

Osiągnięcia naukowe i technologiczne podstawą rozwoju metod terapii nowotworów

Rozwój metod leczenia nowotworów jest uzależniony od postępu w wielu dziedzinach nauki: od poznania mechanizmów molekularnych powstawania i rozwoju nowotworów do odkryć w wielu naukach podstawowych oraz rozwoju różnorodnych technologii, metod matematycznych i komputerowych. Niewyobrażalny, jeszcze stosunkowo niedawno, postęp w dziedzinie technologii oraz elektroniki spowodował, że obecnie w bardzo szybkim tempie powstają nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne, a te istniejące są ciągle udoskonalane i niestety coraz bardziej kosztowne [1].

Ponieważ jestem fizykiem, ograniczę się do opisu związku fizyki z medycyną, podając we wstępie kilka dat, ilustrujących tempo wprowadzania do diagnostyki i terapii medycznej odkryć w fizyce.

I. 1895 r. - odkrycie tajemniczych promieni X (W. Röntgen). Kiedy tylko zauważono, że dłuższy kontakt z promieniami X prowadzi do poparzeń skóry, promienie X wprowadzono do terapii medycznej (rok 1896). Pierwsza naukowa publikacja na ten temat ukazała się w roku 1900.

II. 1898 r. - odkrycie polonu i radu (Pierre i Marie Curie). Dwa lata później rad został wykorzystany w terapii nowotworów, tzw. curieterapii.

III. 1932 r. - wynalezienie cyklotronu (E. Lawrence) oraz (niezależnie) pozytonu i neutronu. Lata 1938/1939 - cyklotron z Berkeley został użyty do leczenia nowotworu neutronami, a pierwszą pacjentką była matka E. Lawrence'a.

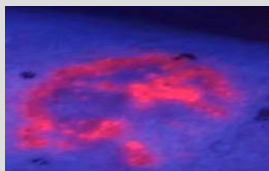
IV. 1945 r. - zrzućenie bomby atomowej na Hiroshimę i Nagasaki. Rok 1946 – Robert Wilson, biorący udział w projekcie Manhattan, zaproponował zastosowanie protonów w terapii nowotworów – patrz Tabela I. Wybrane „kamienie milowe” z lat 1895-1946 [2].

Podstawowe metody leczenia nowotworów to chirurgia, radioterapia, chemioterapia oraz leczenie biologiczne, dzielące się na: immunoterapię – pobudzenie mechanizmów obronnych [3]; hormonoterapię - hamowanie sygnałów pobudzających lub wzmacnianie sygnałów hamujących rozwój nowotworu; wpływanie na środowisko guza np. poprzez unaczynienie (angiogenezę). Być może immunoterapia będzie terapią przyszłości [3], jakkolwiek duże nadzieje wiąże się z terapią celowaną molekularnie. Jest to forma leczenia nowotworów

zaliczana do chemioterapii, choć zamiast typowych cytostatyków stosuje się leki celujące bezpośrednio w zmianę genetyczną. Do rozwoju tej metody przyczynia się rozwój genetyki, wiedza o tym jakie zaburzenie jest przyczyną poszczególnych nowotworów. Jest dość prawdopodobne, że szerzej wykorzystywana będzie również metoda fotodynamiczna, ponieważ, jak się ostatnio okazało, efekt PDT (patrz ramka 1) nie tylko działa lokalnie, ale prowadzi do ogólnoustrojowej, antynowotworowej reakcji immunologicznej [4].

Diagnostyka fotodynamiczna, PDD:

Choremu podaje się fotouczulacz, który selektywnie kumuluje się w tkance nowotworowej. Następnie naświetla się określoną okolicę ciała promieniami lasera - pod wpływem światła fioletowego fotouczulacz świeci, co pozwala wizualnie określić kształt, wielkość i położenie zmiany nowotworowej.



Terapia fotodynamiczna, PDT

Nowotwór naświetla się promieniami o długości fali dopasowanej do widma absorpcyjnego fotouczulacza, co generuje wolne rodniki lub tlen singletowy, które niszczą tkankę nowotworową.

Diagnostyka i terapia fotodynamiczna, stosowane najczęściej do nowotworów skóry, mogą być powtarzane wielokrotnie, bez poważnych skutków ubocznych.

Ramka 1. Metoda fotodynamiczna

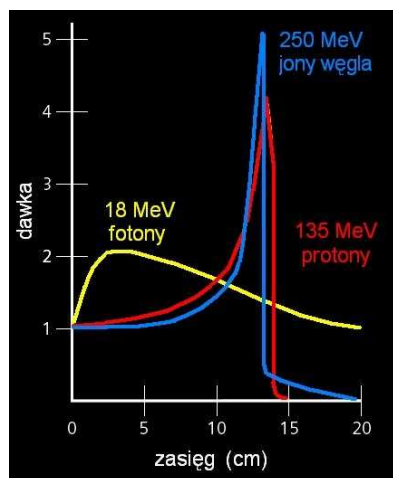
W ostatnich latach powstały również nowe technologie takie jak hipertermia, nano-nóż¹ czy elektro-chemioterapia, stosowana do guzów umiejscowionych w skórze bądź tkance podskórnej [5]. Ja jednak ograniczę się do opisu rozwoju metod radioterapii, a dokładniej teleradioterapii, metod bezpośrednio związanych z fizyką.

Radioterapia ma za zadanie jonizację tkanki prowadzącą do zniszczenia DNA (nośnik informacji genetycznej, uczestniczy w biosyntezie białek) oraz do zaburzenia metabolizmu komórek nowotworowych. W zależności od umiejscowienia źródła promieniowania, dzielimy ją na: brachyterapię - radioterapię kontaktową (umieszczenie źródeł promieniowania w ciele pacjenta), teleradioterapię - napromieniowanie z pewnej odległości oraz radioterapię metaboliczną (izotopową) przez dożylne podanie izotopów. Istotny w tej terapii jest fakt, że tkanka nowotworowa w stosunku do zdrowej ma bardzo małą zdolność do regeneracji uszkodzeń spowodowanych działaniem promieniowania [6]. Jonizację wywołuje nie tylko promieniowanie elektromagnetyczne² ale również takie cząstki jak: elektrony, neutrony,

¹ nano-nóż („rażenie” raka prądem), stosuje się w centrum „Klara” w Częstochowie. Metoda ta, która może być wykorzystywana przy różnych nowotworach, jest niejednokrotnie jedyną szansą dla pacjentów z rakiem trzustki [5].

² Obecnie najczęściej stosuje się promieniowanie γ (bomby kobaltowe) albo wysokoenergetyczne promieniowanie X z przyspieszaczy (akceleratorów) liniowych.

mezony pi, protony oraz ciężkie jony. Różnice efektów jonizacji tkanki, wywołanej użyciem cząstek i fotonów, ilustruje rysunek 1.

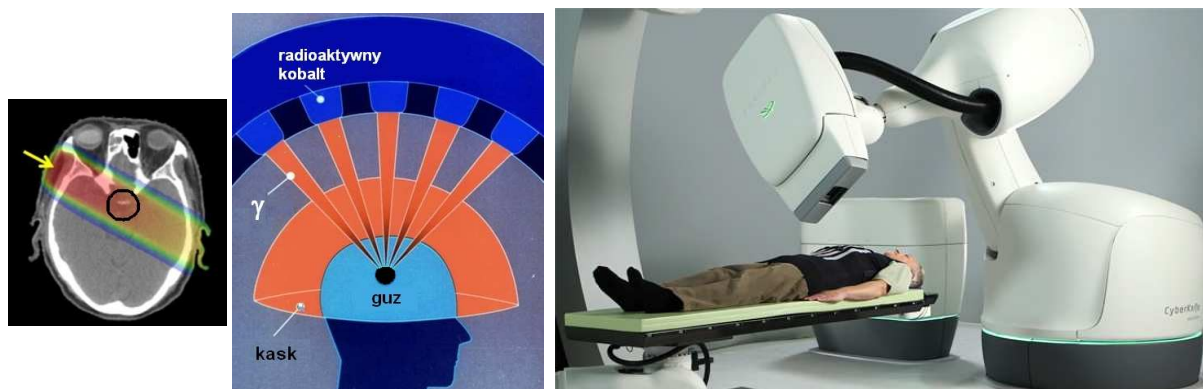


Rys. 1. Zależność stopnia jonizacji (dawka) od głębokości wnikania cząstki jonizującej dla wiązki fotonów, protonów i jonów węgla ^{12}C .

W przypadku zastosowania cząstek, jonizacja polega na tym, że przechodząc przez tkankę, przykładowo protony, wybijają elektrony krążące wokół jąder atomowych. Robią to tym skuteczniej, im wolniej się poruszają - w efekcie dawka jonizacji posiada ostre maksimum na końcu zasięgu protonu. Ilustruje to pik Bragga, którego położenie zależy od energii wiązki, przykładowo: 3 cm dla protonów o energii $E=60$ MeV i aż 30 cm dla protonów o $E=230$ MeV. Dzięki temu, regulując ich energię, określamy obszar, w którym najwięcej komórek będzie zniszczonych - „celujemy” w obszar nowotworu.

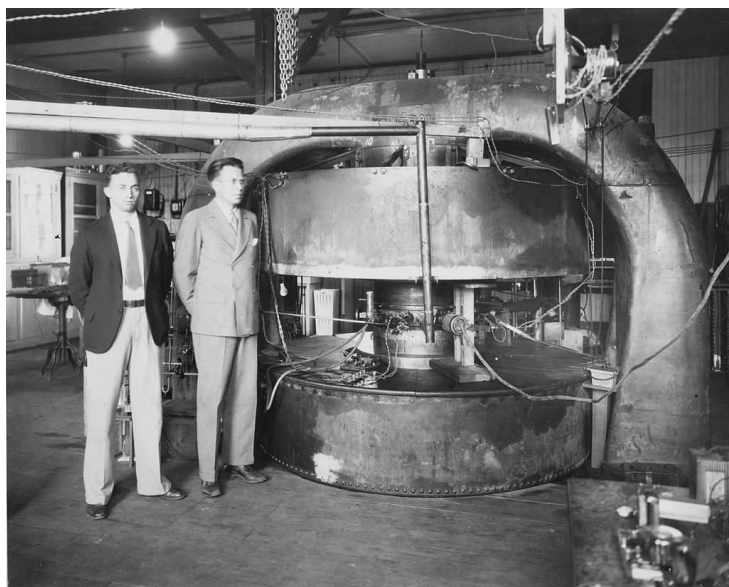
Maksimum dawki jonizującej w przypadku fotonów również zależy od ich energii, jednakże tu dużą dawkę jonizującą otrzymują tkanki zdrowe. Dla głębiej położonych nowotworów, dawka oddana pomiędzy powierzchnią skóry, a obszarem docelowym, jest dużo większa niż w samym obszarze nowotworu. Jest to efekt dalece niepożądany (rys. 2a), który można zminimalizować poprzez naświetlanie guza z różnych stron (technika naświetlań krzyżowych). W tym celu wykorzystuje się promieniowanie gamma (nóż-gamma, rys. 2b) albo wysokoenergetyczne promieniowanie X, generowane przez elektrony z przyspieszaczy liniowych (cyber-nóż, rys. 2c) – są to techniki radioterapii stereotaktycznej. Cyber-nóż, w odróżnieniu od noża gamma, dzięki urządzeniu, które śledzi położenie napromienianego obiektu i nadąża za jego ruchem, pozwala napromieniać guzy również w narządach poruszających się – jest to tzw. radiochirurgia robotyczna (cybernetyczna).

Radioterapia wykorzystująca wysokoenergetyczne promieniowanie jest metodą najczęściej wykorzystywaną w medycynie. Jest to związane ze stosunkowo niewielkimi kosztami w porównaniu z terapią z zastosowaniem cząstek, tzw. hadronów [7], której poświęcona jest dalsza część tego artykułu.



Rys. 2. W kolejności, od lewej: (1) tradycyjne naświetlanie z jednej strony; (2) nóż promieniowania gamma, którego źródłem jest radioaktywny kobalt, używany do naświetlań nowotworów, usuwania naczynek tętniczo-żylnych, nerwoból nerwu trójdzielnego lub słuchowego; (3) cyber-nóż [https://www.youtube.com/watch?v=JNpNfw84vBQ], [http://nt.interia.pl/raporty/raport-medycyna-przyszlosci/medycyna/news-cybernoz-rakieta-wycelowana-w-raka,nId,1834925]

Pierwszymi hadronami³ w onkologii były neutrony (1938 r.), a pierwszą pacjentką matka Lawrence’a, wynalazcy cyklotronu z 1932 r. (rys. 3). Stosowana wówczas terapia FNT (fast neutron therapy) została zaniechana, jakkolwiek prowadzi się badania związane z rozwojem Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), głównie do leczenia nowotworów mózgu. Terapia ta polega na tym, że wprowadza się do organizmu związek zawierający bor, ^{10}B , który gromadzi się w komórkach nowotworowych. Po naświetleniu neutronami, w wyniku reakcji: $^{10}\text{B} + \text{neutron} = ^7\text{Li} + \text{cząstka } \alpha$, mamy efekt jak w przypadku terapii kontaktowej z wykorzystaniem radu, emitującego cząstki α . Niskozasięgowe, ciężkie cząstki α jonizują obszar guza, oszczędzając sąsiadujące tkanki – oczywiście w przypadku, jeśli nie zawierają one boru.



Rys. 3. E. M. Stanley Livingston i E. O. Lawrence przy cyklotronie (cykliczny akcelerator) w Berkeley (USA, rok 1934). [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:27-inch_cyclotron.jpg]

³ **Hadrony** – grupa cząstek silnie oddziałujących, złożonych z kwarków.

Spośród terapii cząstkami w chwili obecnej najbardziej „popularną” (jeśli można użyć takiego sformułowania w odniesieniu do ciągle unikalnej metody leczenia) jest terapia protonowa oraz (mniej powszechna, bo bardziej kosztowna) terapia jonami węgla. Terapia protonowa stosowana jest w 16. krajach (najbliższe ośrodki terapii protonowej znajdują się w Pradze, Berlinie, Monachium), a obecnie w Centrum Cyklotronowym Bronowice (CCB)⁴, trwają końcowe prace nad uruchomieniem dwóch stanowisk gantry⁵, wykorzystujących nowy cyklotron Proteusz C-235 (rys. 4). O terapii protonami i rozbudowie tego ośrodka, w sposób bardzo przystępny napisała, w czasopiśmie popularno-naukowym „Foton”, prof. M. Nowina-Konopka z Instytutu Fizyki Jądrowej (IFJ) PAN [8], a aktualne informacje zamieszczane są na stronie <http://www.ifj.edu.pl/ccb>. Rozbudowa Centrum Terapii Protonowej w Bronowicach prowadzona jest w ramach Projektu „Narodowe Centrum Radioterapii Hadronowej” (NCRH), który powstał w roku 2006 - w jego realizacji uczestniczy 10 polskich instytucji naukowych i medycznych, a głównym koordynatorem został IFJ PAN. O wyborze koordynatora zdecydował głównie fakt posiadania cyklotronu AIC 144, potencjał naukowo-techniczny jak i lokalizacja ośrodka.

Pierwszym celem realizowanego projektu było uruchomienie stanowiska terapii nowotworów oka (rys. 5) – jego budowa trwała blisko 6 lat. Precyzja naświetlania z dokładnością do ułamka milimetra (oraz ochrona przed promieniowaniem nerwu wzrokowego i siatkówki), jaką zapewnia użycie protonów, jest tu niezmiernie ważna – to jedyna terapia, która pozwala zachować oko i jego funkcje. Cyklotron AIC 144, przyspieszający protony do energii 60 MeV, co odpowiada ich zasięgowi w tkance do 3 cm (tekst po rys. 1), pozwalał na przeprowadzenie terapii czerniaka gałki ocznej. W lutym 2011 r. u dwojga pacjentów zakończono terapię czerniaka gałki ocznej, a do chwili obecnej poddano terapii około 100 pacjentów.

Żeby jednak można było leczyć nowotwory położone głębiej, potrzebny był cyklotron przyspieszający protony do znacznie większych energii. Taki cyklotron zakupiono i zainstalowano już w roku 2012, rozpoczynając budowę dwóch stanowisk gantry (rys. 5), które kierują strumień protonów do ruchomego ramienia w celu napromieniowania pacjenta z dowolnej

⁴ CCB - oddział Instytutu Fizyki Jądrowej (IFJ) Polskiej Akademii Nauk (PAN) w Krakowie

⁵ Gantry, z ang. żuraw, w technice określa konstrukcję wsporczą, np. mostu lub zespołu świateł sygnalizacyjnych. W tym przypadku to zestaw magnesów o masie 10 ton na konstrukcji stalowej 150 ton, o średnicy 11 m.

strony. W celu ochrony przed promieniowaniem jonizującym, pomieszczenia cyklotronu oraz hale eksperymentalne obudowano bunkrem o grubości ścian i sufitu od 3 do 4 m.



Rys. 5. Stanowisko do terapii protonowej oka w CCB. Wiązka protonów z prędkością $\approx 100\,000\text{ km/s}$ wnika w oko, zatrzymując się dokładnie w miejscu nowotworu. Dwa dodatkowe zdjęcia pokazują szczegóły: fotel terapeutyczny, wyposażony w dwa układy rtg dla pozycjonowania pacjenta oraz gryzak i maskę, dobierane indywidualnie [8].



Rys. 5. Cyklotron Proteus C-235 oraz jedno z dwóch stanowisk gantry w Centrum Terapii Protonowej w Bronowicach. Stanowiska te powinny rozpocząć terapie w IV. kwartale 2015 r.

Takie ośrodki, powstające często w Instytutach Fizyki, są kolejnym przykładem silnego związku fizyki z medycyną – w dzień przyjmowani są tam pacjenci, a w nocy i weekendy pracownicy naukowcy prowadzą badania wykorzystujące pracujący tam synchrotron.

Całkowity koszt budowy Centrum Terapii Protonowej w Bronowicach wyceniono na 240 mln zł, otrzymując ponad połowę z unijnego dofinansowania. Zakłada się, że rocznie będzie ono przeprowadzało terapię 150 pacjentów okulistycznych oraz 500 z nowotworami innych narządów. Zależnie od liczby frakcji napromieniania guza, koszt terapii protonowej w Europie wynosi od 16 600 do 60 000 euro, natomiast w USA i Japonii jest 3-4 krotnie

wyższy. Przykładowo, koszt leczenia czerniaka gałki ocznej (najczęściej leczonego nowotworu w tego typu ośrodkach⁶), kontraktowanej przez NFZ, wynosi 53 000 zł.

Podstawowym wskazaniem do zastosowania protonoterapii są nowotwory o małej promieniowrażliwości (wymagające podania dużej dawki) albo umiejscowione w bliskim sąsiedztwie szczególnie wrażliwych narządów krytycznych (jak w przypadku guzów oka, mózgu czy rdzenia kręgowego). Ponadto, ten rodzaj terapii warto stosować u dzieci, u których zastosowanie konwencjonalnego promieniowania fotonowego jest związane z ryzykiem wystąpienia wielu zaburzeń.

Kolejnym rozwiązaniem, jakkolwiek znacznie droższym, jest terapia jonami węgla ^{12}C , których efektywność biologiczna jest większa niż protonów, a statystyki przeżyć po tej terapii są wyjątkowo dobre (dotyczy to w szczególności nowotworów odpornych na promieniowanie, jak np. rak prostaty). Jon węgla deponuje w komórce znacznie więcej energii niż proton o tym samym zasięgu, a tym samym powoduje więcej nieodwracalnych uszkodzeń DNA w jądrze komórki. W porównaniu z protonami, niekorzystnym działaniem jonów węgla jest to, że dawka jonizująca może spowodować uszkodzenia po piku Bragga – rys 1. (np. uszkodzenie siatkówki), co eliminuje je w terapii oka.

Obecnie istnieje na świecie 9 takich ośrodków: aż cztery w Japonii, po dwa w Niemczech i w Chinach i jeden we Włoszech. Największe doświadczenie ma tu National Institute of Radiological Sciences (NIRS) Chiba w Japonii, w którym terapię jonami węgla stosuje się od roku 1994 i w którym przeleczono ponad 8 000 pacjentów. Pierwsze takie centrum w USA, którego koszt budowy oceniono na 300 mln \$, ma powstać na University of Colorado Anschutz Medical Campus, właśnie we współpracy z ekspertami z NIRS z Japonii. Na rysunku 6 pokazano przykładowe pomieszczenie terapeutyczne oraz jedną, najbardziej prawdopodobną reakcję, kiedy węgiel ^{12}C , wskutek oddziaływania z tlenem, przechodzi w węgiel ^{11}C , a następnie w bor ^{11}B , emitując pozyton. Pozyton, antycząstka elektronu, anihiluje⁷ z elektronem w wyniku czego powstają dwa kwanty gamma (dokładnie jak w badaniu PET [1]), co pozwala na dodatkowe monitorowanie zabiegu przy użyciu kamer PET.

Pełna lista Ośrodków na świecie, gdzie prowadzi się radioterapie protonami i jonami węgla, jest zamieszczona na stronie <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>. Dokładny

⁶ Protonoterapię stosuje się od roku 1954. Około 30% chorych zostało poddanych leczeniu czerniaka oka, ze skutecznością od 95 do 98%. Najwięcej nowych ośrodków protonoterapii istnieje w USA i Japonii. W Polsce kolejne ośrodki planuje się w Warszawie i Poznaniu.

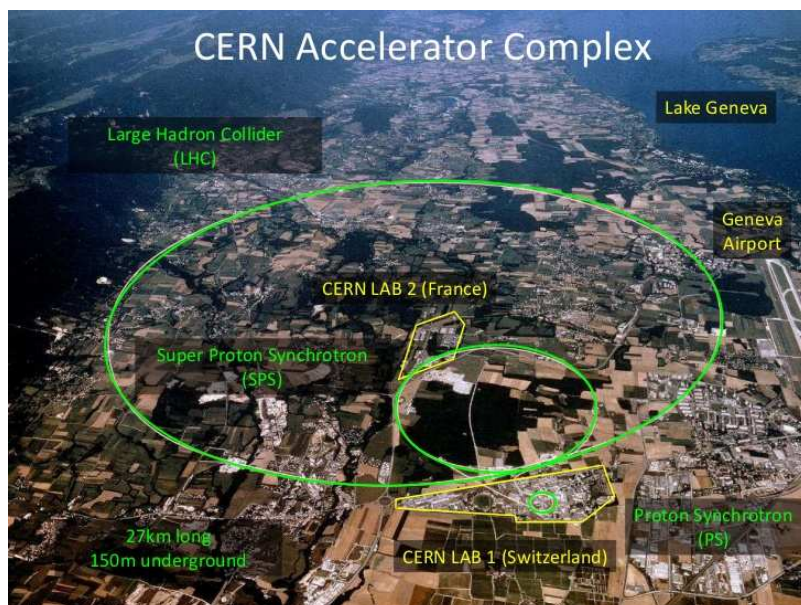
⁷ Anihilacja – z łac. *annihilatio* 'unicestwienie' od *nihil* 'nic'. W omawianym przypadku to zamiana masy na energię, zgodnie ze słynnym wzorem Einsteina, $E=mc^2$.

opis protonoterapii oraz sposobu funkcjonowania takiego ośrodka podany jest na stronie <http://protonoterapia.pl/wp-content/uploads/2014/11/informator-dla-pacjentow.pdf>, natomiast informacje na temat terapii jonami węgla na stronie [9].



Rys. 6. Radioterapia jonami węgla ^{12}C [<http://source.colostate.edu/plan-presents-new-hope-for-us-cancer-patients/>]

Czy radioterapią przyszłości będzie naświetlanie antyprotonami, anty-cząstkami protonów? Takie badania od wielu lat prowadzone są w CERN, Europejskiej Organizacji Badań Jądrowych (rys. 7).



Rys. 7. CERN z lotu ptaka⁸. Kolorem zielonym zaznaczono przyspieszacze cząstek. Ten największy, o długości 27 km, znajduje się 100/150 m pod ziemią, w tunelu o średnicy 3m. Zgodnie z wynikami

⁸ https://www.google.pl/search?q=CERN+accelerator+complex&client=firefox-b&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjy7ouG9PTRAhXHjCwKHUOWBI0Q_AUICCgB&biw=1100&bih=643#imgsrc=8BZt9HRvGQbxiM:

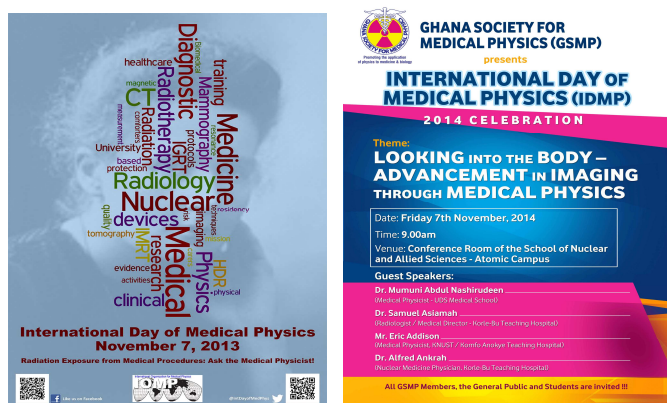
prowadzonych badań, taka terapia powinna być 4-krotnie skuteczniejsza niż protonoterapia, a to ze względu na anihilację, czyli unicestwienie protonów, które budują jądra wszystkich pierwiastków. Niestety, w ciągu najbliższych dziesięcioleci nikogo nie będzie na nią stać - wytworzenie antymaterii oraz jej utrzymanie (żeby nie zanihilowała z materialnym „pojemnikiem”), jest nie tylko kosztowne ale i bardzo trudne. Chociaż, może nie „niestety”, skoro w wyniku anihilacji protonu z anty-protonem często powstają wysokoenergetyczne, naładowane mezony pi, które („wylatując” z nowotworu, miejsca, w którym powstały) jonizują w organizmie zdrowe tkanki. W efekcie depozycja dawki nie jest tu tak dobrze kontrolowalna jak w przypadku protonów czy jonów węgla [10].

Skuteczność stosowania w radioterapii mezonów pi, tzw. pionów, była badana w różnych ośrodkach naukowo-badawczych [11]. Dowiedziałam się o niej przypadkowo, w czasie pobytu w Szwajcarii w 1987 roku. To, co wtedy usłyszałam, było niezwykle intrygujące: „W Zurychu, u pacjentów z bardzo zaawansowanymi nowotworami mózgu, przeprowadzamy radioterapię z zastosowaniem ujemnych pionów, ponieważ **oddziałują one bezpośrednio z komórkami nowotworowymi**”. W tym okresie nie można było wpisać hasła w przeglądarkę internetową i znaleźć artykułu na określony temat. Dlatego też, próbując zrozumieć tę informację, tworzyłam teorie z pogranicza science-fiction. Wiedziałam jedynie, że piony to najlżejsze mezony (złożone z kwarku i antykwarku), które odpowiadają za silne oddziaływania jądrowe. Dzięki tym oddziaływaniom (wymianom pionów) jądro, zbudowane z dodatnich protonów (a więc cząstek, które się wzajemnie odpychają), nie rozpada się – wprost przeciwnie, trzeba olbrzymiej energii, żeby je rozerwać. W tym kontekście informacja, że piony oddziałują bezpośrednio z komórkami nowotworowymi musiała prowadzić do „kolorowych wizji”. Dopiero teraz, przygotowując ten wykład, natrafiłam na artykuł [12], w którym podano, że piony (tak jak i inne hadrony) mają pik Bragga, tzn. stają się „aktywne” kiedy wyhamują. Czy trudno to zrozumieć? Kiedy się nad tym zastanowić, to przecież nawet my, kiedy jesteśmy w biegu, niewiele zdziałamy – musimy się zatrzymać, a przynajmniej zwolnić, żeby efektywnie zadziałać. Dobrze też, jeżeli jesteśmy naładowani – cząstki naładowane elektrycznie są bardziej skuteczne.

Na zakończenie kilka słów na temat Marii Skłodowskiej-Curii, dwukrotnej laureatki Nagrody Nobla w dziedzinie fizyki i chemii, inicjatorki pierwszych badań leczenia raka za pomocą promieniotwórczości [13]. Życiorys tej uczonej jest niezwykły, ale niezwykle są również Jej zasługi w rozwoju medycyny nuklearnej. Maria Curie, wraz z mężem Pierre, mając na uwadze lecznicze zastosowanie radu, zrzekli się zysków nie tylko z jego odkrycia, ale i z

przekazywanych producentom wskazówek dotyczących metod jego produkcji. Najwyraźniej, tak jak Röntgen, uważali, że **nauka powinna służyć ludzkości**.

W uznaniu prac wielkiej uczonej w zakresie radioaktywności i ich zastosowań w medycynie, Amerykańskie Stowarzyszenie Fizyki Medycznej ustanowiło dzień 7 listopada (rocznica urodzin M. Skłodowskiej-Curie) Międzynarodowym Dniem Fizyki Medycznej. W tym dniu na całym świecie odbywają się sympozja poświęcone np. obrazowaniu, jak ten w Ghanie, albo terapii medycznej, m.in. z zastosowaniem promieni X lub pierwiastków radioaktywnych, (rys. 8).



Rys. 8. Międzynarodowy Dzień Fizyki Medycznej, organizowany od roku 2013.

Podziękowania. Wyrażam serdeczne podziękowania prof. Pawłowi Moskal z UJ oraz prof. Pawłowi Olko z IFJ PAN za życzliwą dyskusję naukową.

Przypisy

1. G. Kontrym-Sznajd, *Wpływ odkryć w fizyce na rozwój diagnostyki medycznej*, to wydanie
2. Nicola Torp, *Terapia protonowa w leczeniu dzieci chorych na nowotwory: szkic historyczny i stan obecny*, Nowotwory, Journal of Oncology, **61**, No 1, 1– 8 (2011).
3. <http://www.polityka.pl/tygodnikpolityka/nauka/1625749,1,immunoterapia-przelomowa-bron-w-walce-z-rakiem.read> – autor tego artykułu (przekazując opinię lekarzy) zwraca również uwagę na możliwe powikłania związane z odblokowaniem układu odpornościowego, na pojawienie się, w następstwie immunoterapii, chorób z autoagresji.
4. Agata Nowak-Stępniewska, Paulina Pergoń, Alfreda Padzik-Graczyk, *Metoda fotodynamiczna diagnostyki i leczenia nowotworów - mechanizmy i zastosowania*, http://www.postepybiochemii.pl/pdf/1_2013/04_1_2013.pdf
5. <http://www.zwrotnikraka.pl/category/leczenie/nowe-metody-leczenia-raka/>
6. Jarosław Dyczka, Jacek Jassem, *Radioterapia nowotworów*, Via Medica/Czasopisma/Pomorski Magazyn Lekarski - Miesięcznik Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku/tom 132 nr 2 (2004).
7. Jan Skołyszewski, *Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju*, Nowotwory, Journal of Oncology, **57**, No 4, 370–375 (2007)
8. Małgorzata Nowina-Konopka, *Terapia hadronowa w Krakowie*, Foton **123**, 16-22 (2013), <http://www.foton.if.uj.edu.pl/documents/12579485/08d80bda-a7c8-4e61-b391-473d5b676cd4>

9. <http://docplayer.pl/2953015-Terapia-nowotworow-przy-uzyciu-ciezkich-jonow.html>
10. Prof. Paweł Moskal – informacja ustna
11. L. Wisser, *Pion treatment of prostate carcinoma at Paul Scherrer Institute (Swiss Institute for Nuclear Research) from 1983 to 1992*, Cancer Radiother. **8**, 88-94 (2004).
12. W. D. Loughman, J. M. Feola, M. R. Raju, and H. S. Winchell, *RBE of π^- Beams in the Bragg Peak Region Determined with Polyploidy Induction in Mammalian Cells Irradiated in Vivo*, Radiation Research **34**, No. 1, str. 56-69 (1968).
13. B. Gwiazdowska, *Wkład Marii Skłodowskiej-Curie do rozwoju nauk medycznych*, Post. Techn. Jądrowej, z. 4, Warszawa 1997.