne ovisi o brzini čestice koja se ubrzava u stalnom magnetskom polju.

Također se iz (3.1) može izraziti polumjer putanje čestice:

$$r = \frac{mv}{qB} = \frac{p}{qB} = \frac{\sqrt{2mE_k}}{qB} \quad (3.4)$$

gdje je  $E_k$  kinetička energija čestice, a  $p$  količina gibanja čestice. Za razliku od kružne frekvencije  $\omega_{\text{cikl}}$ , polumjer  $r$  ovisi o brzini čestice. Polumjer putanja čestica s manjom brzinom je manji od onih koje se gibaju većom brzinom, ali im je jednak period potreban da se napravi jedan puni krug u magnetskom polju. Konačna kinetička energija ubrzanih čestica ovisi o polumjeru elektroda  $R$ . Brzina čestice tijekom zadnjeg ubrzavanja pri prijelazu praznine između elektroda, može se izraziti iz (3.4) :

$$v = \frac{qBR}{m} \quad (3.5)$$

Prema tome, kinetička energija je jednaka:

$$E_k = \frac{mv^2}{2} = \frac{q^2 B^2 R^2}{2m} \quad (3.6)$$

Ciklotron radi na pretpostavci da je masa čestice stalna i da je njezina kinetička energija puno manja od energije mirovanja. Ako ovaj uvjet nije zadovoljen, dolazi do relativističkih efekata zbog kojih se masa čestice povećava s povećanjem brzine i kinetičke energije te se kružna frekvencija ciklotrona smanjuje. Zbog toga se čestice s malom masom mirovanja, kao što su elektroni, ne mogu ubrzavati u ciklotronu. Čestice s većom masom kao što su protoni ne mogu se ubrzati do velikih vrijednosti kinetičkih energija potrebnih za istraživanja u fizici, ali su ti iznosi dovoljni za primjenu u medicini [4].

Za relativističke čestice i relativističku masu  $\gamma m_0$  izrazi (3.3) i (3.4) postaju [4]:

$$\omega_{\text{cikl}} = \frac{qB}{\gamma m_0} \quad (3.7)$$

$$r = \frac{p}{qB} = \frac{\gamma m_0 \beta c^2}{qB} = \frac{E_K \left(1 + \frac{2m_0 c^2}{E_K}\right)^{\frac{1}{2}}}{qBc} \quad (3.8)$$

gdje je  $m_0 c^2$  masa mirovanja čestice i

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \quad (3.9)$$

$$\beta = \frac{v}{c} \quad (3.10)$$

Ciklotroni koji se koriste u terapiji zračenjem su uređaji koji stvaraju zračenje jedne energije vrijednosti 250 MeV (doseg  $\sim 38$  cm u vodi). Modulirajući doseg i intenzitet snopa protona pomoću plastičnog materijala promjenjive debljine i širine može se kreirati snop za tretiranje tumora na željenoj dubini [5].



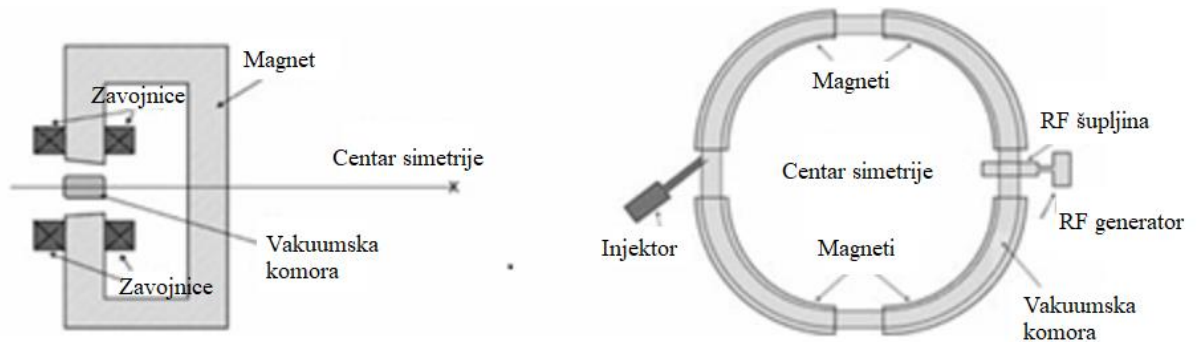
Slika 3.2 Ciklotron Varian koji se koristi u protonskoj terapiji [5]

## 3.2 Sinkrotron

1943. godine Marcus Oliphant je prvi predložio koncept sinkrotrona koji ne bi imao ograničenu energiju kao ciklotron. Izumom fazne stabilnosti 1944. godine postalo je moguće ubrzavati čestice različitih energija i jednakih polumjera što je dovelo do stvaranja sinkrotrona [1].

## Ubrzivači čestica

Snop protona energije 3-7 MeV ubrzan u linearnom ubrzivaču se usmjerava u vakuumsku cijev u kojoj će protoni cirkulirati zbog djelovanja magneta postavljenih duž cijevi [5]. Za razliku od ciklotrona, nema potrebe za magnetskim poljem duž cijele kružne putanje kojom se protoni gibaju, već je dovoljno postaviti zakretajuće magnete na određena mjesta duž cijevi te njihovo magnetsko polje navodi protone koji prolaze kroz cijev. Radiofrekventna (RF) šupljina postavljena na određeno mjesto na kružnoj putanji proizvodi električno polje i ubrzava protone. Svakim prolazom kroz RF šupljinu, protoni dobiju mali doprinos kinetičkoj energiji i ubrzavaju [4].



Slika 3.3 Shematski dijagram sinkrotrona [4]

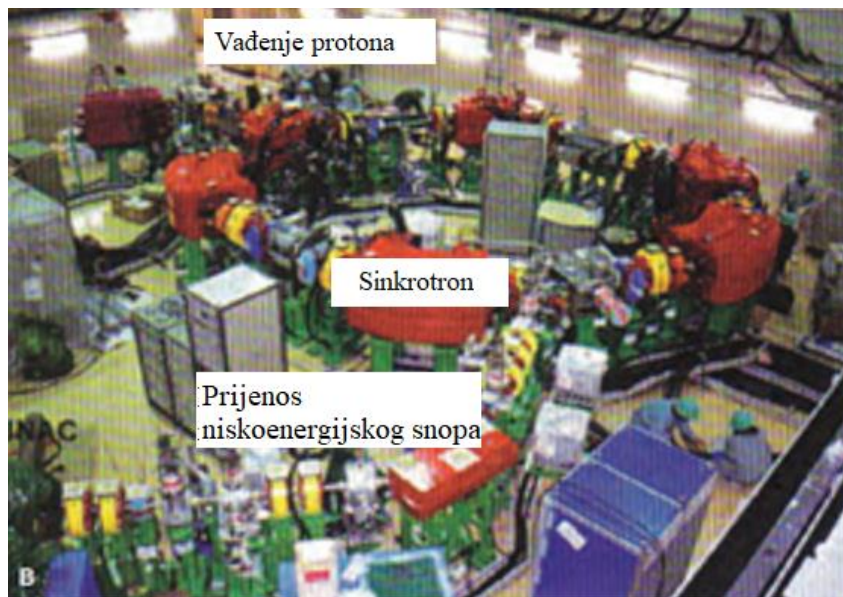
Kako se količina gibanja protona  $p$  povećava, potrebno je povećavati jakost magnetskog polja magneta zato jer polumjer kružne putanje mora biti stalan [1]:

$$r = \frac{p}{Bq} = \text{konst.} \quad (3.11)$$

RF frekvencija se povećava nelinearno u vremenu:

$$f(p) = \frac{1}{2\pi r} \frac{p}{m_0 \gamma(p)} \quad (3.12)$$

Kada snop protona postigne željenu vrijednost energije, on se izvadi iz vakuumske cijevi. Za razliku od ciklotrona, sinkrotroni mogu proizvesti snopove protona različitih energija pogodne za liječenje zloćudnih tumora na različitim dubinama u ljudskom tijelu. Sinkrotroni mogu ubrzavati nabijene čestice male i velike mase, ali se većina sinkrotrona koristi za ubrzavanje protona [5].



Slika 3.4 Sinkrotron kojeg je proizveo Hitachi, Ltd., Japan [5]

## 4 DOZIMETRIJA

Dozimetrija je grana fizike koja se bavi istraživanjem i normiranjem doza ionizirajućeg zračenja [8]. Zato jer biološki efekti zračenja ne ovise samo o dozi, već i o vrsti zračenja, definirana je ekvivalentna doza koja je umnožak težinskog faktora zračenja  $w_R$  za vrstu zračenja R i prosječne apsorbirane doze  $D_{T,R}$  deponirane zračenjem R tkivu ili organu T [9].

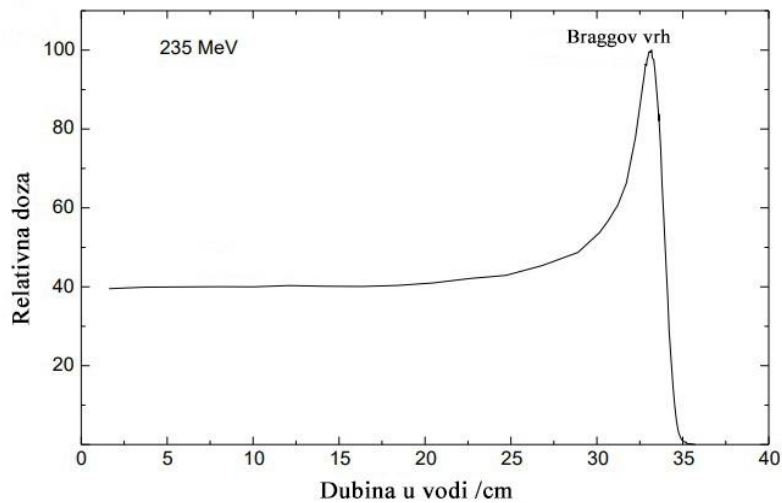
$$H_T = w_R D_{T,R} \quad (4.1)$$

Mjerna jedinica za ekvivalentnu dozu je ista kao za apsorbiranu dozu, ali ima poseban naziv sivert  $Sv = J\ kg^{-1}$  [9].

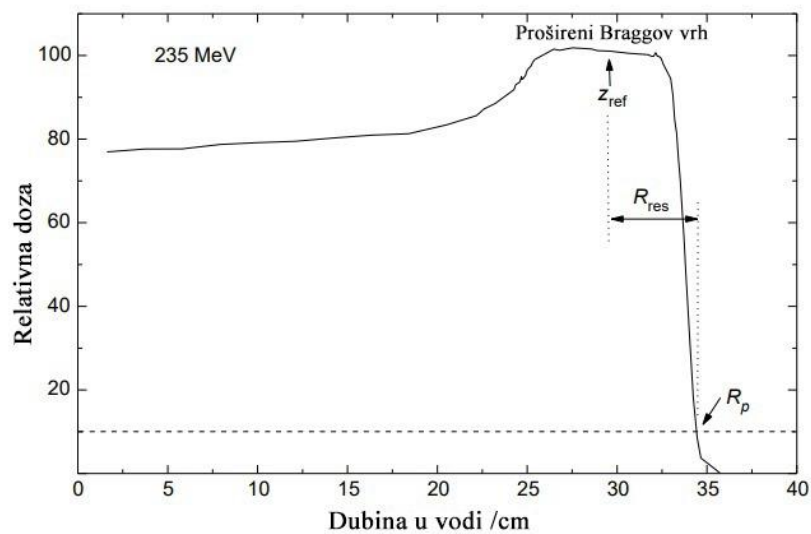
Referentna dozimetrija, odnosno kalibracija kliničkih protonskih snopova i izračun apsorbirane doze, provodi se prema protokolima Međunarodne agencije za atomsku energiju temeljenih na apsorbiranoj dozi u vodi. Protokoli se temelje na izračunima u vodi zato jer se ljudsko tijelo većinom sastoji od vode. Uređaji koji se koriste za kalibraciju snopova su ionizacijska komora, vodeni fantom i elektrometar. Protokoli se koriste za kalibraciju protonskih snopova za raspon energija od 50 MeV do 250 MeV [10].

### 4.1 Indeks kvalitete snopa

Slika 4.1 prikazuje relativnu dozu zračenja izraženu u postocima u ovisnosti o dubini kada se koristi protonski snop jedne energije i njegov Braggov vrh. Raspodjela doze zračenja se sastoji od dijela na kojem se doza polako povećava s dubinom, te dijela gdje se događa naglo povećanje do maksimalne vrijednosti koja odgovara Braggovom vrhu. Na slici 4.2 se može vidjeti kako izgleda prošireni Braggov vrh kada se koriste snopovi različitih energija [10].



**Slika 4.1** Postotna dubinska raspodjela doze zračenja za snop protona energija 235 MeV [10]



**Slika 4.2** Postotna dubinska raspodjela doze zračenja s podešavanjem snopa i proširenim Braggovim vrhom [10]

Pomoću proširenog Braggovog vrha definira se indeks kvalitete snopa protona. Na slici 4.2 je s  $R_p$  označen praktični doseg koji se definira kao dubina na kojoj se vrijednost apsorbirane doze nakon Braggovog vrha smanji na 10 % njezine maksimalne vrijednosti, a  $z_{ref}$  je referentna dubina na kojoj se mjeri i odgovara sredini proširenog Braggovog vrha. Praktični doseg i referentna dubina su izraženi u mjernoj jedinici  $g\ cm^{-2}$ . Prema tome, rezidualni doseg  $R_{res}$  na dubini mjerenja  $z$  definiran je kao:

$$R_{\text{res}} = R_p - z \quad (4.2)$$

U protokolu se za indeks kvalitete snopa protona uzima rezidualni doseg zbog jednostavnosti mjerenja [10].

## 4.2 Oprema za dozimetriju

Sustav za dozimetriju u terapiji zračenjem sastoji se od ionizacijske komore, elektrometra i fantoma [10]. Ionizacijska komora je ispunjena zrakom i sadrži tri elektrode: polarizirajuću koja je spojena izravno na izvor napona, elektrodu za mjerenje koja mjeri naboj ili struju proizvedenu u aktivnom volumenu te zaštitnu elektrodu koja je uzemljena i određuje aktivni volumen [9]. Vrsta komore se bira ovisno o vrsti i energiji zračenja. Ionizacijska komora koja se koristi u protonskoj terapiji može biti cilindrična ili planparalelna. Standardna nesigurnost za apsorbiranu dozu u vodi je malo veća za planparalelne komore pa je za referentnu dozimetriju preporučljivo koristiti cilindričnu komoru, ali je njezina upotreba ograničena na snopove protona indeksa kvalitete  $R_{\text{res}} \geq 0,5 \text{ g cm}^{-2}$ . Planparalelna komora se može koristiti za referentnu dozimetriju za sve protonske snopove, ali se mora koristiti za snopove protona indeksa kvalitete  $R_{\text{res}} < 0,5 \text{ g cm}^{-2}$ . Cilindrična komora sadrži šupljinu ispunjenu zrakom s unutarnjim promjerom do 7 mm i duljine do 25 mm. Pri upotrebi, komora mora biti usmjerena tako da je tok zračenja uniforman duž poprečnog presjeka šupljine. Duljina šupljine postavlja donju granicu ograničenja na veličinu polja unutar kojeg se mjerenje može izvršiti [10].



**Slika 4.3** Cilindrična ionizacijska komora Capintec PR-05P mini [11]

Planparalelna komora ima šupljinu u obliku diska, a polumjer šupljine treba biti najmanje pet puta veći od visine šupljine koja ne smije biti veća od 2 mm. Debljina ulaznog prozora treba biti ograničena na  $0,1 \text{ g cm}^{-2}$  kako bi se omogućilo mjerenje na manjim dubinama [10].



**Slika 4.4** Planparalelna ionizacijska komora Markus [12]

Prije nego što se ionizacijska komora može upotrebljavati za kalibraciju snopa protona, potrebno ju je kalibrirati u laboratoriju. Za kalibraciju komore se koristi snop protona s referentnim indeksom kvalitete  $Q_0$ . Referentni medij kroz koji prolaze snopovi protona i u kojem se mjeri doza zračenja se naziva fantom. Fantom koji se preporuča za mjerenje apsorbirane doze i određivanje indeksa kvalitete snopa protona je voda. Pomoću elektrometra se odčitava struja ionizacije proizvedena u komori što nam daje informaciju o apsorbiranoj dozi zračenja. Ionizacijska komora se postavlja unutar fantoma te se apsorbirana doza odčitava s elektrometra za različite referentne dubine i na taj se način komora kalibrira [10].

### 4.3 Određivanje apsorbirane doze u vodi

Tablica 4.1 prikazuje referentne uvjete za određivanje apsorbirane doze snopa protona u vodi. Apsorbirana doza u vodi na referentnoj dubini  $z_{\text{ref}}$  za referentni snop s indeksom kvalitete  $Q_0$  bez ionizacijske komore je jednaka:

$$D_{w,Q_0} = M_{Q_0} N_{D,w,Q_0} \quad (4.3)$$

gdje je  $M_{Q_0}$  očitana doza s dozimetra u referentnim uvjetima u laboratoriju, a  $N_{D,w,Q_0}$  je faktor kalibracije komore dobiven u laboratoriju gdje se komora kalibrirala. U većini slučajeva, uvjeti u bolnicama u kojima se izvršava mjerenje se razlikuju od referentnih uvjeta u laboratorijima u kojima se kalibrirala komora zbog čega je važno uzeti u obzir tu razliku kako bi očitavanje apsorbirane doze bilo ispravno [10].



Tablica 4.1 Referentni uvjeti za određivanje apsorbirane doze [10]

Promatrana veličina	Referentna vrijednost ili referentna karakteristika
Materijal fantoma	Voda
Vrsta komore	Za $R_{\text{res}} \geq 0,5 \text{ g cm}^{-2}$ , cilindrična ili planparalelna Za $R_{\text{res}} < 0,5 \text{ g cm}^{-2}$ , planparalelna
Dubina mjerenja $z_{\text{ref}}$	Sredina proširenog Braggovog vrha
Referentna točka komore	Za cilindrične, u središtu šupljine na središnjoj osi Za planparalelne, u središtu prozora s njegove unutarnje strane
Položaj referentne točke komore	Za oba tipa komore je u točki mjerenja $z_{\text{ref}}$
SSD (udaljenost od izvora zračenja do pacijenta)	Klinička udaljenost tretmana
Veličina polja na površini fantoma	10 cm x 10 cm

Kada se komora koristi za mjerenje sa snopom protona, čiji se indeks kvalitete  $Q$  razlikuje od indeksa  $Q_0$  koji se koristio tijekom kalibracije, apsorbirana doza u vodi je:

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (4.4)$$

gdje je  $k_{Q,Q_0}$  faktor korekcije za komoru koji se koristi zbog razlike između indeksa kvalitete referentnog snopa i snopa koji se koristi [10].

Vrijednosti za faktor korekcije  $k_{Q,Q_0}$  ionizacijske komore trebale bi se dobiti izravnim mjerenjem apsorbirane doze za protonske snopove indeksa kvalitete  $Q_0$  i  $Q$  u referentnim uvjetima. Međutim, to za sada još uvijek nije moguće jer ne postoji primarni standard za apsorbiranu dozu u vodi pri korištenju protonskog snopa. Zbog toga su sve vrijednosti za  $k_{Q,Q_0}$  dobivene izračunima osnovanima na  $^{60}\text{Co}$  gama-zračenju kao snopu referentnog indeksa kvalitete  $Q_0$ . Za svaku vrstu cilindrične i planparalelne ionizacijske komore izračunate su vrijednosti  $k_{Q,Q_0}$  kao funkcija indeksa kvalitete snopa  $R_{\text{res}}$  [10].

## 5 KARAKTERISTIKE KLINIČKOG PROTONSKOG ZRAČENJA

Karakteristike protonskog zračenja su određene fizičkim svojstvima protona, ubrzivačima čestica i uređajima kojima se kontrolira snop protona. One trebaju zadovoljavati određene kliničke standarde i na osnovu njih se određuju dizajn i postavke sustava za predaju zračenja. Neke od tih karakteristika su: doza zračenja, energija snopa i dubina tretmana te lateralna i distalna penumbra [1].

### 5.1 Značajke kliničkog snopa protona

Cilj tretmana je da svaki element tkiva ciljnog volumena tumora apsorbira jednaku dozu zračenja. Pacijent može primiti više tretmana u kojima se ciljni volumen tumora i prepisana doza zračenja razlikuju, ali predana raspodjela doze mora biti homogena tijekom svakog tretmana. Da bi se obuhvatio cijeli volumen, koriste se princip superpozicije snopova protona različitih energija kako bi se dobio prošireni Braggov vrh. Postoje dva načina na koje se to može postići, mogu se koristiti materijali kroz koje snopovi prolaze kako bi im se energija promijenila ili se energija snopova može mijenjati pomoću ubrzivača čestica [1].

U idealnom slučaju, snop bi trebao proći najkraćim putem do tumora kako bi se minimizirali negativni učinci na zdravo tkivo. Međutim, ulazna doza je često velika te ju je potrebno podijeliti na nekoliko snopova zračenja iz različitih smjerova, uključujući i one s duljim putem kroz zdravo tkivo. Smjer snopa može biti ograničen i geometrijskim položajem ciljnog volumena u odnosu na kritične organe u blizini [1].

Sustav koji se koristi tijekom tretmana treba proizvesti zračenje dovoljno velike brzine doze, odnosno omjera apsorbirane doze i vremena ozračivanja, tako da se tretman može obaviti u svega nekoliko minuta. Tretman prvo započinje stvaranjem slike (najčešće CT metodom) koja određuje daljnji tijek tretmana. Od velike je važnosti da se konfiguracija tijela što manje promijeni od stvaranja slike pa do izvođenja tretmana jer to može utjecati na kvalitetu terapije te se nepouzdanost povećava. Doza zračenja koju pacijent dnevno primi iznosi od 1,8 Gy do 2,0 Gy. Ipak se ne treba koristiti najveća moguća brzina doze jer ona treba biti dovoljno mala da se tretman može zaustaviti ako dođe do neočekivanih događaja, na primjer ako pacijent napravi nagli pokret ili se pojavi umor kod pacijenta, pogotovo starijih ljudi i djece, ali također i ako se pojave neočekivani problemi s opremom [1].

Područje na rubu snopa gdje se doza zračenja naglo mijenja kao funkcija udaljenosti od osi snopa naziva se penumbra [5]. Lateralna penumbra ovisi o veličini i položaju izvora zračenja, udaljenosti od otvora do pacijenta i dubini na kojoj se nalazi tumor. Od tri vrste međudjelovanja s atomima tkiva najčešće dolazi do višestrukog raspršenja zbog kojeg protoni mijenjaju smjer nakon svakog međudjelovanja i te se promjene brzo akumuliraju te se na taj način penumbra povećava. Raspršenja protona koja se događaju u prostoru ispunjenim zrakom od izvora do površine tijela pacijenta također mogu utjecati na povećanje penumbre. Distalna penumbra proširenog Braggovog vrha je određena s nekoliko najdubljih Braggovih vrhova. Najmanja je za najdublji Braggov vrh i povećava se dodavanjem novih vrhova. U homogenom apsorberu u kojem nema velikog gradijenta u gustoći tkiva, distalna penumbra je uvijek oštrija od lateralne. Za snop protona čiji doseg iznosi od 4,8 cm do 25 cm, distalna penumbra se povećava od 3,5 mm do 5,0 mm. Obje vrste penumbre stvaraju određenu nepouzdanost dosega snopa protona koju je potrebno uzeti u obzir tijekom tretmana kako se ne bi oštetili zdravi organi koji se nalaze u blizini tumora [1].

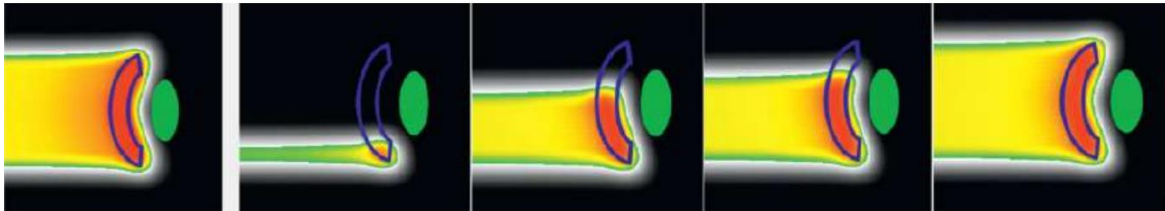
## 5.2 Sustavi za kreiranje kliničkog snopa

Prije nego što se protonska terapija može izvršiti, potrebno je proširiti snop protona dobiven u ubrzivaču čestica tako da može obuhvatiti cijeli volumen tumora. To se može postići na dva načina, sustavom raspršenja ili sustavom skeniranja. Sustav raspršenja koristi folije od materijala velikog atomskog broja, na primjer olova, kroz koje snop prolazi i raspršuje se što rezultira povećanjem njegovog polumjera. Kada se postigne željeni polumjer, snop se pomoću otvora oblikuje tako da poprimi oblik tumora [2]. Upotrebom modulacijskog kotača može se mijenjati doseg snopa i proširiti Braggov vrh na cijeli volumen tumora. Modulacijski kotač je sastavljen od plastičnih segmenata različitih debljina koji se postupno postavljaju na putanju snopa. Ovisno o tome kolika je debljina materijala i koliko se pojedini segment nalazi na putu snopa, može se kontrolirati doseg i proširenje Braggovog vrha [5].

Za razliku od sustava raspršenja, sustav skeniranja koristi jedan snop protona s jednim Braggovim vrhom. Snop se usmjeri na mali dio volumena dok se ne dostavi propisana doza zračenja nakon čega se usmjerava na drugi dio. Postupak se ponavlja pri čemu se mijenjaju svojstva snopa ovisno o tome kolika je doza zračenja potrebna na pojedinim položajima dok se ne skenira cijeli volumen tumora [2].

## Karakteristike kliničkog protonskog zračenja

Na slici 5.1 se može vidjeti usporedba predane doze zračenja sustavom raspršenja i skeniranja. Ciljni volumen tumora je zaokružen plavom bojom. Na desnoj slici je prikazan početak skeniranja s jednim snopom te kako se s vremenom i prilagođavanjem parametara snopa postepeno skenira cijeli volumen tumora [2].



**Slika 5.1** Usporedba predane doze zračenja sustavom raspršenja (lijeva slika) i sustavom skeniranja (desna slika) [2]

## 6 PLANIRANJE TRETMANA

Potrebno je detaljno isplanirati tretman prije početka provođenja. Planiranje tretmana se sastoji od stvaranja trodimenzionalne slike, određivanja položaja tumora i organa koji se nalaze u blizini tumora koje zračenje može dovesti u opasnost, postavljanja jednog ili više snopova ako je potrebno, odabira njihovih upadnih kutova i energija, optimizacije parametara snopa i određivanja drugih značajki ovisno o složenosti pojedinog tretmana. Za terapiju protonima je jako važno uzeti u obzir nepouzdanosti koje se javljaju tijekom snimanja slike, izračuna dosega snopa, lokalizacije tumora i gibanja tijela [5]. Nepouzdanosti koje utječu na doseg snopa mogu uzrokovati predaju premale doze zračenja ako se Braggov vrh nalazi ispred planiranog položaja ili predaju prevelike doze zračenja okolnom tkivu ako se Braggov vrh nalazi dalje nego što je to planirano [2].

### 6.1 Kliničke informacije

Planiranje tretmana započinje CT (kompjutorizirana tomografija) snimkom kojom se određuje položaj tumora i okolnih organa. Na snimci se određuje volumen tumora koji je vidljiv te je potrebno uzeti u obzir dio volumena tumora koji možda nije vidljiv na snimci. Nakon toga se propisuje doza koju je potrebno predati tumoru da bi tretman bio uspješan te ograničenja na dozu koju okolni organi smiju apsorbirati. Zbog gibanja tijela ciljni volumen je potrebno dodatno proširiti što se zove planirani volumen tumora. CT snimka je osnova za sustav planiranja tretmana jer je to virtualni prikaz pacijenta u trenutku provedbe tretmana. Pomoću sustava za planiranje tretmana koji sadrži algoritme za računanje doze zračenja dobiju se potrebne informacije za provođenje tretmana: potrebna doza i doseg zračenja te točan položaj pacijenta tijekom tretmana [1].

### 6.2 Odabir parametara snopa

Za svaki snop protona koji će se koristiti tijekom tretmana potrebno je isplanirati predaju odgovarajuće doze zračenja tumoru lateralno i dubinski. Tu je važno uzeti u obzir nepouzdanost koja se javlja tijekom tretmana koja se zove sigurnosna margina. Na sigurnosnu marginu utječe penumbra snopa na dubini ciljnog volumena i očekivana pogreška u procjeni položaja tumora. Sigurnosna margina može iznositi 1-2 mm za intrakranijalne tumore te do 10 mm za tumore

prostate. Za doseg se primjenjuje nesigurnost od 3,5 % dosega plus dodatno jedan milimetar, ali to se može razlikovati po institucijama [1].

### **6.3 Smjer snopova**

Snopovi su uvijek usmjereni u izocentar. Izocentar predstavlja točku u kojoj se središnje osi snopova za svaki kut podudaraju i njegov položaj se ne mijenja. Odabir položaja izocentra u pacijentu je važan aspekt planiranja tretmana i on se odabire tako da se izocentar nalazi blizu ciljnog tumora ili na položaju koji se može točno realizirati tijekom tretmana. Pacijent se postavlja tako da izocentar pacijenta odgovara izocentru prostorije. Ležaj omogućava rotaciju oko izocentra prostorije tijekom koje se održava poravnanje izocentara. Snopovi se usmjeravaju tako da se izbjegnu zdravi organi te je važno izbjeći preklapanje snopova na koži pacijenta jer je ona osjetljiv organ [1].

### **6.4 Osiguravanje kvalitete**

Da bi se osigurala kvaliteta terapije zračenjem, napravljen je skup pravila i procedura kojih se institucije moraju pridržavati. Na osnovi tih protokola provjeravaju se rad i preciznost uređaja na dnevnoj, tjednoj, mjesečnoj i godišnjoj bazi. Za razliku od terapije fotonima, za terapiju protonima postoji samo nekoliko publikacija na tu temu. To znači da su zaposlenici ustanova u kojima se provodi terapija protonima dužni sami dizajnirati skup procedura kojih će se pridržavati dok međunarodni standard ne postane dostupan [5].

Neke od tih procedura su: provjeravanje korištenja propisane energije i modulacije snopa kako bi se dobio željeni prošireni Braggov vrh, provjeravanje kvalitete snimki, uspoređivanje izračunate planirane doze s izmjerenom dozom u vodi, provjeravanje izocentara, provjeravanje ispravnosti materijala koji se koriste za raspršenje snopa i njihovo poravnanje, provjeravanje sustava za pozicioniranje pacijenta, provjeravanje sigurnosnih brava na sustavu za predaju snopova i modulacijskom kotaču, itd. [5].

## 7 PRIMJENA PROTONSKE TERAPIJE I BIOLOŠKI UČINAK ZRAČENJA NA STANICE

Kada se protonska terapija tek počela upotrebljavati, koristila se za liječenje intrakranijalnih tumora i tumora oka. Danas se najčešće koristi za liječenje tumora oka, a razlog tome je položaj tumora te mala energija snopa i malo polje potrebni za izvršavanje tretmana. U počecima su mnogi instituti bili opremljeni ubrzivačima čestica koji su mogli ubrzati protone do energije od 70 MeV i bilo je potrebno malo raspršenje snopa da bi se postigla veličina polja potrebna za tumore oka [2].

### 7.1 Tumori glave

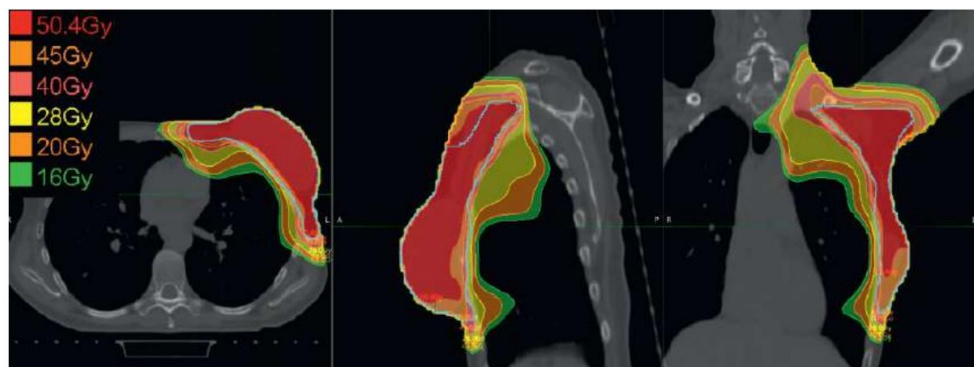
Terapija protonima se može koristiti za liječenje tumora mozga, baze lubanje, glave i vrata. Kada se koristi za tumore na mozgu postiže se smanjenje apsorbirane doze u osjetljivim strukturama kao što su moždano deblo i oči. Da bi terapija bila što učinkovitija moguće je koristiti više snopova različitih upadnih kutova kako bi se zdravi okolni organi što manje oštetili (slika 7.1). Protionska terapija se može koristiti i za tumore baze lubanje pri čemu se koristi više snopova različitih upadnih kutova i na taj način se smanjuje predana doza moždanom deblu. Kada su u pitanju tumori glave kao što je područje nosa, broj mogućih upadnih snopova se smanjuje zbog blizine očiju i vidnih živaca [2].



Slika 7.1 Primjer planiranog tretmana za tumor mozga [2]

## 7.2 Tumor dojke

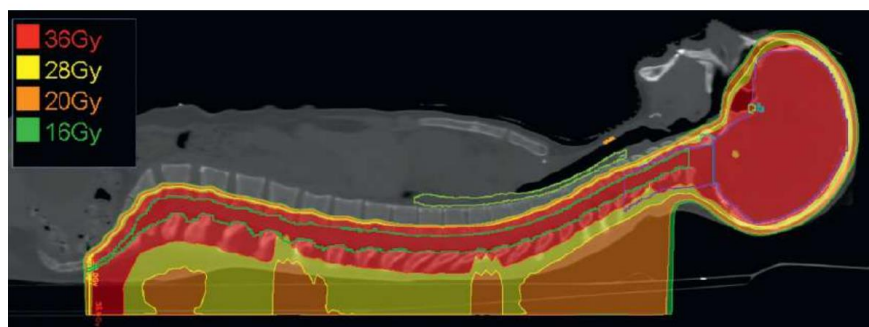
Terapija protonima se može koristiti za liječenje tumora dojke umjesto standardne terapije fotonima. Ova vrsta tretmana koristi jedan snop protona. Kut snopa je u smjeru gibanja koje uzrokuje disanje tako da disanje ima mali utjecaj na provedbu tretmana. Potrebno je uzeti u obzir nesigurnost dosega snopa jer se u blizini tumora nalaze pluća i prsni koš koji se mogu dovesti u opasnost. Slika 7.2 prikazuje kako izgleda plan tretmana s jednim snopom za tumor dojke koristeći sustav skeniranja. U gornjem lijevom kutu je ispisano koliko bi apsorbirana doza zračenja iznosila za pojedini dio volumena [2].



Slika 7.2 Plan tretmana za rak dojke [2]

## 7.3 Tumori kod pedijatrijskih pacijenata

Terapija protonima se često koristi kada su pacijenti oboljeli od tumora djece. Ova vrsta terapije omogućuje predaju manje doze zračenja kritičnim strukturama i na taj se način smanjuje dugoročna mogućnost ponovnog razvoja tumora [1]. Kod djece se terapija protonima najčešće koristi za liječenje leđne moždine zato jer organi koji se nalaze ispred kralježnice ne apsorbiraju zračenje što se može vidjeti na slici 7.3 [2].



Slika 7.3 Tretman mozga i leđne moždine sa sustavom skeniranja [2]



## 7.4 Biološki učinak zračenja na stanice

Ionizirajuće zračenje deponira energiju u apsorberu u obliku paketa energije (kvanta energije) koji ionizira atome. Sve biološke molekule koje izgrađuju stanicu mogu apsorbirati energiju. Makroskopski gledano različite vrste zračenja predaju istu količinu energije stanici ako im je apsorbirana doza zračenja jednaka, ali ne uzrokuju ekvivalentne biološke učinke. Mikroskopski gledano način na koji se energija deponira u apsorberu i gustoća ionizacije atoma duž puta nije jednaka i upravo to uzrokuje biološku učinkovitost koja je posebna za svaku vrstu zračenja. Veličina kojom se opisuje gustoća ionizacije zove se linearni prijenos energije zračenja (eng. *linear energy transfer* - LET) i obično se izražava u mjernoj jedinici keV/ $\mu\text{m}$  [13]. Granica između malog i velikog linearnog prijenosa energije je vrijednost 10 keV/ $\mu\text{m}$  [4]. Protonsko zračenje pripada u skupinu zračenja koja imaju veliki linearni prijenos energije, uz zračenje teškim ionima i neutronima, a rendgensko zračenje, gama-zračenje i zračenje elektronima imaju mali linearni prijenos energije. Biološka učinkovitost zračenja na stanice je određena time koliko je oštećena molekula važna za normalno funkcioniranje stanice, koliko kopija molekula postoji te kako stanica reagira na gubitak molekule. Makromolekula koja je najvažnija za normalan rad stanice je deoksiribonukleinska kiselina (DNA) koja se stanici nalazi samo u jednom primjerku što znači da bi deponiranje energije u njoj uvelike utjecalo na preživljavanje stanice. Uz DNA u stanici postoje druge molekule koje imaju manje važnu ulogu od DNA, ali je veća vjerojatnost njihove ionizacije, npr. molekule vode. Slobodni radikali nastali radiolizom vode mogu migrirati u molekule DNA i uzrokovati njezino posredno oštećenje. Molekule DNA prolaze kroz niz procesa kako bi se riješile nesparenih elektrona nastalih ionizacijom što uzrokuje pucanje kemijskih veza u molekulima. Pucanje kemijskih veza može uzrokovati promjenu molekule, prespajanje lanaca koji tvore molekulu ili gubitak dijelova DNA. DNA molekula ima sposobnost obnavljanja i većina se oštećenja može učinkovito popraviti, ali u određenim okolnostima tijekom pokušaja obnavljanja može doći do gubitka ili preslaganja dijelova te spajanja na neispravan način. U drugim slučajevima obnavljanje je onemogućeno složenom prirodom samog oštećenja ili njegovom lokacijom. To dovodi do smrti stanice tijekom sljedeće mitoze [13].

## 8 ZAKLJUČAK

U ovom radu je iz perspektive fizike objašnjena protonska terapija koja se upotrebljava za liječenje zloćudnih tumora. Zračenje protonima je izravno ionizirajuće zračenje koje kroz Coulombovo međudjelovanje s elektronima atoma deponira energiju u apsorberu. Relativna doza zračenja se polako povećava s povećanjem dubine u apsorberu nakon čega dolazi do naglog povećanja blizu dosega snopa jer je predana energija obrnuto razmjerna kvadratu brzine protona i taj vrh se naziva Braggov vrh. Reguliranjem energije snopa protona može se postići zaustavljanje protona i predaja najveće količine energije na određenim dubinama. Zbog toga se zračenje protonima primjenjuje u medicini za liječenje tumora koji se nalaze na različitim dubinama i položajima u tijelu. Za proizvodnju protonskog zračenja upotrebljavaju se ciklotroni ili sinkrotroni. Korištenjem sustava raspršenja ili sustava skeniranja postiže se proširenje Braggovog vrha čime se omogućuje obuhvaćanje cijelog volumena tumora. Za mjerenje apsorbirane doze zračenja koriste se ionizacijske komore prema protokolima Međunarodne agencije za atomsku energiju temeljenih na apsorbiranoj dozi u vodi. Da bi tretman zračenjem bio uspješan, cijeli postupak tretmana je potrebno detaljno isplanirati i uzeti u obzir sve parametre snopa protona i nesigurnosti koje mogu utjecati na doseg kako se ne bi ugrozilo zdravo tkivo koje se nalazi u neposrednoj blizini tumora. Protonska terapija se najčešće upotrebljava za liječenje intrakranijalnih tumora i tumora oka, glave, vrata, dojke i leđne moždine, a posebno je važna primjena terapije na pedijatrijskim pacijentima kod kojih je neophodno da se minimizira zračenje okolnih organa kako bi se smanjila mogućnost ponovnog razvoja tumora. Od iznimne je važnosti da medicinski fizičari osiguraju i kontroliraju kvalitetu terapije protonima prema protokolima kako se ne bi ugrozilo zdravlje pacijenata i medicinskog osoblja. Unapređenje i povećanje dostupnosti protonske terapije obećava precizno, manje invazivno i učinkovito liječenje tumora.

## LITERATURA

1. Paganetti, H.: Proton Therapy Physics, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, First Edition, 2012.
2. Halperin, E. C., Wazer, D. E., Perez, C. A., Brady, L. W.: Principles and Practice of Radiation Oncology, Wolters Kluwer, Seventh Edition, 2019.
3. Mrežno sjedište Particle Therapy Co-Operative Group s informacijama o broju ustanova koje primjenjuju protonsku terapiju  
URL: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>  
Izvor citiran prema stanju od 16. 8. 2023.
4. Podgoršak, E. B.: Radiation Physics for Medical Physicists, Springer, Second Edition, 2010.
5. Khan, F. M., Gibbons, J. P.: The physics of radiation therapy, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Fifth Edition, 2014.
6. Newhauser, W. D., Zhang R.: The physics of proton therapy, Phys. Med. Biol. **60**, R155-R209
7. Voskresenskaya, O., Tarasov, A.: Moliere's multiple scattering theory revisited, arXiv: 1204.3675, URL: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1204.3675>
8. Mrežno sjedište Struna s informacijama o dozimetriji  
URL: <http://struna.ihj.hr/naziv/dozimetrija/9612/>  
Izvor citiran prema stanju od 22. 9. 2023.
9. Podgorsak, E. B.: Radiation Oncology Physics: A Handbook For Teachers And Students, International Atomic Energy Agency: Vienna, 2005.
10. Međunarodna agencija za atomsku energiju (eng. International Atomic Energy Agency - IAEA): Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Beč, Austrija, 2000.
11. Mrežno sjedište Orion France s informacijama o cilindričnim ionizacijskim komorama  
URL: [http://www.orion-france.com/en/pdf/orion\\_capintec.pdf](http://www.orion-france.com/en/pdf/orion_capintec.pdf)  
Izvor citiran prema stanju od 20. 9. 2023.
12. Mrežno sjedište MXR Imaging s informacijama o planparalelnim ionizacijskim komorama  
URL: <https://shop.mxrimaging.com/markustm-electron-ionization-chamber-0-055cm3-waterproof.html>  
Izvor citiran prema stanju od 20. 9. 2023.
13. Niederhuber J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., Tepper, J. E.: Abeloff's Clinical Oncology, Sixth edition, Elsevier, 2019.

## POPIS PRILOGA

### Popis slika

<b>Slika 2.1</b> Relativna doza zračenja u ovisnosti o dubini [5].....	3
<b>Slika 2.2</b> Tri vrste međudjelovanja protona s materijom [6] .....	5
<b>Slika 2.3</b> Ovisnost toka protona $\Phi$ o dubini $z$ u vodi [6].....	6
<b>Slika 3.1</b> Shematski dijagram ciklotrona [4] .....	12
<b>Slika 3.2</b> Ciklotron Varian koji se koristi u protonskoj terapiji [5] .....	14
<b>Slika 3.3</b> Shematski dijagram sinkrotrona [4] .....	15
<b>Slika 3.4</b> Sinkrotron kojeg je proizveo Hitachi, Ltd., Japan [5] .....	16
<b>Slika 4.1</b> Postotna dubinska raspodjela doze zračenja za snop protona energija 235 MeV [10]..	18
<b>Slika 4.2</b> Postotna dubinska raspodjela doze zračenja s podešavanjem snopa i proširenim Braggovim vrhom [10].....	18
<b>Slika 4.3</b> Cilindrična ionizacijska komora Capintec PR-05P mini [11] .....	19
<b>Slika 4.4</b> Planparalelna ionizacijska komora Markus [12] .....	20
<b>Slika 5.1</b> Usporedba predane doze zračenja sustavom raspršenja (lijeva slika) i sustavom skeniranja (desna slika) [2] .....	24
<b>Slika 7.1</b> Primjer planiranog tretmana za tumor mozga [2].....	27
<b>Slika 7.2</b> Plan tretmana za rak dojke [2].....	28
<b>Slika 7.3</b> Tretman mozga i leđne moždine sa sustavom skeniranja [2].....	28

### Popis tablica

<b>Tablica 2.1</b> Sažetak o vrsti međudjelovanja protona, meti i produktu međudjelovanja te utjecaj na projektil [6].....	5
<b>Tablica 2.2</b> Doseg snopa u vodi za određene energije [1].....	7
<b>Tablica 3.1</b> Usporedba osnovnih parametara kružnih ubrzivača čestica [4].....	11
<b>Tablica 4.1</b> Referentni uvjeti za određivanje apsorbirane doze [10].....	21