



# ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

## ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

### ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Υπολογισμός αναμενόμενων σύνθετων βλαβών DNA στην περίπτωση  
θεραπείας πρωτονίων με μεθόδους προσομοίωσης Monte Carlo”

**Επιβλέπων Καθηγητής:**

ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

**Επιτροπή:**

ΖΑΝΝΗ-ΒΛΑΣΤΟΥ ΡΟΖΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

ΚΟΚΚΟΡΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

**Φοιτήτρια:**

ΚΑΤΡΑΔΗ-ΜΕΞΗ  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

ΑΜ: 09111251

Αθήνα

Ιούλιος 2016

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα, Επίκουρο Καθηγητή του ΕΜΠ, για την αμέριστη βοήθεια του στην περάτωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου, για την διάθεση του να μοιραστεί τον πλούτο των γνώσεων και των εμπειριών του και την εξαιρετική καθοδήγηση του. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Βιολέτα Γκίκα για την σπουδαία βοήθεια της, για την εκμάθηση των λογισμικών προσομοίωσης της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και για τα σχόλια και τις υποδείξεις της για την διεξαγωγή των προσομοιώσεων και τη βελτίωση της εργασίας. Επίσης ευχαριστήρια οφείλω και στον κύριο Rob Stewart, αναπληρωτή καθηγητή της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας στο πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον, για την παραχώρηση του λογισμικού του και την παροχή χρήσιμων δεδομένων για την έναρξη της προσομοίωσης όπως και στον κύριο Vadim Moskvín, φυσικό ειδικευμένο στην έρευνα για την θεραπεία πρωτονίων στο St. Jude ερευνητικό νοσοκομείο παιδών στις ΗΠΑ, για την προσφορά κλινικών πληροφοριών οποιαδήποτε στιγμή χρειάστηκε βοήθεια για το ρεαλιστικό μοντέλο της προσομοίωσης μας και γενικότερα για το θέμα της θεραπείας πρωτονίων. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτρη Εμφιετζόγλου, επίκουρο καθηγητή ιατρικής φυσικής-ακτινοφυσικής του πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την σημαντική συνεισφορά του στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία πρωτονίων χρησιμοποιείται τις τελευταίες δεκαετίες για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου όπως του προστάτη, του στήθους, του πνεύμονα κ.α. Η χρήση της αυξάνεται εξαιτίας του γεγονότος ότι η ακτινοβολία των πρωτονίων μπορεί να κατευθυνθεί μόνο στις καρκινικές περιοχές του σώματος. Αυτό την καθιστά μια θεραπεία με μεγάλη ακρίβεια και με μειωμένο κίνδυνο έκθεσης του υγιή ιστού στην ακτινοβολία. Επομένως είναι μια θεραπεία με μικρότερο αριθμό επιπλοκών και παρενεργειών σε σχέση με άλλες. Λιγότερες επιπλοκές σημαίνει ότι οι γιατροί μπορούν να προσφέρουν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας πρωτονίων σε καρκινικούς ιστούς και μία αυξημένη δόση της ακτινοβολίας πρωτονίων μπορεί να βελτιώσει τις πιθανότητες για ένα επιτυχές αποτέλεσμα. Η στοχευμένη θεραπεία είναι πάντα σημαντική για τη θεραπεία του καρκίνου και ιδιαίτερα κρίσιμη είναι για τους ασθενείς που έχουν όγκους σε ευαίσθητες περιοχές του σώματος όπως ο εγκέφαλος. Σε αυτή τη διπλωματική εργασία μελετήσαμε δύο ρεαλιστικά μοντέλα για περιπτώσεις θεραπείας καρκίνου με πρωτόνια. Το ένα μοντέλο αφορά το οστεοσάρκωμα και το σάρκωμα του Ewing (καρκινικοί όγκοι στα οστά) και το άλλο το μυελοβλάστωμα (καρκινικός όγκος στον εγκέφαλο). Η θεραπεία για αυτά τα είδη καρκίνου γίνεται σε παιδιά έως 9 ετών. Κάναμε Monte Carlo προσομοιώσεις για τα πρωτόνια με τη χρήση του λογισμικού προσομοίωσης MCDS και υπολογίσαμε τους αριθμούς των διαφόρων τύπων ομαδοποιημένων βλαβών DNA ανά κύτταρο (DSBs, SSBs, NON-DSBs) για διαφορετικά ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων του όγκου και για διαφορετικούς αριθμούς χρωμοσωμάτων του DNA για τα δύο μοντέλα. Παρατηρήθηκε πως υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στη ποσοστιαία συγκέντρωση του οξυγόνου και του αριθμού των βλαβών, όπως επίσης και ανάμεσα στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και τον αριθμό των βλαβών. Παραθέσαμε διαγράμματα με τους αριθμούς των βλαβών συναρτήσει του βάθους του όγκου και της ενέργειας του σωματιδίου και για διάφορες τιμές συγκέντρωσης οξυγόνου. Στη συνέχεια κάναμε πάλι προσομοιώσεις με τη χρήση του λογισμικού προσομοίωσης MCDS για τα ίδια μοντέλα αλλά με ακτινοβολία προερχόμενη από Cs-137 (φωτόνια). Βρήκαμε και για αυτή τη θεραπεία τους αριθμούς των διαφόρων τύπων ομαδοποιημένων βλαβών του DNA και τους συγκρίναμε με αυτούς της θεραπείας πρωτονίων για να γίνει ξεκάθαρο πόσο αποδοτικότερη είναι η θεραπεία της εργασίας μας έναντι εκείνης των φωτονίων. Παραθέσαμε διαγράμματα με τις ίδιες μεταβλητές όπως και στα πρωτόνια. Υπολογίσαμε επίσης την σχετική βιολογική αποδοτικότητα (RBE) των πρωτονίων για βλάβες DSB και NON-DSB και σχεδιάσαμε το διάγραμμα του RBE συναρτήσει του βάθους του όγκου. Ακόμη συμπεριλάβαμε στην προσομοίωση μας και την ουσία DMSO και είδαμε πώς ανάλογα με τη παρουσία της ή μη μεταβάλλονται οι αριθμοί των διαφόρων τύπων ομαδοποιημένων βλαβών που επιφέρουν τα πρωτόνια και τα φωτόνια. Για το DMSO σχεδιάσαμε διαγράμματα που γίνονται κατανοητές οι μεταβολές του αριθμού των βλαβών ανάλογα με τη χρήση ή όχι του DMSO στην θεραπεία πρωτονίων και φωτονίων αντίστοιχα. Τέλος, υπολογίσαμε τα κλάσματα επιβίωσης για τα φωτόνια και τα πρωτόνια, τα συγκρίναμε και σχεδιάσαμε το κλάσμα επιβίωσης τους συναρτήσει της δόσης, έτσι ώστε να αποδείξουμε και πάλι την υπεροχή της θεραπείας πρωτονίων έναντι εκείνης των φωτονίων.

## ABSTRACT

The last decades, proton therapy is used for certain types of cancer such as prostate, lung or breast cancer. Proton therapy adoption increases throughout the years, as proton radiation can be directed to reach only the body areas affected by cancer. This leads to less risky therapy as healthy tissue will be exposed to less radiation. This can reduce the risk of complications and side effects. Fewer treatment complications helps physicians to deliver higher doses of proton radiation to cancer sites. And an increased proton dose radiation can improve the chances of a successful outcome. Targeted treatment is always important for cancer treatment. It can be particularly crucial for patients who have tumors in delicate areas of the body such as brain. In this thesis, we discuss about two realistic models for cancer treatment with proton therapy. One model is for osteosarcoma and Ewing sarcoma (bone tumors) and the other one for medulloblastoma (brain tumor). Children up to nine years old receive proton therapy for these kind of tumors. We performed Monte Carlo simulations for protons using MCDS simulation software. We calculated the different types of clustered DNA damages per cell (DSBs, SSBs, NON-DSBs) for different values of tumor oxygen concentration and for different number of chromosomes for the two models. We have observed two positive correlations. One between the oxygen concentration and the number of damages and the another one between the number of chromosomes and the number of damages. We presented charts showing the number of clustered DNA damages per cell as a function of the tumor depth and as a function of the protons' energy for different values of oxygen. Then, we performed simulations using MCDS simulation software for the same models but for radiation from Cs-137 (photons). We calculated the numbers of different types of clustered DNA damages per cell that were caused by photons and we compared them with those of proton therapy in order to be clear the superiority of proton therapy against photon therapy. Photons charts were presented similar to those mentioned above. Moreover, we calculated the RBE for DSB and NON-DSB for protons and we plotted a chart showing RBE as a function of tumor depth. Furthermore, we used DMSO in our simulation and we presented the changes in numbers of different types of DNA damages, that protons and photons cause, with its presence or absence. We plotted diagrams to show these changes. Finally, we calculated the survival fraction for photons and protons. We compared these values and we presented charts showing the survival fraction as a function of dose, so that we will reveal that protons are preferable to photons.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

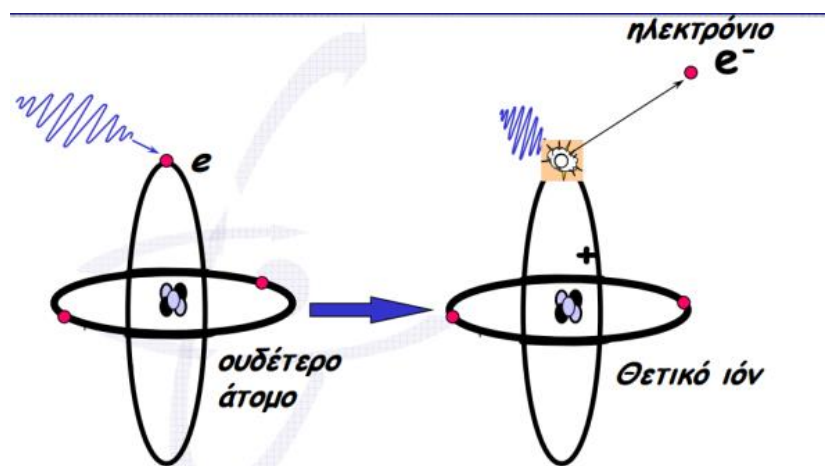
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	<b>i</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	<b>iv</b>
<b>1ο Κεφάλαιο ‘ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ’</b> .....	<b>6</b>
1.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες .....	6
1.2 Αλληλεπίδραση των ιοντίζουσών ακτινοβολιών με την ύλη.....	8
1.2.1 Λίγα λόγια για την απώλεια ενέργειας φορτισμένου σωματιδίου.....	8
1.2.2 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-γ και ύλης .....	9
1.2.3 Συντελεστές απορρόφησης ενέργειας .....	13
1.3 Επίδραση των ιοντίζουσών ακτινοβολιών στους βιολογικούς οργανισμούς.....	14
1.3.1 Εισαγωγή .....	14
1.3.2 Η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τα κύτταρα.....	16
1.3.3 Καταστροφή του DNA του κυττάρου .....	23
1.3.4 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA.....	26
<b>2ο Κεφάλαιο ‘ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ’</b> .....	<b>29</b>
2.1 Η κυτταρική θεωρία .....	29
2.2 Τα δομικά στοιχεία του ευκαρυωτικού κυττάρου.....	29
2.3 Το γενετικό υλικό.....	32
2.3.1 Ανακαλύψεις σχετικά με το DNA .....	33
2.3.2 Η δομή και ο ρόλος του DNA .....	34
<b>3ο Κεφάλαιο ‘ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ’</b> .....	<b>39</b>
3.1 Εισαγωγή.....	39
3.2 Μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων των πρωτονίων .....	40
3.2.1 Ρυθμός απώλειας ενέργειας.....	41
3.2.2 Εμβέλεια .....	44
3.2.3 Διασκεδασμός εμβέλειας και ενέργειας .....	46
3.2.4 Πυρηνικές αλληλεπιδράσεις.....	46
3.2.5 Η Bragg κορυφή και το η γραμμική μεταφορά ενέργειας.....	48

3.3 Καθορισμός της θεραπευτικής απορροφούμενης δόσης.....	52
3.4 Ακτινοβολία διασποράς .....	53
3.5 Γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο επιβίωσης .....	55
3.6 Η σχετική βιολογική αποδοτικότητα .....	58
3.7 Τύποι ασθενειών για θεραπεία με πρωτόνια .....	60
3.8 Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων και σύγκριση της με τη θεραπεία φωτονίων .....	63
3.9 Προκλήσεις και μέλλον της θεραπείας πρωτονίων.....	68
<b>4ο Κεφάλαιο ‘ΤΟ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION’ .....</b>	<b>70</b>
4.1 Τα κίνητρα για τη δημιουργία του MCDS .....	70
4.2 Το αρχείο εισόδου .....	71
4.3 Το αρχείο εξόδου.....	73
<b>5ο Κεφάλαιο ‘ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ’ .....</b>	<b>74</b>
<b>6ο Κεφάλαιο ‘ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ’ .....</b>	<b>77</b>
6.1 Ομαδοποιημένες βλάβες επαγόμενες από πρωτόνια.....	77
6.2 Σύγκριση ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από φωτόνια και πρωτόνια .....	108
6.3 RBE της δέσμης πρωτονίων .....	122
6.4 DMSO –επίδραση του στον αριθμό ομαδοποιημένων βλαβών .....	125
6.5 Κλάσματα επιβίωσης των πρωτονίων και των φωτονίων.....	127
<b>7ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ ‘ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ’ .....</b>	<b>129</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>132</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .....</b>	<b>135</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....</b>	<b>138</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....</b>	<b>144</b>

# 1ο Κεφάλαιο “ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ”

## 1.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες

Ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι εκείνες που μεταφέρουν ενέργεια ικανή να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς με αποτέλεσμα να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου ορίζεται ως η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, η οποία οδηγεί στην παραγωγή δύο αντίθετα φορτισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου.

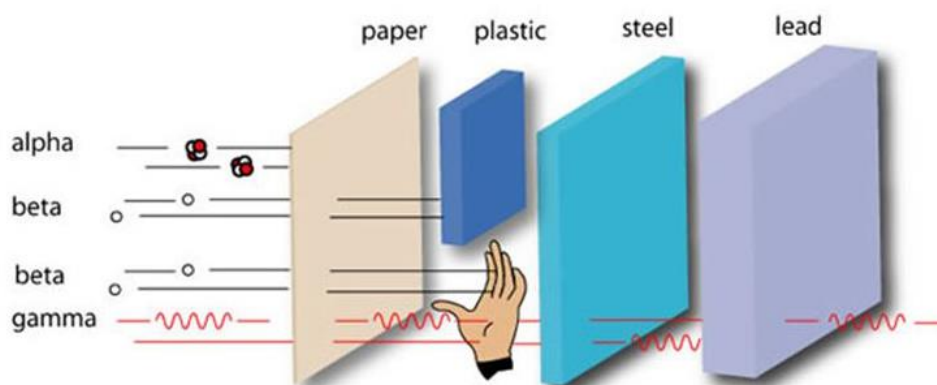


Εικόνα 1.1.1 : Ιοντισμός ατόμου [1]

Όταν τα βιολογικά υλικά απορροφήσουν την ιοντίζουσα ακτινοβολία δημιουργούνται ιοντισμοί και διεγέρσεις που έχουν ως συνέπεια τη δημιουργία ορισμένων σχηματισμών που καλούνται ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων. Βέβαια ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας δεν σχηματίζει ζεύγος και έτσι οι ρίζες είναι πολύ χημικώς δραστικές. Το ύδωρ είναι το κυρίαρχο συστατικό στην έμβια ύλη και γι ‘ αυτό είναι εκείνο που επηρεάζεται κυρίως από την ακτινοβολία.

Οι πιο γνωστές ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι κατ’ αρχάς οι ακτίνες X που χρησιμοποιούνται στην ιατρική όπως επίσης και οι ακτινοβολίες α,β,γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων. Η ακτινοβολία α είναι σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια. Δεν είναι ιδιαίτερα διεισδυτική και μπορεί να αποκοπεί από ένα φύλλο χαρτί. Ωστόσο είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Η ακτινοβολία β είναι και αυτή σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια ή θετικά φορτισμένα ποζιτρόνια. Είναι περισσότερο διεισδυτική από την ακτινοβολία α, αλλά μπορεί να αποκοπεί από φύλλα πλαστικού ή λεπτά μεταλλικά φύλλα. Αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής έκθεσης ματιών και δέρματος και κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Ο

βαθμός ανίχνευσης εξαρτάται από την ενέργεια των β σωματιδίων. Η ακτινοβολία X ή γ είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ενέργειας ικανής να προκαλέσει ιοντισμό. Για να εμποδίσουμε την διείσδυση της πρέπει να χρησιμοποιήσουμε χάλυβα, μόλυβδο ή σκυρόδεμα. Είναι περισσότερο διεισδυτική από την β ακτινοβολία και αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής και εσωτερικής έκθεσης. Μπορεί να ανιχνευθεί ευκολότερα από την ακτινοβολία α και β. Η πιο διεισδυτική ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η ηλεκτρομαγνητική και η ακτινοβολία νετρονίων, τα οποία έχουν ουδέτερο φορτίο και δεν αντιδρούν ηλεκτρικά με τα άτομα της ύλης.



Εικόνα 1.1.2 :Διεισδυτική ικανότητα ακτινοβολιών α, β, γ [2]

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες προέρχονται από το φυσικό περιβάλλον ή από τεχνητές πηγές. Και στις δύο περιπτώσεις, η πρωταρχική ακτινοβολία αποτελείται από φορτισμένα σωματίδια με μάζα, πρωτόνια και ηλεκτρόνια, ή από ουδέτερα κβάντα ενέργειας χωρίς μάζα, τα φωτόνια και τα νετρίνα. Η ακτινοβολία που παρατηρείται στο περιβάλλον έχει δύο δυνατές προελεύσεις. Η μία είναι η κοσμική και ηλιακή ακτινοβολία, που προέρχονται από το διάστημα και τον ήλιο και προσπίπτουν στα ανώτερα στρώματα της ατμόσφαιρας της γης και η άλλη προέλευση είναι το έδαφος και το υπέδαφος. Οι τεχνητές ιοντίζουσες ακτινοβολίες προέρχονται από επιταχυντές, αντιδραστήρες και τεχνητές ραδιενεργές πηγές.

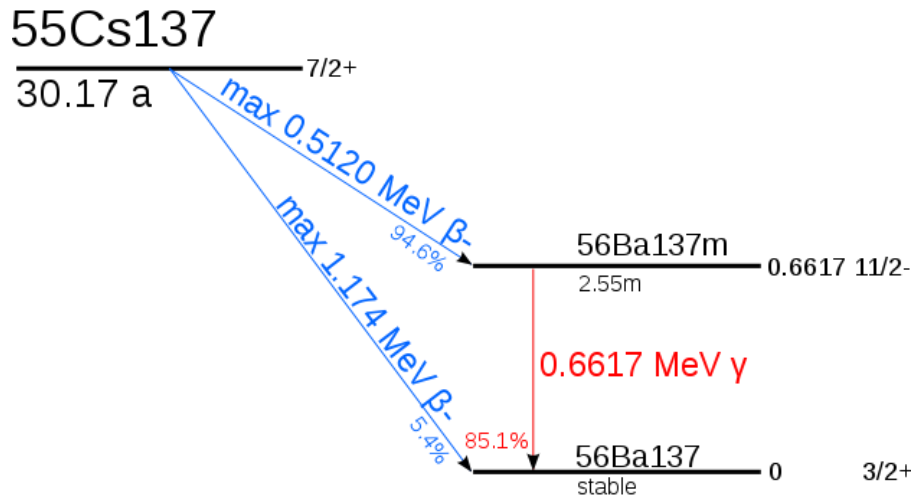
Η ενέργεια των ιοντίζουσών ακτινοβολιών μετριέται σε μονάδες του ηλεκτρονιοβόλτ (eV), που ορίζεται ως η ενέργεια που προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο όταν επιταχυνθεί μέσω μιας διαφοράς δυναμικού ενός Volt. Μονάδα μέτρησης της δόσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι το 1Gy=1 J/kg [3].

### To $^{137}\text{Cs}$

Αποτελεί το σημαντικότερο περιβαλλοντικά ραδιοϊσότοπο του Cs και έναν από τους σημαντικότερους τεχνητούς περιβαλλοντικούς ρύπους. Έχει χρόνο φυσικής ημιζωής 30,2y. Παράγεται κατά τη σχάση του ουρανίου και του πλουτωνίου με σχετικά υψηλή απόδοση 6 άτομα ανά 100 σχάσεις, ανεξάρτητα από τον τύπο της σχάσης του ουρανίου ή του πλουτωνίου. Διασπάται με διάσπαση-β, με πιθανότητα 5,4 % προς το  $^{137}\text{Ba}$  και με



πιθανότητα 94,6 % προς το βραχύβιο  $^{137m}\text{Ba}$  (με 2,55 min χρόνο φυσικής ημιζωής), το οποίο αποδιεγείρεται στη σταθερή του μορφή, με εκπομπή ενεργειακά μέτριας προς σχετικά ισχυρής ακτινοβολίας-γ 662 keV.



Εικόνα 1.1.3 : Διάσπαση Cs-137 [4]

Το  $^{137}\text{Cs}$  χρησιμοποιείται στην ιατρική σε συσκευές θεραπείας καρκίνου, στη βαθμονόμηση οργάνων ανίχνευσης ραδιενέργειας, στη βιομηχανία στη μέτρηση ροών αγωγών, στη μέτρηση της λεπτότητας υλικών, σε μελέτες γεωχρονολόγησης κ.α. [4].

## 1.2 Αλληλεπίδραση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών με την ύλη

### 1.2.1 Λίγα λόγια για την απώλεια ενέργειας φορτισμένου σωματιδίου

Η απώλεια ενέργειας ενός φορτισμένου σωματιδίου, οφείλεται στον ιοντισμό του μέσου, που επιτυγχάνεται με την κρούση του φορτισμένου σωματιδίου με τα τροχιακά ηλεκτρόνια του μέσου. Η ποσότητα  $Q = \frac{1}{2} m U_2^2$  είναι η ενέργεια που μεταφέρεται στο ακίνητο ηλεκτρόνιο. Ο ρυθμός της απώλειας ενέργειας ενός φορτισμένου σωματιδίου μέσα στην ύλη, γνωστή και ως σχέση των Bethe-Bloch είναι:

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{4\pi z^2 e^4}{m u^2} n Z \ln \frac{m u^2}{I} \quad (1.1)$$

, όπου  $I$  το δυναμικό ιονισμού του μέσου,  $z$  ο ατομικός αριθμός του προσπίπτοντος σωματιδίου,  $Z$  ο μαζικός αριθμός του ακίνητου,  $m$  η μάζα του ακίνητου ηλεκτρονίου,  $u$  η ταχύτητα του ηλεκτρονίου. Η σχέση αυτή ισχύει και για τα ποζιτρόνια,

λεπτόνια-μ, μεσόνια-π και τα βαρέα ιόντα. Για μη σχετικιστικά ηλεκτρόνια ο ρυθμός αυτός είναι:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{1}{(4\pi\epsilon_0)^2} \frac{4\pi e^4}{mu^2} nB \quad (1.2)$$

, όπου B ο αριθμός ανάσχεσης.

Επίσης ισχύει για το ηλεκτρόνιο

$$\frac{\frac{dE}{dx} rad}{\frac{dE}{dx} ion} \propto ZE \quad (1.3)$$

, όπου  $\frac{dE}{dx} rad$  είναι η απώλεια ενέργειας του ηλεκτρονίου λόγω ακτινοβολίας και  $\frac{dE}{dx} ion$  η απώλεια ενέργειας του λόγω ιονισμού [5].

## 1.2.2 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας-γ και ύλης

Μια ακτίνα- γ όταν αλληλεπιδρά με την ύλη εμφανίζει φαινόμενα εντελώς διαφορετικά από εκείνα που παρουσιάζουν τα φορτισμένα σωματίδια στην αλληλεπίδραση τους με την ύλη. Ένα φωτόνιο ακτινοβολίας- γ μπορεί κατά την αλληλεπίδραση να μεταφέρει ένα σημαντικό μέρος της ενέργειας του ή και να απορροφηθεί πλήρως. Ακόμη, υπάρχει δυνατότητα το φωτόνιο να αποκλίνει της αρχικής του διεύθυνσης χωρίς να αλλάζει η ενέργεια του.

Συνεπώς διακρίνονται δύο μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη, εκείνος της μεταφοράς ενέργειας από την ακτινοβολία και την ύλη και ο άλλος της αλλαγής κατεύθυνσης των φωτονίων όταν εισέρχονται σε ένα άτομο και αλληλεπιδρούν με αυτό. Άρα οι μηχανισμοί των φωτονίων αλληλεπίδρασης με την ύλη διαχωρίζονται στην απορρόφηση και στη σκέδαση. Το γεγονός ότι μπορεί να γίνει αντιληπτή η διαδικασία όπου σε ένα προσπίπτον φωτόνιο εν μέρει απορροφάται η ενέργεια του και η υπόλοιπη παραμένει ως ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία χαμηλής ενέργειας, όπου εν συνεχεία μπορεί να σκεδαστεί ή να μεταφέρει και άλλο μέρος της ενέργειας του μέχρι να σταματήσει εντελώς, μας δίνει την δυνατότητα να καταλάβουμε ότι σε όλες αυτές τις διαδικασίες απομακρύνονται φωτόνια από τη δέσμη των φωτονίων όταν προσπίπτουν στην ύλη και το φαινόμενο εξασθένησης της δέσμης των φωτονίων είναι ένα μόνιμο χαρακτηριστικό όλων αυτών των αλληλεπιδράσεων.

Η περιγραφή της πιθανότητας μιας τέτοιας αλληλεπίδρασης καθορίζεται από την ενεργό διατομή της διαδικασίας. Θεωρείται μια «ενεργός επιφάνεια» που παρουσιάζεται από ένα άτομο στην εισερχόμενη δέσμη και αν το υλικό του στόχου αποτελείται από πολύ λεπτό φύλλο με αριθμό ατόμων  $a$  ανά μονάδα όγκου και με πάχος  $dx$ , τότε η

εξασθένιση που δέχεται η δέσμη των ακτινών-γ διερχόμενη μέσα από την ύλη ανεξάρτητα του φαινομένου απορρόφησης ή σκέδασης, έχει εκθετικό χαρακτήρα:

$$\frac{dN}{N} = -\sigma \alpha dx \quad (1.4)$$

, όπου N είναι ο αριθμός των ακτινών-γ της αρχικής δέσμης,  $\alpha dx$  είναι ο αριθμός των ατόμων ανά μονάδα επιφάνειας και  $\sigma$  είναι η ενεργός διατομή της εξασθένισης των φωτονίων που μετρείται σε μονάδες 1 barn ( $10^{-28}m^2$ ). Ύστερα από ολοκλήρωση έχουμε:

$$N = N_0 e^{-\sigma \alpha x} \quad (1.5)$$

, όπου η ποσότητα  $\sigma \alpha$  συμβολίζεται με  $\Sigma$  και αποτελεί τη μακροσκοπική ενεργό διατομή ή συμβολίζεται με  $\mu$  και αποτελεί τον γραμμικό συντελεστή εξασθένισης. Όλες οι αλληλεπιδράσεις της  $\gamma$  με την ύλη εκτός από ένα πολύ μικρό ποσοστό, μπορούν να εξηγηθούν από το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και τη δίδυμη γένεση. Παρακάτω θα αναλυθούν αυτά τα φαινόμενα [6,7].

### Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ( $\gamma + \text{άτομο} \rightarrow e^- + \text{άτομο}^+$ )

Η φωτοηλεκτρική διαδικασία αφορά την εκπομπή ενός δέσμιου ηλεκτρονίου από τον εσωτερικό φλοιό ενός ατόμου. Αν η ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου είναι  $E_x$ , με  $x = K, L, M$  κλπ. και η ενέργεια του φωτονίου είναι  $E_\gamma$ , τότε η κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου που αποδεδεσμεύεται από την είσοδο του φωτονίου είναι  $E_\gamma - E_x$ . Για να λάβει χώρα η φωτοηλεκτρική διαδικασία θα πρέπει  $E_\gamma > E_x$ , μια σχέση που σχετίζεται με τα βυθίσματα απορρόφησης. Η πιθανότητα να πραγματοποιηθεί αυτό το φαινόμενο δίνεται προσεγγιστικά από τη σχέση:  $\tau \propto Z^\alpha E_\gamma^{-\beta}$ , όπου  $4 < \alpha < 5$  και  $\beta \cong 3$ . Η φωτοηλεκτρική απορρόφηση ποιοτικά μοιάζει με διαδικασία συντονισμού και το βύθισμα απορρόφησης μπορεί σχηματικά να αναπαρασταθεί σαν ένα συνεχές από κορυφές συντονισμού. Η παραπάνω φωτοηλεκτρική διαδικασία έχει σχέση με τη διαδικασία σκέδασης των ακτινών-γ παρά με τη φωτοηλεκτρική απορρόφηση. Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, συναντάται κυρίως σε ακτίνες-γ σχετικά χαμηλής ενέργειας και σε απορροφητές με υψηλό ατομικό αριθμό.

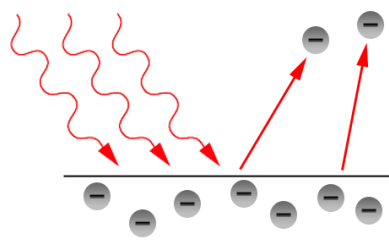
Η σκέδαση της ακτινοβολίας οφείλεται σε ταλαντωτές και αυτή η σκεδαζόμενη ακτινοβολία είναι σύμφωνη με την ακτινοβολία σκέδασης κατά Rayleigh. Καθώς η ακτινοβολία διέρχεται την ύλη και σκεδάζεται, εισάγεται μια ανωμαλία στο πλάτος της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας ακριβώς στην έναρξη του βυθίσματος απορρόφησης του σκεδάζοντος υλικού.

Όταν η εισερχόμενη ακτινοβολία-γ έχει ενέργεια φωτονίων ακριβώς κατώτερη από την ασυνέχεια απορρόφησης της στιβάδας K, τότε ο κύριος μηχανισμός απορρόφησης της ενέργειας φωτονίων παρέχεται από τα ηλεκτρόνια της στιβάδας L.

Το κενό που προκλήθηκε από την εκπομπή του φωτοηλεκτρονίου θα καλυφθεί

από ένα άλλο ηλεκτρόνιο που προέρχεται από κάποιο ανώτερο ατομικό φλοιό ενέργειας σύνδεσης  $E_{xj} < E_{xi}$  και το οποίο θα οδηγήσει σε δύο εναλλασσόμενους μηχανισμούς:

- 1) Φθορισμό ακτινών- X: Κατά τον φθορισμό των ακτινών- X παράγονται δευτερεύοντες ακτίνες- X ενέργειας  $E_{xj} - E_{xi}$  και το φορτίο του ιόντος που απομένει παραμένει αμετάβλητο.
- 2) Φαινόμενο Auger: Το φωτόνιο που είχε εκπεμφθεί από την αντικατάσταση του κενού που είχε δημιουργηθεί από το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μπορεί να απορροφηθεί από κάποιο άλλο ηλεκτρόνιο του ίδιου ατόμου. Το γεγονός αυτό θα οδηγήσει στη δημιουργία ενός νέου φωτοηλεκτρονίου, που καλείται ηλεκτρόνιο Auger, και θα αφήσει ένα νέο κενό. Το αρχικό κενό αντικαθίσταται από δύο κενά, που καλύπτονται από μεταπτώσεις ηλεκτρονίων από μεγαλύτερους φλοιούς μέχρι το ιονισμένο άτομο να βρεθεί στην κατάσταση όπου δεν μπορούν να γίνουν άλλες μεταπτώσεις [5].



Εικόνα 1.2.2.1 : Η προσπίπτουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στα αριστερά εξάγει ηλεκτρόνια από την επιφάνεια του μετάλλου δεξιά [8]

### Φαινόμενο Compton

Η μελέτη αυτού του φαινομένου αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ φωτονίου και ασθενώς δεσμευμένου ελεύθερου ηλεκτρονίου σε αντίθεση με την μέχρι τώρα μελέτη αλληλεπίδρασης φωτονίων με ισχυρώς δεσμευμένα ηλεκτρόνια. Στο φαινόμενο αυτό η κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου αυξάνεται και μεταβάλλεται η διεύθυνση του φωτονίου. Το φωτόνιο στην ουσία μεταφέρει μέρος της ενέργειας του στο ηλεκτρόνιο το οποίο μετά τη σκέδαση ονομάζεται «ανακλώμενο ηλεκτρόνιο». Από το νόμο διατήρησης της ορμής και της ενέργειας προκύπτει για τη διαφορά ενέργειας του φωτονίου μετά τη σκέδαση:

$$\frac{1}{E'} - \frac{1}{E} = \frac{1}{m_0 c^2} (1 - \cos\theta) \quad (1.6)$$

, όπου  $E'$  είναι η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου,  $E$  η ενέργεια του αρχικού φωτονίου,  $m_0 c^2$  είναι η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου και  $\theta$  η γωνία σκέδασης και για τη διαφορά μήκους του φωτονίου μετά τη σκέδαση:

$$\lambda' - \lambda = \frac{h}{m_0 c} (1 - \cos\theta) \quad (1.7)$$

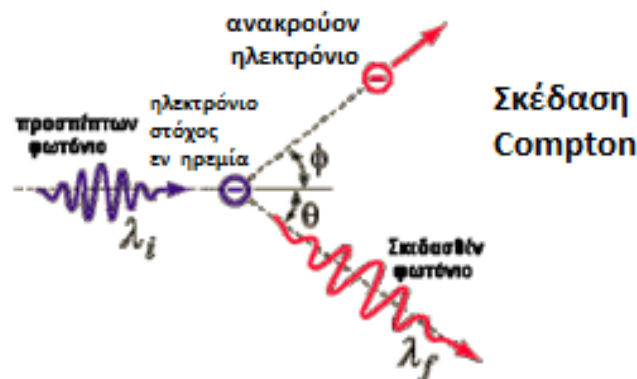
Ορίζουμε ως  $\lambda_c$  το μήκος κύματος Compton  $\lambda_c \equiv \frac{h}{m_0 c}$  (1.8) που ισούται με  $2.426 \times 10^{-12} \text{m}$ .

Η ακτινοβολία με μήκος κύματος  $\lambda > \lambda_c$ , δηλαδή ενέργεια φωτονίων  $E_\gamma \ll 511 \text{keV}$ , δέχεται σε μικρό ποσοστό αλλαγή της ενέργειας της ή του αντίστοιχου μήκους κύματος, ενώ εκείνη με  $\lambda < \lambda_c$ , δηλαδή ενέργεια φωτονίων  $E_\gamma \gg 511 \text{keV}$  δέχεται σε μεγάλο ποσοστό μετατροπή σε ακτινοβολία σκέδασης με σχεδόν σταθερό μήκος κύματος. Αυτό το μήκος κύματος για γωνία σκέδασης  $90^\circ$  πλησιάζει την τιμή  $2.426 \times 10^{-12} \text{m}$  του μήκους κύματος Compton, ενώ για γωνία  $180^\circ$  το μήκος του σκεδαζόμενου κύματος πλησιάζει την τιμή του διπλάσιου μήκους κύματος Compton ή τη μισή ενέργεια των αρχικών φωτονίων.

Η πιθανότητα της σκέδασης Compton είναι ανάλογη του αριθμού των ηλεκτρονίων του απορροφητή (και άρα του  $Z$ ) και αντιστρόφως ανάλογη της  $E$  της ακτινοβολίας- $\gamma$ :

$$\sigma = \sigma_\alpha + \sigma_s = \text{σταθερά} \times \frac{Z}{E_\gamma} \quad (1.9)$$

, όπου οι παράγοντες  $\sigma_\alpha$  και  $\sigma_s$  αναφέρονται ως γραμμικός συντελεστής απορρόφησης (απορρόφηση Klein-Nishina) και γραμμικός συντελεστής σκέδασης (σκέδαση Klein-Nishina), και έχουν σχέση με τα δευτερογενή φαινόμενα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Η σκέδαση Compton εμφανίζεται συχνότερα σε φωτόνια ενέργειας  $0,6-4 \text{MeV}$  [5].



Εικόνα 1.2.2.2 :Φαινόμενο Compton [9]

### Δίδυμη Γένεση

Αν η ενέργεια των φωτονίων υπερβαίνει κάποια συγκεκριμένη τιμή είναι πιθανό να εμφανιστούν και άλλες διαδικασίες εκτός από αυτές που περιγράψαμε προηγουμένως. Για τιμές των φωτονίων που υπερβαίνουν την τιμή  $2m_0 c^2 (= 1.022 \text{MeV})$ , όπου  $m_0$  η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου, μπορεί, κατ' αρχάς, να δημιουργηθεί ένα ζεύγος ηλεκτρονίου-ποζιτρονίου, όπου το καθένα σωματίδιο κατέχει ένα πλεόνασμα ενέργειας υπό μορφή κινητικής ενέργειας.

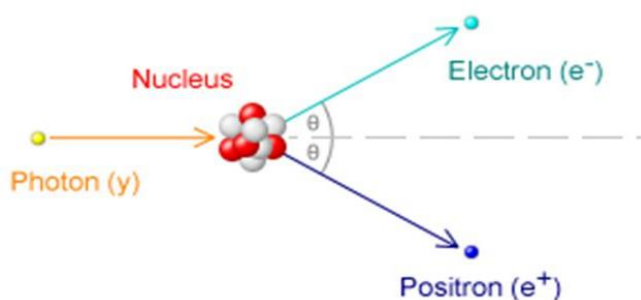
Η ορμή του φωτονίου διαμοιράζεται μεταξύ του ηλεκτρονίου και του ποζιτρονίου σε οποιοδήποτε ποσοστό μεταξύ τους, με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ισομοιρασμού της ορμής, διότι έτσι μεγιστοποιείται η διαθέσιμη ορμή που παίρνει ο πυρήνας. Ωστόσο για τη διατήρηση της ορμής των δύο φορτισμένων σωματιδίων χρειάζεται η παρουσία ενός

πρόσθετου σώματος, του πυρήνα, ο οποίος απορροφά τη διαφορά ορμής μέσω αλληλεπίδρασης του πεδίου Coulomb που διαθέτει. Εξαιτίας αυτού η ενεργός διατομή της διαδικασίας της δίδυμης γένεσης περιμένουμε να αυξάνει με τον ατομικό αριθμό.

Η ενεργός διατομή της δίδυμης γένεσης έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι είναι ανάλογη του  $Z^2$  και αυξάνεται με την αύξηση της ενέργειας  $E_\gamma$  των φωτονίων και γίνεται ιδιαίτερα σημαντική για βαρέα στοιχεία. Επίσης η δίδυμη γένεση είναι σημαντική για μεγάλες ενέργειες των ακτινών- $\gamma$  και αυξάνει ακόμη περισσότερο με την αύξηση του ατομικού αριθμού.

Τέλος υπάρχουν και κάποιοι δευτερεύοντες μηχανισμοί αλληλεπίδρασης. Αυτοί είναι:

- η σκέδαση Rayleigh (αλ/ση με ατομικά ηλεκτρόνια, ελαστική σκέδαση) για φωτόνια 0,1MeV και πάνω
- η σκέδαση Thomson (ελαστική σκέδαση) για νουκλεόνια
- η ελαστική σκέδαση πυρηνικού δυναμικού (αλ/ση με το ηλεκτρικό πεδίο που περιβάλλει τα ηλεκτρόνια ή τα νουκλεόνια, ελαστική σκέδαση) εξαιτίας του σχηματισμού εικονικού ζεύγους ηλεκτρονίων στο πεδίο του πυρήνα
- η σκέδαση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (αλ/ση με το νουκλεόνια, ανελαστική σκέδαση) εξαιτίας της πυρηνικής διέγερσης από το προσπίπτον φωτόνιο
- η παραγωγή μεσονίων (αλ/ση με το πεδίο μεσονίων που περιβάλλει τα νουκλεόνια, πλήρης απορρόφηση) που χρειάζεται ενέργειες ακτινών- $\gamma > 150$  MeV
- η φωτοδιάσπαση του πυρήνα (αλ/ση με νουκλεόνια, πλήρης απορρόφηση) [5,7]



Εικόνα 1.2.2.3 : Δίδυμη γένεση [10]

### 1.2.3 Συντελεστές απορρόφησης ενέργειας

Στη φυσική των ακτινοβολιών και των εφαρμογών της μας προβληματίζει ο υπολογισμός του ποσού ενέργειας που απομακρύνεται από το πεδίο της ακτινοβολίας και το ποσοστό της απορροφούμενης ενέργειας από τον απορροφητή, το οποίο είναι

περισσότερο σημαντικό από το ποσοστό των φωτονίων που απομακρύνονται. Τα συγκεκριμένα ποσοστά απορρόφησης εξαρτώνται από τα είδη των αλληλεπιδράσεων των ακτινών-γ και από το ποιο είδος υπερισχύει.

Σε αντιστοιχία με τη σχέση (1.4), όπου έχει αναφερθεί η εξασθένιση δέσμης φωτονίων  $N_0$  που διαπερνούν απορροφητή πάχους  $x$ , έχει διατυπωθεί το ίδιο για απώλεια ενέργειας  $dI$  από δέσμη φωτονίων με ενέργεια  $I$ :

$$\frac{dI}{I} = -\sigma_a dx \Rightarrow I = I_0 e^{-\sigma_a x} \quad (1.10)$$

Τότε η ενεργός διατομή γράφεται

$$\sigma = \sigma_a + \sigma_s \quad (1.11)$$

, όπου  $\sigma_a$  και  $\sigma_s$  είναι οι “μερικές” ενεργοί διατομές απορρόφησης και σκέδασης αντίστοιχα. Ο γραμμικός συντελεστής της ενέργειας ορίζεται ως:

$$\mu_{en} = \alpha (\tau_a + \sigma_a + \kappa_a) \quad (1.12)$$

, όπου  $\tau_a, \sigma_a, \kappa_a$  είναι οι “μερικές” ενεργοί διατομές απορρόφησης για τις διαδικασίες του φωτοηλεκτρικού, Compton και της δίδυμης γένεσης αντίστοιχα και επιτρέπει το συνολικό ποσοτικό υπολογισμό με την συνεισφορά της κάθε διαδικασίας [5].

## 1.3 Επίδραση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στους βιολογικούς οργανισμούς

### 1.3.1 Εισαγωγή

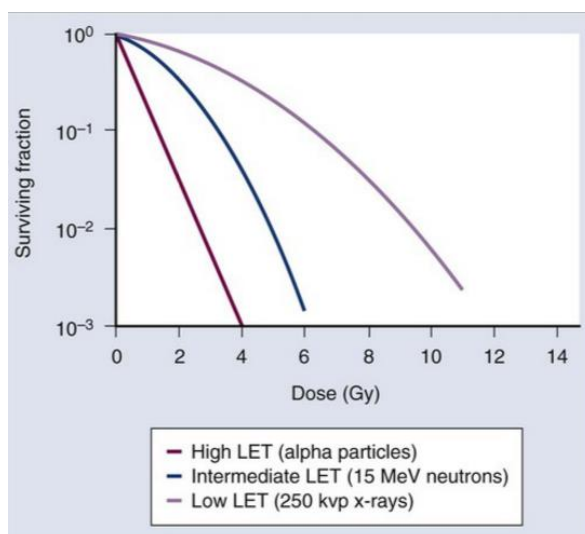
Η αλληλεπίδραση των ιοντιζουσών ακτινοβολιών με το ανθρώπινο σώμα εξαιτίας εξωτερικών πηγών ή εσωτερικής μόλυνσης του σώματος από ραδιενεργές ουσίες έχει ως συνέπεια βιολογικά αποτελέσματα που μεταγενέστερα μπορεί να φανούν ως κλινικά συμπτώματα. Η φύση και η σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων όπως επίσης και η χρονική στιγμή που θα εμφανιστούν εξαρτώνται από την απορροφούμενη ποσότητα της ακτινοβολίας και το ρυθμό με τον οποίο λαμβάνεται αυτή. Οι βλάβες από ιοντίζουσες ακτινοβολίες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τα σωματικά αποτελέσματα, όπου η βλάβη εμφανίζεται στο άτομο που ακτινοβολείται και τα κληρονομικά αποτελέσματα, όπου εμφανίζονται στους απογόνους του ατόμου που ακτινοβολείται εξ’ αιτίας της βλάβης στα γονίδια των αναπαραγωγικών κυττάρων.

Η Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας, γνωστή ως LET (Linear Energy Transfer) είναι ιδιαίτερης σημασίας. Αποτελεί τον ρυθμό με τον οποίο η ενέργεια που φέρει η ιοντίζουσα ακτινοβολία εναποτίθεται σε μαλακούς ιστούς και μετράται σε κιλο-ηλεκτρονιοβολτ ανά μικρόμετρο της τροχιάς μέσα στον ιστό (keV/μm). Εξαρτάται από το είδος της ακτινοβολίας και από τη φύση του υλικού που θα διασχίσει. Τα σωματίδια-α έχουν μεγάλο LET και γι’ αυτό είναι αρκετά επιζήμια, όπως επίσης μεγάλο LET

εμφανίζουν και τα πρωτόνια. Τα σωματίδια-β έχουν μικρότερο LET, με αποτέλεσμα να εναποθέτουν το ίδιο ποσό ενέργειας σε μεγαλύτερο μήκος διαδρομής μέσα στον ιστό, προκαλώντας μικρότερη βλάβη από τα σωματίδια-α. Η ακτινοβολία-γ έχει ακόμα μικρότερο LET και επομένως πολύ μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, άρα θα εναποθέσει μέρος της ενέργειας της στο μεγάλο μήκος διαδρομής που θα διασχίσει μέσα στον ιστό, προκαλώντας τοπικά ακόμα μικρότερη βλάβη. Δηλαδή όσο μεγαλύτερο LET έχει μια ακτινοβολία τόσες περισσότερες βλάβες (άρα καρκινικό θάνατο) προκαλεί στους βιολογικούς οργανισμούς, γι ' αυτό και είναι μια σημαντική παράμετρος για την επιλογή του σωματιδίου που θα χρησιμοποιήσουμε στην εκάστοτε θεραπεία καρκίνου.

Ακτινοβολία	LET (keV $\mu\text{m}^{-1}$ )
250kVp X-rays	<1
$\gamma$ -rays	<1
protons	1-50
neutrons	1-50
$\alpha$ -particles	100-200
heavy ions	500-1000+

Πίνακας 1.3.1.1 : Τυπικές LET τιμές [11]



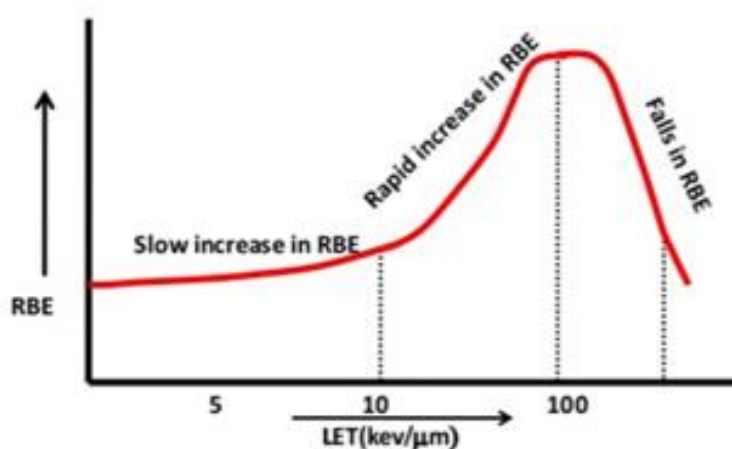
Εικόνα 1.3.1.1 : Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (το κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης της ακτινοβολίας) για σωματίδια με διαφορετικά LET [12]

Η ισοδύναμη δόση είναι το μέγεθος που σχετίζεται με τη βλάβη που μπορεί να προκαλέσει σε έναν ιστό η απορροφούμενη δόση ενός συγκεκριμένου είδους ακτινοβολίας και μετριέται σε Sievert (Sv). Η μέση δόση ενός ατόμου στη διάρκεια ενός χρόνου από τεχνητές πηγές είναι 0.31 mSv, ενώ από φυσικές πηγές είναι 2.4 mSv.

Για να συγκρίνουμε το αποτέλεσμα διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας έχει οριστεί η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness-RBE) ως ο λόγος της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως δέσμης ακτινών -X 250 keV) προς τη δόση ακτινοβολίας υπό δοκιμή, η οποία θα οδηγήσει στο ίδιο βιολογικό



αποτέλεσμα. Όσο μεγαλύτερο το RBE για μια ακτινοβολία είναι, τόσο περισσότερο καταστροφικός είναι ο τύπος της ακτινοβολίας, ανά μονάδα ενέργειας που εναποτίθεται στους βιολογικούς ιστούς. Διαφορετικοί τύποι ακτινοβολίας έχουν διαφορετικό RBE επειδή μεταφέρουν την ενέργεια τους στον ιστό με διαφορετικούς τρόπους. Όσον αφορά την εξάρτηση του από το LET, καθώς το LET αυξάνεται το RBE αυξάνεται αργά στην αρχή και μετά πιο γρήγορα όταν το LET αυξάνεται μετά τα 10 keV/μm. Φτάνει μια μέγιστη τιμή όταν το LET γίνει 100keV/μm και μετά από αυτή την τιμή αρχίζει να πέφτει σε χαμηλότερες τιμές (λόγω του overkill φαινομένου). Στη μέγιστη τιμή, ο μέσος διαχωρισμός στα γεγονότα ιονισμού είναι ισοδύναμος με τη διάμετρο της διπλής έλικας του DNA, ο οποίος προκαλεί σημαντικές διπλόκλωνες θραύσεις [11,13].



Εικόνα 1.3.1.2 : Το RBE συναρτήσει του LET [14]

### 1.3.2 Η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τα κύτταρα

Όπως είπαμε και πρωτύτερα το βασικό συστατικό των κυττάρων είναι το νερό. Όταν ένα ραδιενεργό σωματίδιο εισέρχεται στο κύτταρο αυτό που συμβαίνει κυρίως είναι ο ιοντισμός του νερού, κατά τον οποίο σχηματίζονται αρκετές ουσίες και αυτές που μας απασχολούν κυρίως είναι οι ρίζες υδροξυλίου  $OH^-$  και το υπεροξείδιο του υδρογόνου  $H_2O_2$ . Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι πολύ τοξικό για τα βιολογικά μόρια και σταθερό μέσα στο κύτταρο. Υπάρχει πιθανότητα το ραδιενεργό σωματίδιο ή η ακτινοβολία να χτυπήσει ένα μόριο DNA, η οποία όμως είναι πολύ μικρότερη από την πιθανότητα της έμμεσης καταστροφής εξαιτίας του υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Η μαζική καταστροφή που προκαλείται στο κύτταρο από τη ραδιενέργεια συνήθως οδηγεί στο θάνατο του κυττάρου, κάτι το οποίο είναι καλύτερο από τη ζημιά ενός κυττάρου που καταβάλλει την άμυνα. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει πιθανότητα το υπεροξείδιο του υδρογόνου ή άλλες ουσίες να καταστρέψουν το βασικό μηχανισμό του κυττάρου, τα ένζυμα ακόμα και το ίδιο το DNA. Παρόλο που το κύτταρο έχει πολλούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA αυτοί μπορεί να έχουν καταβληθεί και να

οδηγήσουν στη λάθος αναπαραγωγή του DNA. Γι' αυτό τα καρκινικά κύτταρα έχουν περισσότερα χρωμοσώματα από τα υγιή. Αν η βλάβη προκληθεί στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την αναπαραγωγή του κυττάρου τότε αυτά συνεχίζουν να αναπαράγονται χωρίς έλεγχο, το οποίο αποτελεί τον καρκίνο. Τα γονίδια αυτά είναι ευπαθή στη καταστροφή τόσο από φυσικούς και μη φυσικούς παράγοντες που επηρεάζουν το κύτταρο.

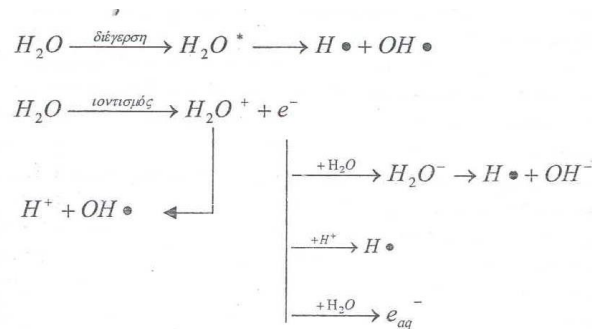
Για να συγκρίνουμε τους κινδύνους από τα διαφορετικά είδη ακτινοβολίας χρειάζεται να δούμε ποιο είδος μπορεί να αποθέσει την μεγαλύτερη ενέργεια σε μικρό όγκο κυττάρων. Έτσι, η πιο επικίνδυνη ακτινοβολία είναι η άλφα, μετά η βήτα και τέλος η γάμμα. Βέβαια επειδή η ζημιά από τις δύο πρώτες γίνεται μόνο στην περίπτωση κατάποσης του υλικού που τις εκπέμπει, τα πιο επικίνδυνα υλικά είναι αυτά που εκπέμπουν ακτινοβολία-γ.

Επόμενο από τον καρκίνο η πιο κοινή βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας είναι οι μεταλλάξεις. Για να συμβεί μετάλλαξη θα πρέπει η βλάβη στο DNA να είναι διακριτική. Η εκτεταμένη βλάβη οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Μόνο η μικρή βλάβη θα μεταβάλλει ένα γονίδιο κατά τέτοιο τρόπο ώστε ο προκύπτων οργανισμός να αποκαλύψει τα αποτελέσματα τα βλάβης. Στην περίπτωση των ανωτέρων οργανισμών ο κυτταρικός μηχανισμός είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένος όσον αφορά την επιδιόρθωση των βλαβών. Συγκεκριμένα στα αναπαραγωγικά κύτταρα η βλάβη στους ιστούς των γονάδων επιδιορθώνεται πολύ γρήγορα. Μια ακόμη προστασία είναι ότι τα γονιμοποιημένα κύτταρα με σημαντική βλάβη δεν αναπτύσσονται, αλλά αποβάλλονται αυτόματα.

Θα ασχοληθούμε με τις βλάβες που διαταράσσουν το DNA σε αυτή την παράγραφο. Στα θηλαστικά ο πυρήνας του κυττάρου προστατεύεται από μια μεμβράνη συνεχώς εκτός από όταν γίνεται η διαίρεση του. Η μεμβράνη αυτή μειώνει αποτελεσματικά την επίδραση ακτινοβολίας στο κύτταρο αφού τα δηλητήρια δεν διεισδύουν αρκετά. Βέβαια κατά τη διάρκεια της διαίρεσης η μεμβράνη αποσυντίθεται και ο πυρήνας εκτίθεται σε τοξίνες. Επομένως τα κύτταρα που διαιρούνται με γρήγορους ρυθμούς είναι πιο ευαίσθητα σε βλάβες από ακτινοβολία. Αν ταξινομήσουμε τα κύτταρα με βάση το ρυθμό αναπαραγωγής τους θα έχουμε τους γονάδες, τα κύτταρα της μήτρας, τα κύτταρα των τοιχωμάτων του στομαχιού και των εντέρων και τα κύτταρα του μυελού των οστών. Από την άλλη τα κύτταρα των μυών και των νεύρων αναπαράγονται με αργούς ρυθμούς και έτσι δεν καταστρέφονται εύκολα. Τα κύτταρα των πνευμόνων κινδυνεύουν από αρκετές τοξίνες, εφόσον είναι ζωντανά κύτταρα άμεσα εκτεθειμένα στο περιβάλλον [13].

### **Ραδιόλυση του νερού**

Οι πρώτες αντιδράσεις που γίνονται στο χρονικό διάστημα από  $10^{-16}$  sec μέχρι  $10^{-12}$  sec αφορούν κυρίως τα μόρια του νερού. Παρακάτω βλέπουμε τους ιοντισμούς και τις διεγέρσεις που γίνονται σε ένα υδάτινο περιβάλλον:



Εικόνα 1.3.2.1 : Ιοντισμοί και διεγέρσεις σ' ένα υδάτινο περιβάλλον [5]

Τα διεγερμένα και ιοντισμένα μόρια νερού φτιάχνουν τα πρωτογενή προϊόντα που με τη σειρά τους αντιδρούν με το νερό ή τα ιόντα του υδρογόνου. Οι σχετικές αποδόσεις των προϊόντων της ραδιόλυσης του νερού εξαρτώνται από το pH και το LET της ακτινοβολίας.

### Ανασύζευξη, αποκατάσταση και επανόρθωση

Η ανάπλαση των μορίων του νερού και των υπολοίπων συστατικών στοιχείων μετά την ακτινοβόληση γίνεται με τρεις μηχανισμούς:

-Ανασύζευξη- Συμβαίνει στα πρώτα στάδια μετά την ακτινοβόληση, όσο τα προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού είναι ακόμα ενωμένα, δηλαδή το χρονικό διάστημα μικρότερο από  $10^{-11}$ sec. Ορίζεται ως η ένωση των ζευγών των ιόντων ή των ζευγών των ριζών και άρα η δημιουργία του μορίου από το οποίο προήλθαν. Όσο η διάχυση αυξάνει την αρχική διαχωριστική απόσταση των διαφόρων ειδών των ριζών που παρήχθησαν στο ίχνος της δέσμης η ανασύζευξη όλο και ελαττώνεται.

-Αποκατάσταση- Αποτελεί τη χημική ανάπλαση των τροποποιημένων μορίων ξανά στην αρχική τους κατάσταση χωρίς την παρεμβολή ενζυματικών ή άλλων βιοκαταλυτικών ουσιών. Η διαδικασία αυτή συναντάται σε χρόνους της τάξης  $10^{-3}$  ή και μικρότερους.

-Ενζυματική επανόρθωση- Ύστερα από αρκετό χρόνο μπορεί να συμβεί ενζυματική επανόρθωση της καταστροφής.

Παρακάτω έχουμε αναλυτικά τα τέσσερα στάδια της βιολογικής επίδρασης της ακτινοβολίας:

**1-ΦΥΣΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ:** Η μεταφορά ενέργειας σε αυτό το στάδιο πραγματοποιείται σε χρόνο μικρότερο των  $10^{-16}$ s αν και η κατανομή στο χώρο εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Αν η τιμή της LET είναι χαμηλή (φωτόνια ή ηλεκτρόνια) τότε η ακτινοβολία προκαλεί μικρό αριθμό ιοντισμών και διεγέρσεων ανά μm διαδρομής, ενώ αν είναι υψηλή (σωματίδια α, πρωτόνια ή βαρέα ιόντα) δημιουργούνται πυκνοί ιοντισμοί ανά μm διαδρομής. Η ενέργεια που μεταφέρεται σε ένα μικρού όγκου βιολογικό υλικό, δεν είναι η ίδια για όλους τους στόχους και τα μόρια που

το αποτελούν. Η μέση τιμή της ενέργειας που μεταφέρεται στο βιολογικό υλικό είναι η απορροφούμενη δόση.

Το φυσικό στάδιο περιλαμβάνει το άμεσο φαινόμενο και το έμμεσο. Άμεσο φαινόμενο είναι εκείνη η δράση μιας ακτινοβολίας που το ίδιο το μόριο που δέχτηκε την ακτινοβολία υφίσταται τη χημική μεταβολή. Αναφερόμαστε σε αλληλεπιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με άτομα σημαντικών οργανικών πολυμερών μορίων του κυττάρου, όπως ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA και κυρίως το DNA. Η άμεση δράση των ακτινοβολιών στα βιολογικά μακρομόρια εκδηλώνεται συνήθως με διάσπαση ή χημική αλλοίωση του μορίου, μέσω θραύσης των χημικών δεσμών. Η απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου ή ενός μεθυλίου(-CH<sub>3</sub>) οδηγεί στην παραγωγή ελεύθερων ριζών που μπορεί κατά τη διάχυση να συνδεθούν μεταξύ τους ή στη διάσπαση του οργανικού μορίου σε δύο μικρότερα σταθερά μόρια. Τα μόρια που σχηματίζονται έχουν διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά.

Έμμεσο φαινόμενο ορίζουμε τη δράση μιας ακτινοβολίας όταν το μόριο που υφίστανται τη χημική μεταβολή δεν έχει δεχθεί άμεσα την ακτινοβολία, αλλά μέσω δευτερογενών αντιδράσεων. Αναφερόμαστε, δηλαδή στην πρόκληση του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού. Ωστόσο, επειδή ο χρόνος ζωής των ριζών είναι πολύ μικρός ( $10^{-5}$ sec) θα πρέπει η μεταβίβαση ενέργειας στα μακρομόρια να γίνεται μέσα σε αυτό το χρόνο.

Το άμεσο και το έμμεσο φαινόμενο καταστρέφουν σταδιακά το κύτταρο. Στο μεν άμεσο η ακτινοβολία επιδρά άμεσα στο μόριο και τους δεσμούς του DNA του κυττάρου, στο δε έμμεσο η ακτινοβολία έχει επιπτώσεις στα μόρια νερού του κυττάρου που αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του. Ακόμη στο άμεσο φαινόμενο το κύτταρο υπάρχει πιθανότητα να χάσει την ικανότητα αναπαραγωγής και να πεθάνει, λόγω της διάσπασης των δεσμών του πυρήνα. Αν αρκετά άτομα επηρεαστούν έτσι ώστε τα χρωμοσώματα να μην αναπαράγονται σωστά ή αν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στις πληροφορίες που μεταφέρει το μόριο του DNA, τότε το κύτταρο μπορεί να καταστραφεί με άμεση επίδραση της ακτινοβολίας στο σύστημα που είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της ζωής του. Βέβαια, ο πυρήνας αποτελεί μόνο το 1/10 του κυττάρου, κάνοντας έτσι πιο πιθανή την έμμεση επίδραση της ακτινοβολίας στα υπόλοιπα μέρη του κυττάρου που καλύπτονται από μόρια νερού. Στην περίπτωση αυτή οι δεσμοί του νερού διασπώνται και δημιουργούνται ελεύθερα ιόντα υδρογόνου H και οξυγόνου O, τα οποία είτε ξανασυνδέονται φτιάχνοντας μόρια νερού είτε αντιδρούν με άλλα ελεύθερα ιόντα και δημιουργούνται υπεροξειδία του υδρογόνου H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που οδηγούν και πάλι στην καταστροφή του κυττάρου.

**2-ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ:** Στο στάδιο αυτό σχηματίζονται νέα σταθερά ή ασταθή μόρια ή ελεύθερες ρίζες, λόγω δευτερογενών αντιδράσεων των διεγερμένων ή ιοντισμένων μορίων. Το στάδιο αυτό διαρκεί  $10^{-13}$ s. Πιο συγκεκριμένα είναι συνδεδεμένο με το έμμεσο φαινόμενο του φυσικού σταδίου και περιλαμβάνει τη δημιουργία πολύ δραστικών αλλά βραχύβιων ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα στα οποία όμως τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στοιβάδας δεν έχουν αντίθετα spin κάτι το οποίο τα κάνει ασταθή. Ακόμη οι ρίζες αυτές αλληλεπιδρούν αρκετά με τα διπλανά τους άτομα ή μόρια.

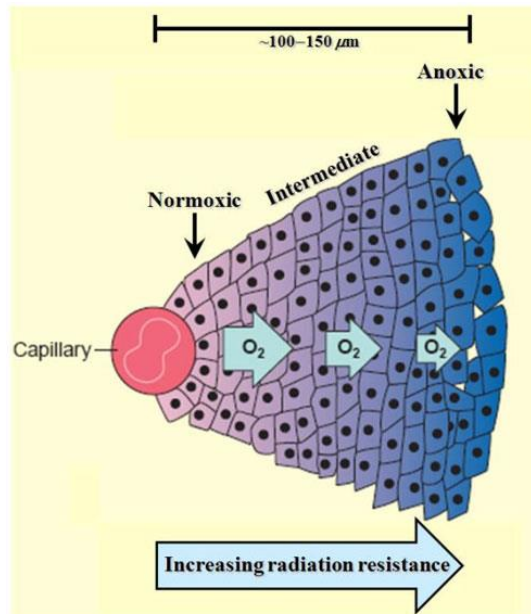
**3-ΧΗΜΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ:** Στο στάδιο αυτό, το οποίο διαρκεί μερικά λεπτά, παρατηρείται οι αντιδράσεις των ασταθών μορίων και των ελεύθερων ριζών και των ελευθέρων ριζών μεταξύ τους, οδηγώντας σε μόνιμες αλλαγές σε σημαντικά συστατικά για τον μεταβολισμό των κυττάρων.

**4-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ:** Στο στάδιο αυτό έχουμε την προσβολή βιολογικών μορίων, σημαντικών για την λειτουργία του κυττάρου, όπως οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα και άλλα. Μετά, λοιπόν, από το τρίτο στάδιο ξεκινάει η εμφάνιση ενζυμικών μηχανισμών που δρουν επιδιορθωτικά στους μοριακούς σχηματισμούς που υπέστησαν βλάβη. Η επιδιορθωτική διαδικασία διαρκεί κατά το κύριο μέρος της από 15min-3h και ολοκληρώνεται σε 24-28 περίπου ώρες. Αν τυχόν η βλάβη είναι αδύνατο να επιδιορθωθεί, τα κύτταρα οδηγούνται είτε στη δημιουργία μεταλλάξεων ή και σε κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης. Το στάδιο αυτό διακρίνεται στο κυτταρικό (ώρες-μήνες) και στο συστημικό (έτη). Στο κυτταρικό παρατηρούμε κυτταρικό θάνατο, μεταλλάξεις, αναστολή κυτταρικής διαίρεσης, βλάβες και αποκατάσταση βλαβών των ιστών. Στο συστημικό παρατηρούμε κυρίως ορμονικά αποτελέσματα, ανοσολογικές αντιδράσεις, λειτουργικές βλάβες αγγείων και καρκινογένεση [5, 11].

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

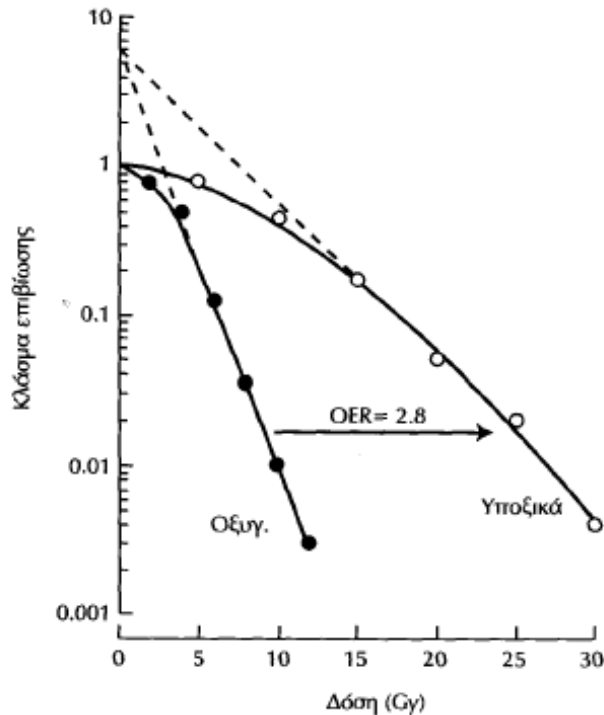
Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου. Η συγκέντρωση οξυγόνου στους φυσιολογικούς ιστούς κυμαίνεται από 10-89 mm Hg, ενώ στις περιοχές των όγκων είναι μικρότερη από 10 mm Hg (ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου 0% ,1%, 2%, 5%, 21%). Υποξικά κύτταρα (χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου) συνήθως εμφανίζονται κοντά στα αγγεία του αίματος, προφανώς λόγω της διακύμανσης της ροής του αίματος σε μεμονωμένα αγγεία. Η οξεία και χρόνια υποξία μπορεί να συνυπάρχει στον ίδιο όγκο και οι υποξικές περιοχές στους όγκους είναι συχνά διάχυτα κατανομημένες μέσα σε όλο τον όγκο και σπάνια συγκεντρωμένες μόνο γύρω από ένα κεντρικό πυρήνα νέκρωσης. Η υποξία μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα της θεραπείας εξαιτίας του γεγονότος ότι η έλλειψη οξυγόνου έχει σαν αποτέλεσμα τα κύτταρα να είναι πιο ανθεκτικά στην ακτινοβολία και λόγω του ότι η υποξία μπορεί να επιδράσει στην μεταστατική ικανότητα κάποιων κυττάρων του όγκου.

Ως λόγος επαυξήσεως οξυγόνου (OER= Oxygen Enhancement Ratio) ορίζεται ο λόγος της δόσης που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό υποξικές συνθήκες (μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου), προς τη δόση που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό συνθήκες επαρκούς οξυγονώσεως. Εξ' ορισμού OER=1 σε συνθήκες ανοξίας (μηδενική συγκέντρωση οξυγόνου, αποξία). Όταν η μερική συγκέντρωση του οξυγόνου αυξάνεται, παρατηρείται οξεία αύξηση της ακτινοευαισθησίας (δηλ. μειωμένο ποσοστό επιβίωσης), άρα και της τιμής του OER. Το OER μειώνεται επίσης με την αύξηση του LET [15, 16, 17].



Εικόνα 1.3.2.2 : Μείωση του οξυγόνου συνεπάγεται αύξηση της αντίστασης στην ακτινοβολία [18]

Ο αριθμός βλαβών που προκαλούνται στα κύτταρα από τις διάφορες μορφές ακτινοβολίας εξαρτάται έντονα από την συγκέντρωση του οξυγόνου στη συγκεκριμένη περιοχή του κυττάρου. Η επίδραση του οξυγόνου μπορεί να εξηγηθεί κυρίως από τη χημική επιδιόρθωση ή από την σταθεροποίηση του οξυγόνου των πρωτογενών βλαβών DNA, τα οποία εμφανίζονται σε μετέπειτα στάδια της αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας-ύλης που εξαρτάται από τη συγκέντρωση οξυγόνου. Στην περίπτωση υποξικών συνθηκών, η βλάβη που επάγεται από δευτερεύοντα σωματίδια μπορεί να επιδιορθωθεί χημικά μέσω της μείωσης των ριζών DNA από ενδογενείς θειόλες, επομένως η μείωση του αριθμού των μεμονωμένων και των ομαδοποιημένων βλαβών DNA διεκπεραιώνεται από τους μηχανισμούς ενζυματικής επιδιόρθωσης. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί προτείνουν ότι κάτω από υποξικές συνθήκες, η μέση πιθανότητα για την παραγωγή βλάβης από ρίζες σε μια απόσταση από το μονοπάτι του ιόντος πρέπει να είναι μικρότερη από αυτή σε αερόβιο περιβάλλον. Συγκεκριμένα η πιθανότητα για υποξικές συνθήκες είναι δύο φορές μικρότερη από αυτή σε αερόβιες. Επομένως, η μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου κάτω από υποξία έχει σαν αποτέλεσμα μείωση στον ρυθμό σχηματισμού των ελευθέρων ριζών που συνεπάγεται μείωση στην αποδοτικότητα των ελευθέρων ριζών να παράγουν βλάβες DNA [11,16].



Εικόνα 1.3.2.3 : Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (το κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης της ακτινοβολίας) για οξυγονωμένα και υποξικά κύτταρα [11]

### Δράσεις σε παρακείμενα κύτταρα και μη στοχευμένα φαινόμενα

Μιλήσαμε αναλυτικά παραπάνω τι συμβαίνει με τα ακτινοβολημένα κύτταρα, όμως δεν μιλήσαμε για το τι συμβαίνει με αυτά που είναι γύρω τους. Έχει αποδειχθεί από την αρχή του 20<sup>ου</sup> αιώνα ότι τα παρακείμενα μη ακτινοβολημένα κύτταρα παρουσιάζουν μία απόκριση παρόμοια με εκείνη των γειτονικών ακτινοβολημένων κυττάρων πιθανώς λόγω της απελευθέρωσης χημικών και φλεγμονωδών σημάτων από τον εκτιθέμενο πληθυσμό. Αυτά τα σχετικά συστημικά φαινόμενα ονομάζονται μη στοχευμένα (non-targeted) ή φαινόμενα σε παρακείμενα κύτταρα επαγόμενα από την ακτινοβολία (Radiation-Induced Bystander Effects= RIBE). Το κοινό τους είναι η δράση και η μεταφορά του στρες της τοπικής ακτινοβολίας σ' ένα κυτταρικό πληθυσμό ή οργανισμό σε μια απόσταση από μερικά mm μέχρι μερικά cm. Περιλαμβάνουν βλάβες DNA, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γενομική αστάθεια, ανταλλαγές αδερφών χρωματίδων, μεταβαλλόμενη έκφραση γονιδίων, απόπτωση, μεταβολές μεταγωγής σήματος, ραδιοπροσαρμοστική συμπεριφορά και νεοπλαστικό μετασχηματισμό. Αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε αυτά. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως σε χαμηλές δόσεις (< 1Gy). Παρόλο όμως που οι μηχανισμοί τους ακόμη ερευνώνται η συνεισφορά των οξειδωτικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων και σημάτων θεωρείται σημαντική, διότι πιστεύεται ότι πιθανώς δημιουργούν το ιδανικό μικροπεριβάλλον για χρωμοσωμική αστάθεια και καρκινογένεση.

Έχει αποδειχθεί από αναπτυσσόμενους όγκους in vivo ότι συμβαίνει ένα παρόμοιο φαινόμενο και επαγωγή βλάβης DNA στους απομακρυσμένους ιστούς μέσω

παρόμοιων μηχανισμών. Αυτό έχει οδηγήσει στην ιδέα ενός «ενοποιητικού μοντέλο» για διαφορετικούς τύπους στρες και συστημικών φαινομένων επαγόμενων από στρες.

Τα φαινόμενα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την προστασία από την ακτινοβολία και για τις κλινικές εφαρμογές της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στη θεραπεία του καρκίνου. Το σημαντικό ερώτημα είναι αν τα φαινόμενα αυτά είναι γενικά ή είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό συγκεκριμένων τύπων κυττάρων και/ή της ακτινοβολίας υπό δοκιμή. Οι μηχανισμοί τους όπως υπόθηκε και παραπάνω είναι αδιευκρίνιστοι, αν και έχουν αναφερθεί ορισμένοι σε μελέτες. Και η υψηλού LET ( $\alpha$ -σωματίδια) και η χαμηλού LET ( $\gamma$ ) ακτινοβολία ακόμη και η υπερϊώδης ακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι επάγει RIBE. Ωστόσο δεν έχει απαντηθεί αν το ίδιο σήμα εμπλέκεται σε όλους τους τύπους ακτινοβολίας. Κυρίως από τις *in vitro* έρευνες, τα RIBE ομαδοποιούνται σε δύο βασικές ομάδες, αλλά όχι απαραίτητα αμοιβαία αποκλειστικούς μηχανισμούς για τη μεταφορά του σήματος από τα ακτινοβολημένα στα μη ακτινοβολημένα κύτταρα. Η μία είναι το gap-junction mediated intercellular communication και η άλλη η medium-mediated bystander effect [19,20].

### 1.3.3 Καταστροφή του DNA του κυττάρου

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες προκαλούν εκτός από τη ραδιόλυση του νερού, το «σπάσιμο» σημαντικών βιολογικών μορίων. Οι συνέπειες της ακτινοβόλησης είναι ο ιοντισμός και η διέγερση ατόμων και η αποκοπή ριζών από μόρια. Οι ρίζες αυτές συμπεριφέρονται παρόμοια με τα προϊόντα της ραδιόλυσης και μπορούν δευτερογενώς να επιδράσουν με αυτά. Ο βασικός στόχος των ιοντίζουσών ακτινοβολιών είναι το μόριο του DNA, το οποίο περιέχει τη γενετική πληροφορία που χρειάζεται για την αυτοαντιγραφή, τη βιοχημική ανανέωση στο κύτταρο και την κυτταρική διαίρεση.

Οι βλάβες του DNA διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις ενδογενείς και τις εξωγενείς. Οι ενδογενείς δημιουργούνται κατά τη διάρκεια κυτταρικών διαδικασιών όπως η αντιγραφή του DNA και οι εξωγενείς δημιουργούνται από εξωγενείς παράγοντες όπως τοξίνες, κάπνισμα κλπ. Οι βλάβες του DNA δεν μοιάζουν με τις μεταλλάξεις, διότι στις μεταλλάξεις έχουμε συνήθως αλλαγή βάσεων και στις δύο αλυσίδες του DNA, εφόσον δεν μπορούν να αναγνωριστούν επειδή δεν υπάρχει σημείο σύγκρισης στη συμπληρωματική αλυσίδα του DNA και άρα δεν μπορούν να επιδιορθωθούν.

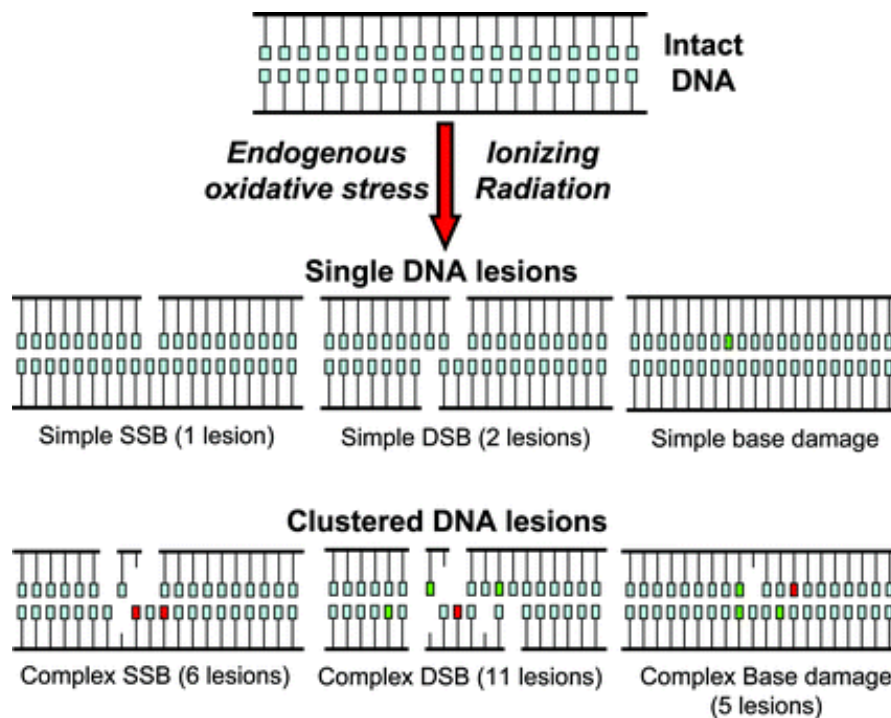
Οι τύποι βλαβών που προκαλούν στο μόριο του DNA οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι εξής:

- Ρήξη στην περιοχή σύνδεσης μεταξύ σακχάρου- φωσφορικής ρίζας της μίας πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας του DNA (μονό σπάσιμο, SSB)
- Απλή ρήξη (SSB) και στις δύο αλυσίδες DNA σε γειτονικές ή σχεδόν γειτονικές περιοχές σύνδεσης μεταξύ σακχάρου- φωσφορικής ρίζας (διπλό σπάσιμο, DSB)
- Ενδομοριακή και διαμοριακή σύνδεση μεταξύ DNA ή μεταξύ DNA-πρωτεΐνης
- Αλλοίωση των οργανικών βάσεων (οξειδώσεις, μεθυλιώσεις, αποπουρινώσεις, απαμινώσεις)
- Απώλεια μιας βάσης (αβασικά σημεία, AP-sites)



-Σπάσιμο των δεσμών υδρογόνου που προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση της δομής του DNA

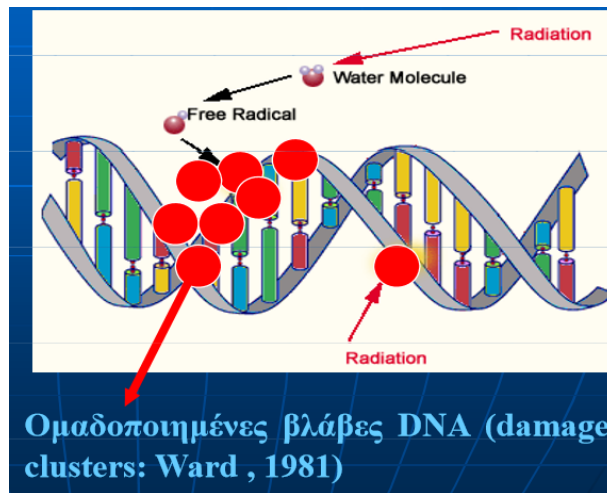
-«Τυπογραφικά» λάθη της πολυμεράσης κατά την αντιγραφή του DNA [21, 22]



Εικόνα 1.3.3.1 : Οι βασικότερες βλάβες DNA [23]

Υψηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας προκαλούν κυρίως θραύσεις των κλώνων του DNA (SSB ή/και DSB), ενώ χαμηλές προκαλούν αλλοιώσεις των κλώνων (nicks), όπως αλλοίωση ή απώλεια βάσης ή σάκχαρου και αλκαλικά ευαίσθητα ή και θερμικά ευαίσθητα σημεία. Επίσης όσο αυξάνεται το LET της ακτινοβολίας, τόσες περισσότερες βλάβες DSB, SSB και NON-DSB επάγονται στον ακτινοβολούμενο ιστό εξαιτίας της μεγαλύτερης εναπόθεσης ενέργειας που οδηγεί σε περισσότερους ιοντισμούς και διεγέρσεις.

Μία κατηγορία βλαβών DNA είναι τα DNA clusters (ομαδοποιημένες βλάβες DNA), οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες DSB, αρκετές SSB και βλάβες βάσεων. Οι ομαδοποιημένες βλάβες DNA χωρίζονται στις DSBs και στις NON-DSBs (οποιοσδήποτε συνδυασμός δύο ή περισσότερων οξειδωμένων βάσεων, θραύσεων κλώνων ή άλλη DNA βλάβη που δεν σχηματίζει DSB).



Εικόνα 1.3.3.2 : DNA clusters [11]

Ανά 1 Gy απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας χαμηλού LET προκαλούνται κατά μέσο όρο περίπου  $10^5$  ιοντισμοί ανά κύτταρο (διαμέτρου 10 $\mu$ m) οι οποίες μέσω της άμεσης ή έμμεσης δράσης οδηγούν σε περίπου 500-1000 SSB, 20-30 DSB και 1000-2000 βλάβες βάσεων DNA (διαμέτρου 2,3 nm), κατά μέσο όρο. Στην περίπτωση που η δόση είναι χαμηλότερη του 1 Gy, η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να δημιουργήσει τις βλάβες που προαναφέραμε, είτε μεμονωμένες είτε σε μορφή ομαδοποιημένων βλαβών. Καθημερινά παρατηρούνται 50-100000 βλάβες στο DNA των κυττάρων των θηλαστικών, αυθόρμητα ή λόγω της επίδρασης εξωγενών και ενδογενών παραγόντων.

Η σημαντικότερη βλάβη που αφορά τις βιολογικές επιπτώσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι οι δίκλωνες θραύσεις του DNA (DSBs). Επίσης ακόμα και για ακτινοβολίες χαμηλού LET, η αύξηση της απώλειας ενέργειας των δευτερογενών φορτισμένων ηλεκτρονίων στο τέλος της τροχιάς τους μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες ή αλλιώς ομαδοποιημένες βλάβες DNA (clustered DNA damage), οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες δίκλωνες θραύσεις, όπως ακόμη και αρκετές μονόκλωνες και βλάβες βάσεων. Οι συγκεκριμένες εστίες σύνθεσης βλαβών αποτελούν το 50% έως και το 90% της συνολικής βλάβης του DNA κατά την ακτινοβόληση με χαμηλού και υψηλού LET ακτινοβολία αντίστοιχα και είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν σε σχέση με μία μεμονωμένη βλάβη. Αυτό μας υποδεικνύει επίσης μια πιθανώς σημαντική διαφορά μεταξύ της βλάβης από ιοντίζουσα ακτινοβολία και από άλλους παράγοντες (αυθόρμητες μεταλλάξεις, χημικοί και βιολογικοί παράγοντες), καθώς η πρώτη μοιάζει να είναι κυρίως σύνθετη και εστιασμένη, ενώ η δεύτερη τυχαία κατανομημένη και σχετικά απλή [3].

Ένα μέρος της βλάβης που προκαλεί η ακτινοβόληση είναι το αποτέλεσμα της έμμεσης δράσης των προϊόντων της ραδιόλυσης του νερού και ένα άλλο μέρος είναι το αποτέλεσμα της άμεσης δράσης στο μόριο του DNA. Το ποσοστό των DSB βλαβών που προκαλούνται από δέσμη πρωτονίων σ' έναν οργανισμό και οφείλεται στα έμμεσα φαινόμενα είναι 30%, ενώ το ποσοστό από τα άμεσα 70%. Το ποσοστό των SSB ύστερα από ακτινοβόληση με πρωτόνια που οφείλεται στα έμμεσα είναι 35%, ενώ στα άμεσα 65%. Για τα φωτόνια ισχύουν τα αντίθετα, δηλαδή οι βλάβες προκαλούνται κυρίως από τα έμμεσα φαινόμενα. Ενώ σε άλλα μοριακά είδη το κύτταρο μπορεί να αναπληρώσει τη βλάβη χωρίς σημαντικές λειτουργικές απώλειες, στο μόριο του DNA προκαλείται χημική

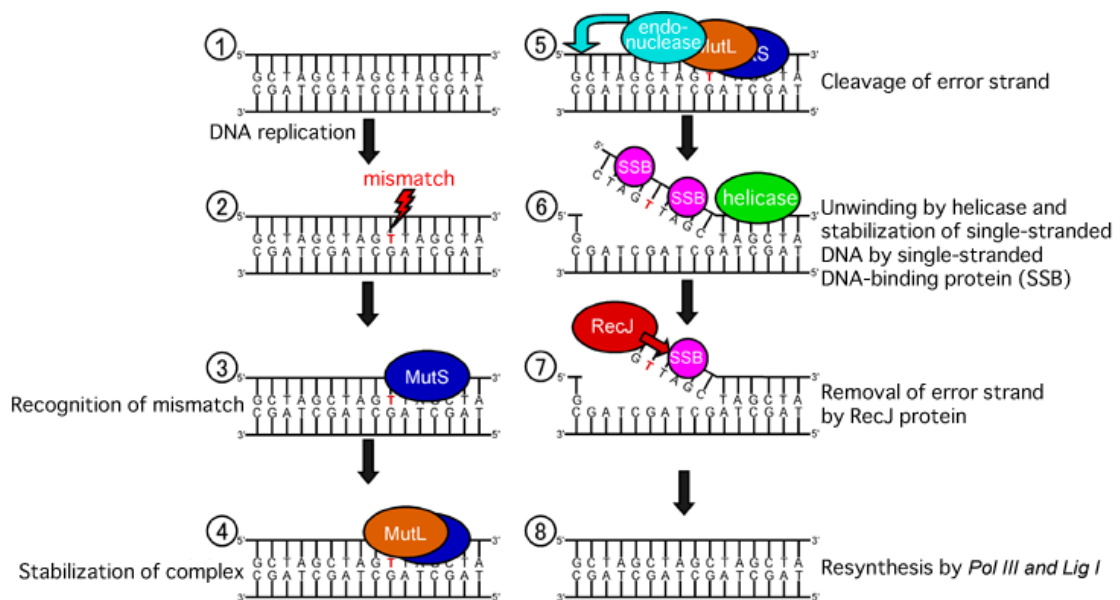
μετάλλαξη και βιολογικά σημαντικές αλλαγές για την επιβίωση του κυττάρου.

Το DNA δεν έχει κάποια μοναδική ευαισθησία στην ακτινοβολία, αλλά αυτό που κάνει το χτύπημα του να είναι σημαντικό για την επιβίωση και την αναπαραγωγή του κυττάρου είναι ότι το συνολικό γονιδίωμα είναι μοναδικό σε κάθε κύτταρο. Υπάρχει πολύ περιορισμένο πλεόνασμα πληροφορίας στο μόριο και μια βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της γενετικής πληροφορίας απαραίτητης για την κυτταρική λειτουργία και την επιβίωση [21,22].

### 1.3.4 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA

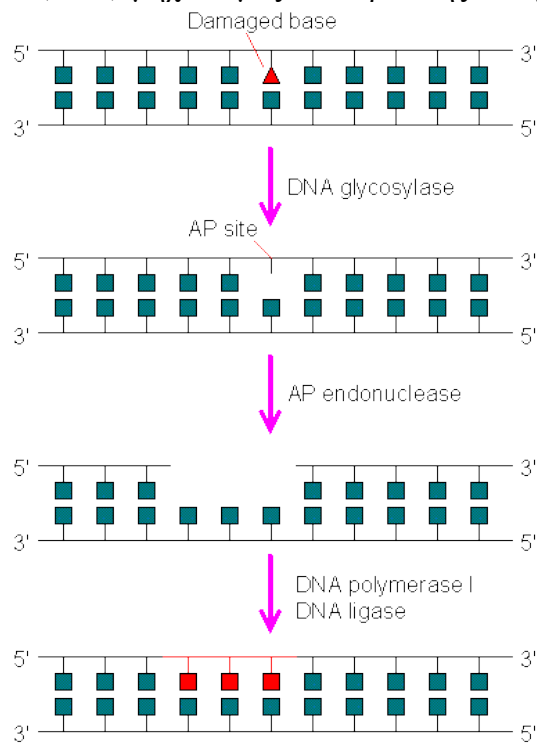
Το κύτταρο διαθέτει επιδιορθωτικούς μηχανισμούς με τους οποίους επιδιορθώνεται διάφορα είδη μεμονωμένων βλαβών που εμφανίζονται. Σε κάθε μηχανισμό συμμετέχουν συγκεκριμένα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τις ομώνυμες πρωτεΐνες, που είναι τα εργαλεία και τα υλικά του κάθε μηχανισμού. Η επιδιόρθωση ξεκινά αμέσως μετά την εμφάνιση μιας από τις παραπάνω βλάβες που αναφέραμε. Τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας οφείλονται κυρίως στο εξαιρετικά μικρό ποσοστό μη επιδιορθωμένων ή ανεπιτυχώς επιδιορθωμένων βλαβών. Παρακάτω έχουμε τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης:

- Mismatch Repair(MMR)- μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων



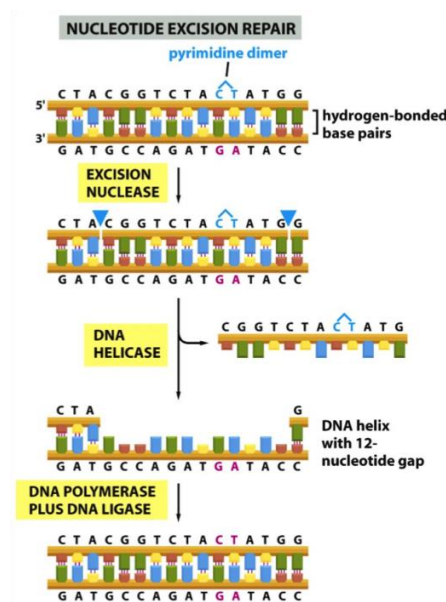
Εικόνα 1.3.4.1 : Μηχανισμός MMR [24]

- Base excision Repair(BER)-μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής βάσης



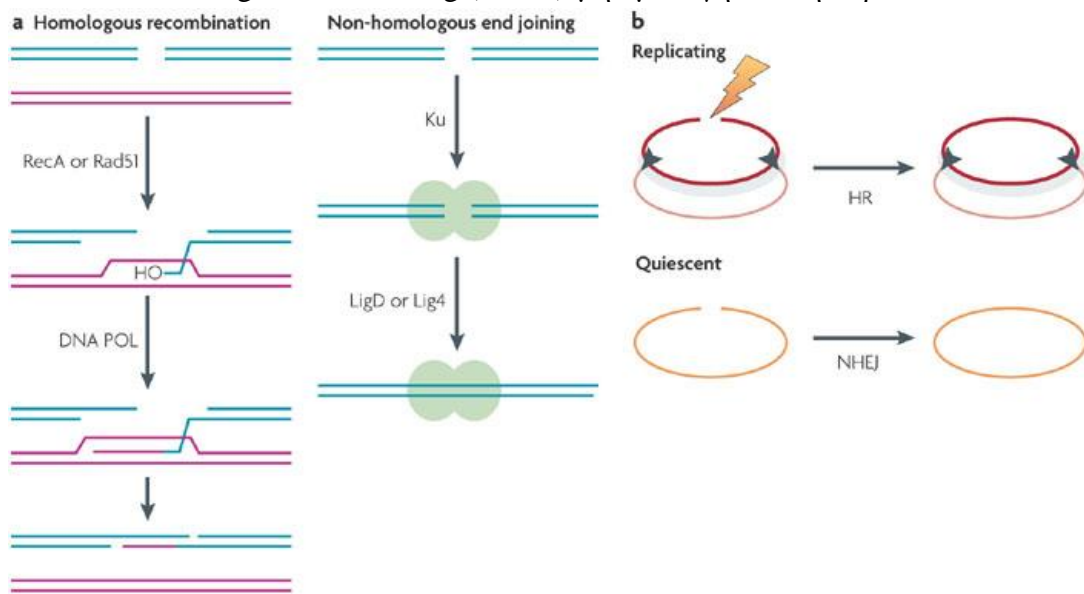
Εικόνα 1.3.4.2 : Μηχανισμός BER[25]

- Nucleotide Excision Repair(NER)-μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίου



Εικόνα 1.3.4.3 : Μηχανισμός NER [26]

- Homologous Recombination (HR)-ομόλογος ανασυνδυασμός
- Non-Homologous End Joining (NHEJ)-μη ομόλογη ένωση άκρων



Nature Reviews | Microbiology

Εικόνα 1.3.4.4 : Μηχανισμοί HR και NHEJ [27]

Ο MMR διορθώνει τα λάθη τοποθέτησης ενός νουκλεοτιδίου ή «τυπογραφικά λάθη», που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA.

Ο BER διορθώνει κυρίως αλλοιώσεις μιας μόνο βάσης νουκλεοτιδίου (οξειώση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση ή και απαμίνωση) και μονόκλωνες θραύσεις (SSBs). Αποτελεί κύριο μηχανισμό για ιοντίζουσες ακτινοβολίες και ειδικά χαμηλές δόσεις (<1Gy).

Ο μηχανισμός NER διορθώνει βλάβες, οι οποίες παραμορφώνουν το σχήμα της διπλής έλικος του DNA (bulk lesion). Τέτοιες βλάβες προκαλούνται από χημικά καρκινογόνα και την υπερϊώδη ακτινοβολία.

Οι βλάβες των βάσεων και οι SSBs επιδιορθώνονται από τους μηχανισμούς BER και NER, ενώ οι DSBs επιδιορθώνονται από τους μηχανισμούς HR και NHEJ.

Ο HR αποτελεί μια αργή υψηλής ποιότητας επιδιορθωτική διαδικασία, όπου περιοχές από ομόλογο DNA (συνήθως η αδελφή χρωματίδη) χρησιμοποιούνται ως «καλούπι» για την επιδιόρθωση.

Ο NHEJ αποτελεί μια γρήγορη επιρρεπής σε σφάλματα διαδικασία όπου η επιδιόρθωση των δίκλωνων θραύσεων γίνεται με επανένωση των άκρων του DNA, αφού πρώτα έχει αφαιρεθεί περιορισμένος αριθμός ζευγών βάσεων.

Η επιδιόρθωση των βλαβών με τον χρόνο ακολουθεί την παρακάτω σχέση που έχει εκθετική μορφή:

$$I=I_0e^{-at} \quad (1.13)$$

, όπου α η χρονική σταθερά, που εξαρτάται από τον τύπο της βλάβης και από τον τύπο του κυττάρου [7,11,21].

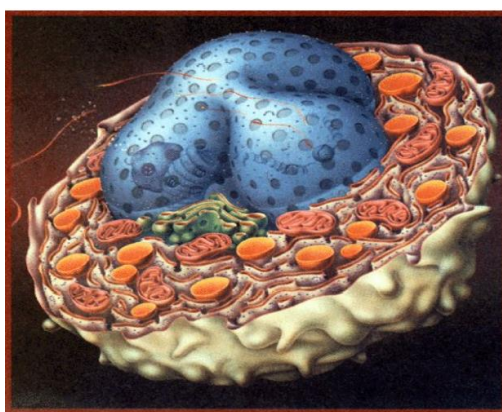
## 2ο Κεφάλαιο ‘ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ’

### 2.1 Η κυτταρική θεωρία

Οι Φυσικές επιστήμες επιδιώκουν να περιγράψουν και να εξηγήσουν τη δομή και τις ιδιότητες της ύλης, ξεκινώντας από τα μικρότερα δομικά συστατικά της. Η ατομική θεωρία είναι αυτή που έχει αναλάβει αυτή την επιδίωξη για την ύλη γενικότερα. Κάτι ανάλογο είναι η Κυτταρική θεωρία, η οποία έχει αναλάβει την περιγραφή της δομής και των ιδιοτήτων της έμβιας ύλης.

Το 1665 ο Ρ.Χουκ πρώτος ανέφερε τη λέξη ‘κύτταρο’, παρατηρώντας με της δικής του κατασκευής μικροσκόπιο, λεπτές τομές φελλού και όχι ζωντανά κύτταρα. Το κύτταρο αποτελεί τη θεμελιώδη μονάδα της ζωής και μπορεί να οριστεί ως μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση. Τα κύτταρα περιέχουν μοριακά και βιοχημικά συστήματα υψηλού βαθμού οργάνωσης τα οποία έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν πληροφορίες, να μεταφράζουν τις πληροφορίες αυτές και να συνθέτουν κυτταρικά μεγαλομόρια. Για την επιτέλεση των λειτουργιών αυτών τα κύτταρα χρησιμοποιούν διάφορες ενεργειακές πηγές. Ακόμη τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να μετακινούνται και να μεταβάλλουν τις εσωτερικές βιοχημικές αντιδράσεις τους για να προσαρμοστούν σε περιβαλλοντικές αλλαγές. Τα κύτταρα αναδιπλασιάζονται και μεταβιβάζουν στα νέα κύτταρα τις γενετικές πληροφορίες, τα μοριακά και βιοχημικά συστήματά τους.

Σύμφωνα με την κυτταρική θεωρία: 1) όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα και κυτταρικά παράγωγα 2) τα κύτταρα αποτελούν τις δομικές μονάδες της ζωής, δομούνται από τις ίδιες χημικές ενώσεις και εκδηλώνουν παρόμοιες μεταβολικές διεργασίες 3) η λειτουργία των οργανισμών είναι το αποτέλεσμα της συλλογικής δράσης και αλληλεπίδρασης των κυττάρων που τους αποτελούν 4) τα κύτταρα προκύπτουν από προϋπάρχοντα κύτταρα με διαίρεση [28].



Εικόνα 2.1.1 : Το ευκαρυωτικό κύτταρο[28]

### 2.2 Τα δομικά στοιχεία του ευκαρυωτικού κυττάρου

Τα φυτικά και ζωικά κύτταρα έχουν την ίδια βασική οργάνωση. Σε κάθε κύτταρο υπάρχει μια ογκώδης κεντρική δομή με χαρακτηριστικό σχήμα που ονομάζεται πυρήνας και ένας μεγάλος αριθμός μεμβρανικών διαμερισμάτων. Τα κύτταρα αυτά

ονομάζονται ευκαρυωτικά κύτταρα. Εκτός από τα ευκαρυωτικά κύτταρα υπάρχει και μια απλούστερη μορφή κυττάρων που έχουν μια πρωτόγονη μορφή οργάνωσης του πυρήνα και ονομάζονται προκαρυωτικά κύτταρα(π.χ. τα βακτήρια), αλλά δεν θα ασχοληθούμε με αυτά.

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα περιβάλλονται από την πλασματική μεμβράνη (δομείται από λιπίδια και πρωτεΐνες) και παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό διαμερισματοποίησης. Η πλασματική μεμβράνη διαχωρίζει και εξατομικεύει το κύτταρο από το περιβάλλον του και ελέγχει ποιες ουσίες εισέρχονται και εξέρχονται από αυτό.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα ο πυρήνας διαχωρίζεται από το κυτταρόπλασμα με μια διπλομεμβρανική δομή που ονομάζεται πυρηνικός φάκελος και επιτρέπει μέσω των πόρων της την ανταλλαγή μορίων μεταξύ του πυρήνα και του υπόλοιπου κυττάρου. Στον πυρήνα, που αποτελεί το «κέντρο ελέγχου» του κυττάρου, υπάρχουν τα ινίδια χρωματίνης (που σχηματίζονται από το DNA, ιστόνες και μη ιστονικές πρωτεΐνες) και ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι. Στο γενετικό υλικό (DNA) είναι καταγεγραμμένες όλες οι πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του κυττάρου (δομικά και λειτουργικά).

Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν πολυάριθμα ριβοσώματα και μεμβρανικά συστήματα που σχηματίζουν το ενδοπλασματικό δίκτυο, το σύμπλεγμα Golgi, τα μικροσωμάτια, τα μιτοχόνδρια και ένα μεγάλο αριθμό διαφόρων κυστιδίων. Σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα υπάρχουν μικροσωληνίσκοι και μικροϊνίδια, τα οποία μαζί με τα ενδιάμεσα ινίδια που παρατηρούνται στα ζωικά κύτταρα, αποτελούν το κυτταρικό σκελετό. Στα φυτικά κύτταρα παρατηρείται επίσης κυτταρικό τοίχωμα, χλωροπλάστες και μεγάλα κενοτόπια. Αναλυτικότερα οι λειτουργίες και η δομή των οργανιδίων:

**Ενδοπλασματικό δίκτυο:** Αποτελεί ένα σύστημα μεμβρανών που συνδέονται με την πλασματική και την πυρηνική μεμβράνη και ένα ενιαίο δίκτυο αγωγών και κύστεων μέσω των οποίων εξασφαλίζεται η μεταφορά ουσιών σε όλα τα μέρη του κυττάρου. Υπάρχουν δύο είδη δικτύου, το αδρό και το λείο. Στην επιφάνεια του αδρού εμφανίζονται τα ριβοσώματα, που του δίνουν όψη αδρή και στα οποία γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Συστατικά των ριβοσωμάτων είναι οι πρωτεΐνες και το RNA. Συνέχεια του αδρού αποτελεί το λείο, το οποίο δεν εμφανίζει ριβοσώματα και είναι υπεύθυνο για την σύνθεση λιπιδίων και την αποθήκευση διαφόρων πρωτεϊνών.

**Σύμπλεγμα Golgi:** Αποτελείται από ένα σύνολο παράλληλων πεπλατυσμένων σάκων στους οποίους οι πρωτεΐνες, με τη σύνθεση τους, τροποποιούνται και παίρνουν την τελική τους μορφή.

**Λυσοσώματα:** Έχουν σφαιρικό σχήμα και περιέχουν δραστικά ένζυμα τα οποία συντελούν στη διάσπαση ουσιών.

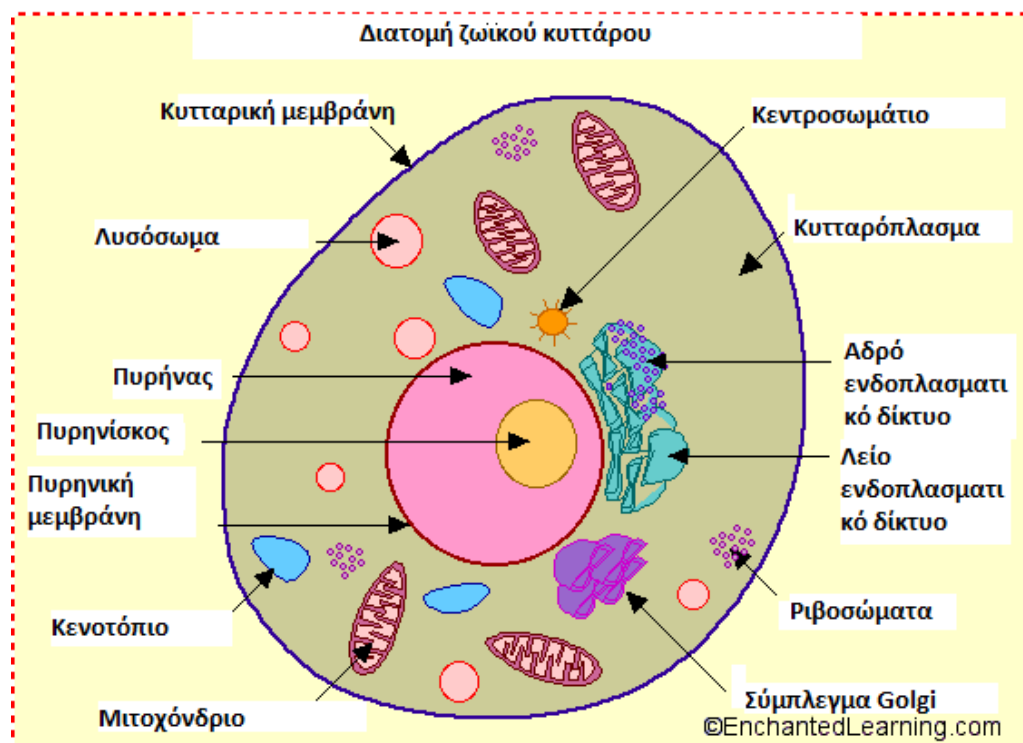
**Κενοτόπια:** Ορίζονται τα κυστιδία που περιέχουν ένα υδατώδες υγρό. Χαρακτηριστικά κενοτόπια είναι τα πεπτικά που σχηματίζονται όταν εισέρχονται στο ζωικό κύτταρο τροφικά σωματίδια ή μικροοργανισμοί που στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν ή θα καταστραφούν και τα χυμοτόπια (φυτικά κύτταρα) που αποτελούν αποθήκες θρεπτικές ουσίες για το φυτικό κύτταρο.

**Μιτοχόνδρια:** Παρουσιάζουν σχήμα επίμηκες, σφαιρικό ή ωοειδές. Έχουν αναλάβει να εξασφαλίζουν ενέργεια για τις λειτουργίες του κυττάρου και ο αριθμός τους ποικίλλει ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Κατά την κυτταρική αναπνοή απαραίτητη ενέργεια απελευθερώνεται από τη διάσπαση χημικών ενώσεων,

μέσω ειδικών ενζύμων που υπάρχουν στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων.

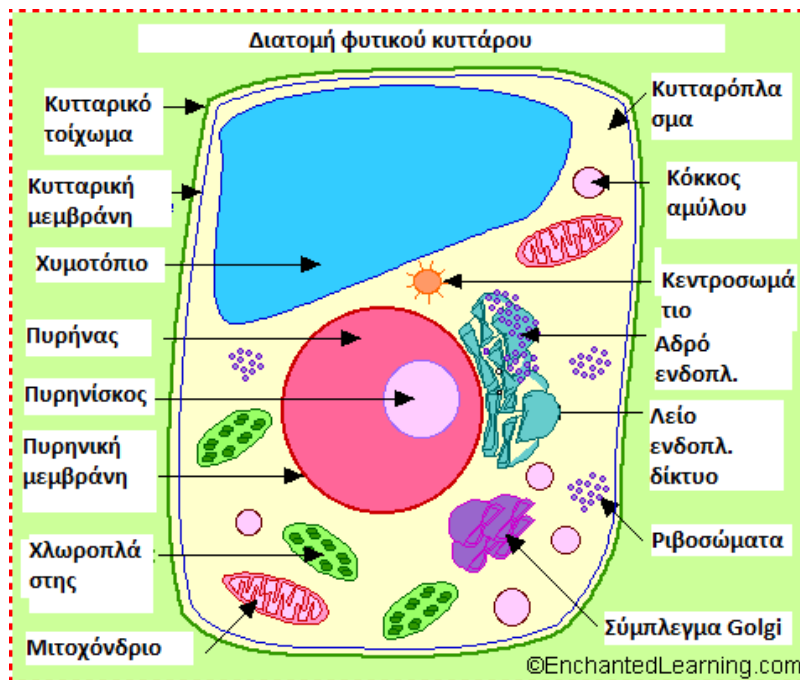
**Χλωροπλάστες:** Παρουσιάζουν σχήμα φακοειδές. Σε αυτά τα οργανίδια λαμβάνει χώρα η φωτοσύνθεση, κατά την οποία απλά ανόργανα μόρια μετατρέπονται με τη βοήθεια της ηλιακής ενέργειας σε οργανικά με ταυτόχρονη απελευθέρωση οξυγόνου. Οι χλωροπλάστες διαθέτουν ειδικά ένζυμα και άλλα μόρια, όπως η χλωροφύλλη που είναι απαραίτητα για τη φωτοσύνθεση.

**Κυτταρικό τοίχωμα:** Το τοίχωμα αυτό περιβάλλει την πλασματική μεμβράνη των φυτικών κυττάρων και έχει στηρικτικό ρόλο. Είναι συμπαγές, ανθεκτικό και αποτελείται από πολυσακχαρίτες (κυτταρίνη) [7,28].



Εικόνα 2.2.1 :Διατομή ζώϊκού κυττάρου [29]





Εικόνα 2.2.2 : Διατομή φυτικού κυττάρου [30]

## 2.3 Το γενετικό υλικό

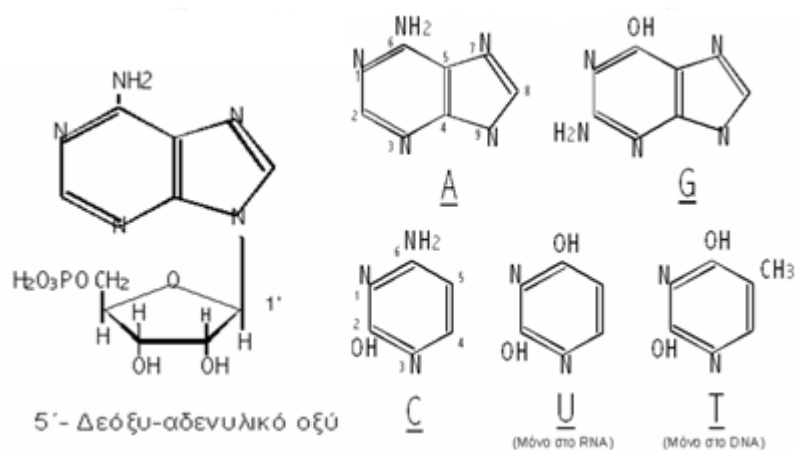
Τα πυρηνικά οξέα, δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ (DNA) ριβονουκλεϊκο οξύ (RNA) αποτελούν τα πληροφορικά μόρια όλης της έμβιας ύλης. Σκοπός τους είναι η αποθήκευση και η μεταφορά πληροφοριών. Το RNA ωστόσο έχει και δομικό ρόλο κατά τον σχηματισμό των ριβοσωμάτων (RNA, rRNA). Αυτά τα δύο οξέα είναι μακριά πολυμερή, τα οποία σχηματίζονται από επαναλαμβανόμενες υπομονάδες, τα νουκλεοτίδια. Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων δημιουργεί έναν κώδικα με τον οποίο αποθηκεύονται και μεταβιβάζονται οι κατάλληλες οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Τέλος τα νουκλεοτίδια παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες και έχουν και άλλους βιολογικούς ρόλους εκτός από τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

Το νουκλεοτίδιο αποτελείται από τρία μέρη:

- 1) Μια αζωτούχο βάση. Αυτές οι βάσεις, που είναι δακτυλιοειδή μόρια που περιέχουν άτομα άνθρακα και αζώτου, ονομάζονται πυριμιδίνες και πουρίνες. Οι πυριμιδίνες (ουρακίλη (U), θυμίνη (T) και κυτοσίνη (C) ) έχουν ένα δαχτύλιο, ενώ οι πουρίνες (αδενίνη (A) και γουανίνη (G)) έχουν δύο.
- 2) Έναν πεντασακχαρίτη (ριβόζη ή δεσοξυριβόζη) και
- 3) Μία ή περισσότερες φωσφορικές ομάδες

Στην αλυσίδα του DNA υπάρχουν η δεσοξυριβόζη και οι βάσεις αδενίνη, θυμίνη, γουανίνη και κυτοσίνη. Στο RNA βρίσκονται η ριβόζη και οι βάσεις αδενίνη, ουρακίλη, γουανίνη και κυτοσίνη. Το DNA βρίσκεται στα κύτταρα με τη μορφή 2

πολυνουκλεοτιδικών αλυσίδων με αντιπαράλληλη κατεύθυνση, που συγκρατούνται από δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις τους και λειτουργεί ως μακροπρόθεσμη «αποθήκη» κληρονομικών πληροφοριών. Το RNA το συναντάμε με τη μορφή μιας πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας και είναι συνήθως εφήμερος φορέας μοριακών οδηγιών [28].



Εικόνα 2.3.1 : Η δομή του νουκλεοτιδίου και οι αζωτούχες βάσεις [28]

### 2.3.1 Ανακαλύψεις σχετικά με το DNA

Η ανακάλυψη της δομής του DNA, του μορίου της κληρονομικότητας, από τους James Watson και Francis Crick το 1953 αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις του 20<sup>ου</sup> αιώνα, διότι συνέβαλε στη θεμελίωση της μοριακής βιολογίας.

Οι Watson και Crick παρόλο που είχαν διαφορετικό ερευνητικό έργο στην αρχή της συνάντησής τους, άσχετο με το DNA, έχτισαν μια στενή συνεργασία με στόχο τον προσδιορισμό της δομής του DNA. Ο Crick γνώριζε την κρυσταλλογραφία και ο Watson τη βακτηριακή γενετική, γνώσεις αλληλοσυμπληρούμενες για τον σκοπό τους.

Για τις πληροφορίες που χρειαζόνταν έπρεπε να μελετήσουν κυρίως τις δημοσιεύσεις του Wilkins για τη μελέτη ινών DNA με ακτίνες X. Στο εργαστήριο του Wilkins είχε ήδη ενταχθεί η φυσικοχημικός Franklin.

Αρχικά οι Watson και Crick άρχισαν να δοκιμάζουν διάφορα δομικά μοντέλα διπλής και τριπλής έλικας, τα οποία ήταν λανθασμένα. Ύστερα ο Watson κατασκεύασε ένα πρώτο μοντέλο με διπλή έλικα στο οποίο οι βάσεις ζευγάρωναν με όμοιές τους, αλλά και αυτό ήταν λανθασμένο. Τότε ο Watson είχε την ιδέα να ζευγαρώσει μεταξύ τους διαφορετικές βάσεις, την αδενίνη με τη θυμίνη και τη γουανίνη με την κυτοσίνη.

Τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα της Franklin έπαιξαν σπουδαίο ρόλο στην

ανακάλυψη της διπλής έλικας. Δυστυχώς όμως πέθανε από καρκίνο λίγα χρόνια μετά τη μεγαλειώδη εκείνη ανακάλυψη και δεν της απονεμήθηκε το βραβείο Νομπέλ, όπως έγινε με τους Watson, Crick και Wilkins το 1962. Το μοντέλο τους έγινε γρήγορα αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα. Ωστόσο αποδείχθηκε τη δεκαετία του 1980 [31].



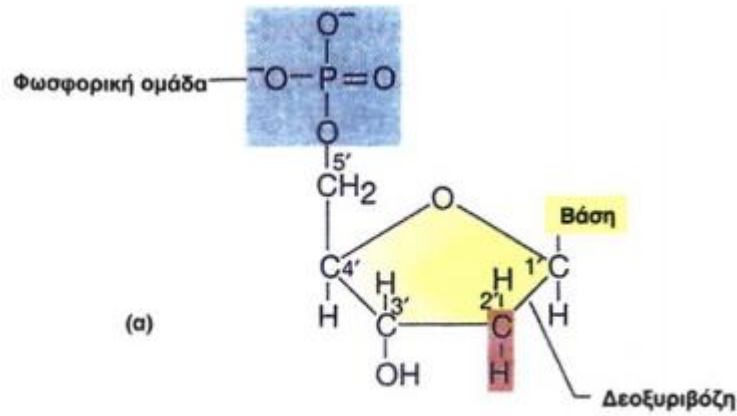
Εικόνα 2.3.1.1 : Ο Watson και ο Crick και το 3D μοντέλο του DNA [31]

Άλλα σημαντικά γεγονότα σχετικά με το DNA είναι:

- 1) Η πιστοποίηση της ύπαρξης του πυρήνα των κυττάρων το 1869
- 2) Η ανακάλυψη των νουκλεικών οξέων από τον Φρίντιχ Μίσερ το 1869
- 3) Η ανακάλυψη των νόμων της Γενετικής από τον μοναχό Γκρέγκορ Μέντελ την ίδια εποχή με τον Μίσερ.
- 4) Ο Γκρίφιθ το 1928 χρησιμοποίησε δύο στελέχη του βακτηρίου πνευμονιόκοκκου, τα οποία ξεχωρίζουν μορφολογικά όταν καλλιεργηθούν σε θρεπτικό υλικό. Γεγονός που συντέλεσε στην ανακάλυψη του γενετικού ρόλου του DNA [7].

### 2.3.2 Η δομή και ο ρόλος του DNA

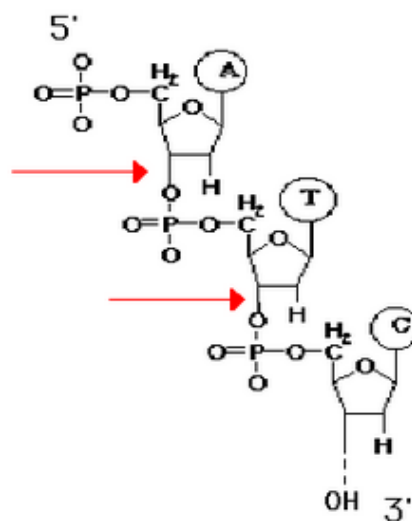
Το DNA αποτελεί ένα μακρομόριο που δομείται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο σχηματίζεται από μια πεντόζη, τη δεοξυριβόζη ενωμένη με μια φωσφορική ομάδα και μια αζωτούχα βάση. Οι πιθανές βάσεις στο μόριο του DNA είναι η αδενίνη (A), θυμίνη (T), γουανίνη (G) και κυτοσίνη (C). Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχος βάση συνδέεται με τον 1' άνθρακα της δεοξυριβόζης και η φωσφορική ομάδα με τον 5' άνθρακα.



Εικόνα 2.3.2.1 : Το νουκλεοτίδιο [32]

Μια πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα αποτελείται από πολλά νουκλεοτίδια ενωμένα με ομοιολικό δεσμό μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα της πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου. Ο δεσμός αυτός ονομάζεται 3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός. Ανεξάρτητα από τον αριθμό των νουκλεοτιδίων από τα οποία αποτελείται η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα, το πρώτο της νουκλεοτίδιο έχει πάντα μια ελεύθερη φωσφορική ομάδα συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του και το τελευταίο νουκλεοτίδιο της έχει ελεύθερο το υδροξύλιο του 3' άνθρακα της πεντόζης του. Όταν επιμηκύνεται μια αλυσίδα DNA ή RNA αυξάνεται πάντα με κατεύθυνση 5' προς 3' δηλαδή δημιουργείται πάντα ένα καινούργιο 3' άκρο. Για το λόγο αυτό αναφέρεται ότι ο προσανατολισμός της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας είναι 5' προς 3' [33].

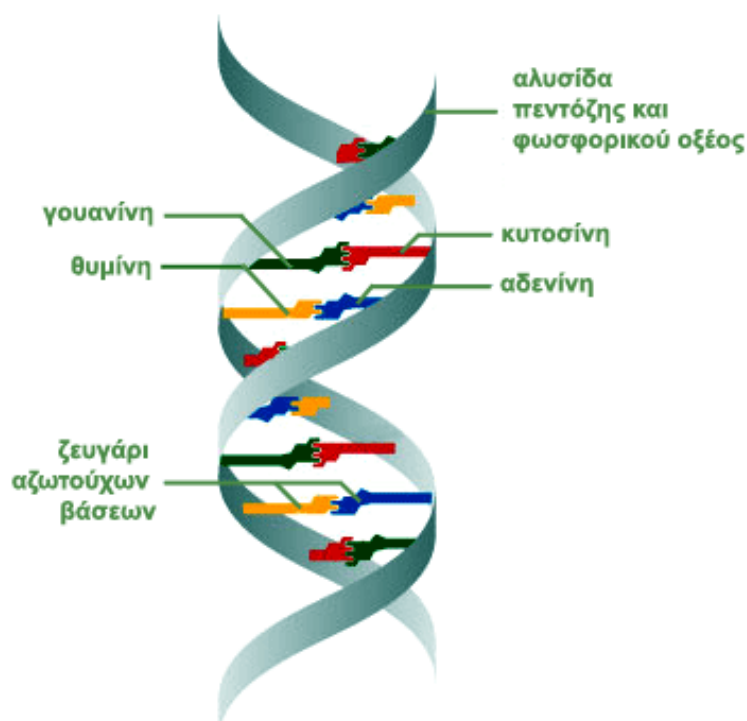
3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός



Εικόνα 2.3.2.2 : 3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός [34]

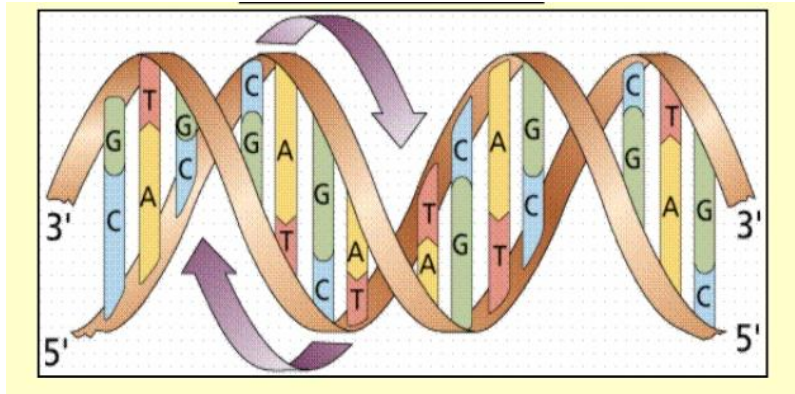
Σύμφωνα με το μοντέλο της διπλής έλικας που διατύπωσαν οι Watson και Crick το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο

μα δεξιόστροφη διπλή έλικα. Η διπλή έλικα του DNA ολοκληρώνει μία πλήρη περιστροφή κάθε 3,4 nm και δεδομένου ότι η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών βάσεων είναι 0,34 nm, εμφανίζονται περίπου 10 ζεύγη ανά περιστροφή. Επίσης η διπλή έλικα σχηματίζει ένα σταθερό σκελετό, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας- δεοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Ο σκελετός αυτός, που βρίσκεται στο εξωτερικό του μορίου, είναι υδρόφιλος. Στο εσωτερικό του παρατηρούνται οι αζωτούχες βάσεις που είναι υδρόφοβες. Οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας. Η αδενίνη συνδέεται μόνο με τη θυμίνη και αντίστροφα με δύο δεσμούς υδρογόνου, ενώ η κυτοσίνη μόνο με τη γουανίνη και αντίστροφα με τρεις δεσμούς υδρογόνου. Οι δεσμοί υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των βάσεων σταθεροποιούν τη δευτεροταγή δομή του μορίου [33].



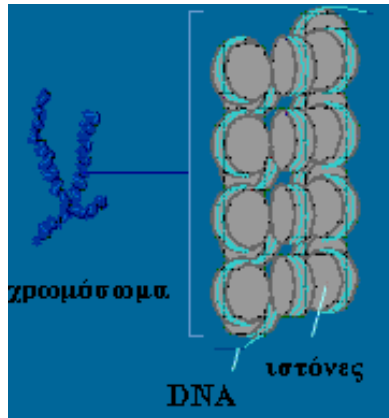
Εικόνα 2.3.2.3 : Διπλή έλικα DNA και δεσμοί μεταξύ των βάσεων [35]

Οι δύο αλυσίδες ενός μορίου DNA είναι συμπληρωματικές, επομένως η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Η συμπληρωματικότητα παίζει σημαντικό ρόλο για τον αυτοδιπλασιασμό του DNA, μια ιδιότητα που το καθιστά το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Κάθε αλυσίδα DNA μπορεί να χρησιμοποιείται σαν καλούπι για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο δίκλωνων μορίων DNA πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο. Ακόμη οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μίας βρίσκεται απέναντι από το 5' άκρο της άλλης [32].



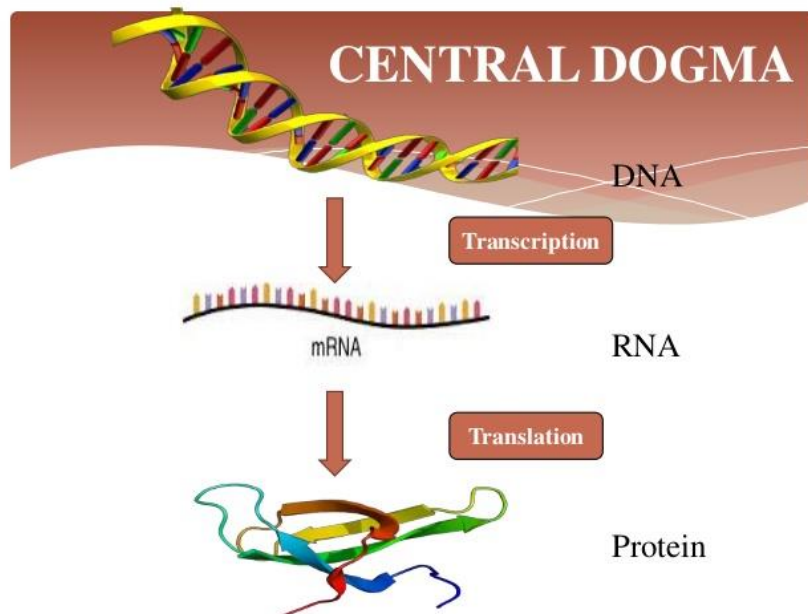
Εικόνα 2.3.2.4 : Οι δύο συμπληρωματικές και αντιπαράλληλες αλυσίδες [36]

Το γενετικό υλικό ενός κυττάρου αποτελεί το γονιδίωμα του. Στα προκαρυωτικά κύτταρα και στους γαμέτες των διπλοειδών το γονιδίωμα το συναντάμε σε ένα μόνο αντίγραφο. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα το γενετικό υλικό συναντάτε στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια και στους χλωροπλάστες. Βέβαια ο όρος γονιδίωμα αφορά το γενετικό υλικό που βρίσκεται στον πυρήνα. Το μήκος του γενετικού υλικού των ευκαρυωτικών κυττάρων έχει μεγαλύτερο μήκος από αυτό των προκαρυωτικών. Το συνολικό DNA που υπάρχει σε κάθε ευκαρυωτικό κύτταρο δεν είναι ένα ενιαίο μόριο, αλλά αποτελείται από πολλά γραμμικά μόρια, ο αριθμός και το μήκος των οποίων είναι χαρακτηριστικά για τα διάφορα είδη των οργανισμών. Τα μόρια του DNA πακετάρονται με πρωτεΐνες σχηματίζοντας τα ινίδια χρωματίνης. Σε κάθε διπλοειδές κύτταρο το συνολικό DNA έχει μήκος 2m και συσπειρώνεται τόσο ώστε να μπορεί να χωράει στον πυρήνα με διάμετρο δέκα εκατομμυριοστά του μέτρου. Τα ινίδια χρωματίνης μετά από ειδική επεξεργασία στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μοιάζουν με κομπολόγια από χάντρες, όπου κάθε μια ονομάζεται νουκλεόσωμα και αποτελείται από DNA μήκους 146 ζευγών βάσεων και από οκτώ μόρια πρωτεϊνών, που ονομάζονται ιστόνες. Γύρω από το οκταμερές των ιστονών είναι τυλιγμένο το DNA. Τα νουκλεοσώματα αναδιπλώνονται με αποτέλεσμα το DNA να πακετάρεται σε μεγαλύτερο βαθμό, δημιουργώντας τελικά τα ινίδια χρωματίνης. Στην αναδίπλωση παίρνουν μέρος και οι μη-ιστόνες, που αποτελούν άλλα είδη πρωτεϊνών. Το σύνολο της γενετικής πληροφορίας που είναι αποθηκευμένο στα χρωμοσώματα ενός οργανισμού, αποτελεί το γονιδίωμα του. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει  $3 \cdot 10^9$  ζεύγη νουκλεοτιδίων, τα οποία είναι οργανωμένα σε 24 χρωμοσώματα (22 διαφορετικά αυτοσωμικά και 2 διαφορετικά φυλετικά).



Εικόνα 2.3.2.5 : Χρωμόσωμα, DNA και ιστόνες [37]

Το γενετικό υλικό είναι υπεύθυνο για τρεις βασικές λειτουργίες. Πρώτα απ όλα την αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας. Στο DNA (ή RNA) βρίσκονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια. Επίσης μέσω του αυτοδιπλασιασμού του το DNA εξασφαλίζει τη διατήρηση και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό (αντιγραφή). Τέλος ρόλος του γενετικού υλικού είναι η έκφραση των γενετικών πληροφοριών, που πετυχαίνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών (μεταγραφή, μετάφραση) [33,38].



Εικόνα 2.3.2.6 : Μεταγραφή και μετάφραση [39]

## 3ο Κεφάλαιο ‘ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ’

### 3.1 Εισαγωγή

Η ιστορία της θεραπείας πρωτονίων ξεκίνησε το 1946 όταν ο Robert Wilson δημοσίευσε ένα άρθρο στο οποίο πρότεινε να χρησιμοποιήσουν δέσμες πρωτονίων από επιταχυντές για να θεραπεύσουν βαθιά εντοπισμένους όγκους. Σε αυτό το άρθρο, έδινε λεπτομέρειες για τις βιοφυσικές διεργασίες της θεραπείας πρωτονίων και τις τεχνικές διάδοσης της δέσμης. Το 1954 έγινε η πρώτη θεραπεία πρωτονίων σε άνθρωπο στο Lawrence Berkeley Laboratory. Το 1962, ξεκίνησαν θεραπείες πρωτονίων ακτινοχειρουργικής στο Harvard Cyclotron Laboratory και στα μέσα των ‘70s συνεχίστηκαν οι θεραπείες για τον καρκίνο του ματιού και μεγάλους όγκους. Οι φυσικοί στο Harvard συνεργάστηκαν με κλινικούς συναδέλφους τους στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, το Massachusetts Eye and Ear Infirmary και αλλού και ανέπτυξαν αρκετά την φυσική και την τεχνολογία που χρειαζόταν για την ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με δέσμες πρωτονίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έρευνα και το πρόγραμμα στο Harvard συνεχίστηκε για περισσότερο από 40 χρόνια. Την ίδια περίοδο φυσικοί από άλλες περιοχές ανέπτυσαν νέες τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένων των ανιχνευτών, των μαγνητικά σαρωμένων δεσμών, των συστημάτων οργάνωσης θεραπείας, του αξονικού τομογράφου(CT) και του μαγνητικού τομογράφου.

Η ευρεία υιοθέτηση της θεραπείας πρωτονίων ήταν αργή σε σχέση για παράδειγμα με τη θεραπεία διαμορφούμενης έντασης φωτονίων. Ανάμεσα στις αιτίες αυτού του γεγονότος ήταν η τεχνική δυσκολία και το κόστος. Τα εμπορικά συστήματα διάδοσης δεσμών πρωτονίων είχαν εξεταστεί δεκαετίες πριν τελικά εμφανιστούν το 2001. Το κόστος του εξοπλισμού της θεραπείας πρωτονίων παραμένει υψηλό σε σύγκριση με αυτό του εξοπλισμού της συμβατής θεραπείας με φωτόνια. Ακόμη και σε περιόδους σχετικής ευημερίας, η παροχή ελάχιστων πόρων για θεραπεία πρωτονίων είναι περιορισμένη λόγω της ελάχιστης απόδειξης της αποδοτικότητας της, παρόλο το υψηλό κόστος.

Όμως παρά τα εμπόδια, έχει παρατηρηθεί αρκετή εξέλιξη. Σήμερα υπάρχουν 16 κέντρα θεραπείας πρωτονίων στις Ηνωμένες Πολιτείες και 46 κέντρα σε όλο τον κόσμο. Το Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) ανέφερε ότι είχαν θεραπευθεί τουλάχιστον 105743 ασθενείς παγκοσμίως μέχρι το τέλος του 2013. Η κοινότητα της θεραπείας πρωτονίων κάνει προσπάθειες για να εξάγει κλινικές δοκιμές, οι οποίες να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας πρωτονίων με άλλες εξελιγμένες τεχνολογικά ακτινοθεραπείες.

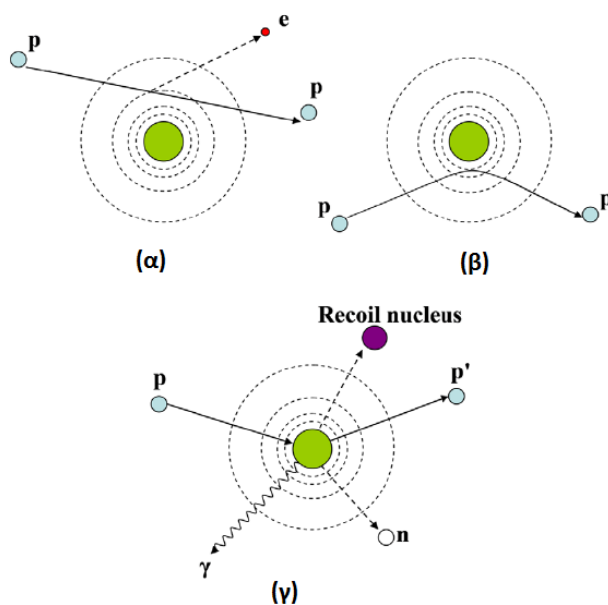
Το πιο σημαντικό στη θεραπεία πρωτονίων είναι η εξαιρετική χωρική κατανομή της δόσης στον ασθενή. Τα τελευταία χρόνια, το πλεονέκτημα των πρωτονίων έναντι των φωτονίων στο να παρέχει μια υψηλά ομοιόμορφη δόση στον όγκο δεν είναι πλέον τόσο σπουδαίο όσο παλιότερα λόγω των εξελίξεων στις θεραπείες φωτονίων. Παρόλα αυτά το συγκριτικό πλεονέκτημα της θεραπείας πρωτονίων στο να μην προκαλεί βλάβες στους υγιείς ιστούς, ποτέ δεν ήταν τόσο εμφανές και σημαντικό. Στις ΗΠΑ περίπου 65% των



ενηλίκων και 80% των παιδιών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία πρωτονίων είναι υγιείς 5 χρόνια μετά την διάγνωση του καρκίνου τους. Περίπου οι μισοί καρκινοπαθείς λαμβάνουν ακτινοθεραπεία σαν μέρος της θεραπείας τους. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι επιπτώσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη νοσηρότητα της ασθένειας, περιλαμβάνουν δευτερογενείς καρκίνους, καρδιαγγειακές παθήσεις, επιπλοκές γονιμότητας και άλλες παρενέργειες. Προς το παρόν, περίπου 3% του πληθυσμού της Αμερικής, που αντιστοιχεί σε 11 εκατομμύρια ανθρώπους, έχουν θεραπευθεί από τον καρκίνο και έχει σχεδιασθεί ο αριθμός αυτός να αυξηθεί στα 18 εκατομμύρια μέχρι το 2022. Για αυτούς τους λόγους, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον αξιοποίησης της δυνατότητας της θεραπείας πρωτονίων να μην προκαλεί βλάβες στους υγιείς ιστούς, έτσι ώστε να μειωθεί το βάρος των επιπλοκών της θεραπείας στους ασθενείς και στο σύστημα υγείας. Αξιοσημείωτο είναι ότι παρατηρούμε στη βιβλιογραφία της τελευταίας δεκαετίας ότι η φυσική και η βιολογία των παρενεργειών από την θεραπεία πρωτονίων έχουν αρχίσει να κατανοούνται [40,41].

### **3.2 Μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων των πρωτονίων**

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα αναλύσουμε περιληπτικά τους κυρίαρχους τρόπους αλληλεπίδρασης των πρωτονίων με την ύλη και τη σημασία τους. Η Εικόνα 3.2.1 δείχνει αρκετούς μηχανισμούς με τους οποίους ένα πρωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα άτομο ή πυρήνα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι οι αλληλεπιδράσεις Coulomb με ατομικά ηλεκτρόνια, οι αλληλεπιδράσεις Coulomb με τον πυρήνα του ατόμου, οι πυρηνικές αντιδράσεις και το Bremsstrahlung. Σε μία πρώτης τάξης προσέγγιση, τα πρωτόνια συνεχώς χάνουν κινητική ενέργεια μέσω των συχνών ανελαστικών αλληλεπιδράσεων Coulomb με τα ατομικά ηλεκτρόνια. Τα περισσότερα πρωτόνια ταξιδεύουν σε μια σχεδόν ευθεία γραμμή επειδή η μάζα ηρεμίας τους είναι 1832 φορές μεγαλύτερη από αυτή του ηλεκτρονίου. Σε αντίθεση, ένα πρωτόνιο που περνάει κοντά σ' ένα ατομικό πυρήνα υφίσταται απωστική ελαστική αλληλεπίδραση Coulomb. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οφείλεται στη μεγάλη μάζα του πυρήνα, εκτρέπει το πρωτόνιο από την αρχική ευθύγραμμη τροχιά του. Οι μη ελαστικές πυρηνικές αντιδράσεις μεταξύ των πρωτονίων και του ατομικού πυρήνα είναι λιγότερο συχνές. Σε μια πυρηνική αντίδραση, το πρωτόνιο εισάγεται στον πυρήνα. Τότε ο πυρήνας μπορεί να εκπέμψει ένα πρωτόνιο, ένα δευτέριο, ένα τρίτιο ή ένα βαρύτερο ιόν ή ένα ή περισσότερα νετρόνια. Τελικά, το Bremsstrahlung πρωτονίου είναι θεωρητικά δυνατό, αλλά στις ενέργειες των δεσμών πρωτονίων θεραπείας αυτό το φαινόμενο είναι αμελητέο. Ο Πίνακας 3.2.1 συνοψίζει τους τρόπους αλληλεπίδρασης των πρωτονίων, τους στόχους και τα κύρια προϊόντα των αλληλεπιδράσεων, την επιρροή στη δέσμη πρωτονίου και τις εκδηλώσεις δοσιμετρίας [40].



Εικόνα 3.2.1 : Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του πρωτονίου : (α) απώλεια ενέργειας μέσω ανελαστικών αλληλεπιδράσεων Coulomb (β) απόκλιση της τροχιάς του πρωτονίου από αποκρουστική ελαστική σκέδαση Coulomb με τον πυρήνα (γ) απομάκρυνση του πρωταρχικού πρωτονίου και δημιουργία δευτερευόντων σωματιδίων μέσω της μη-ελαστικής πυρηνικής αλληλεπίδρασης [40]

Interaction type	Interaction target	Principal ejectiles	Influence on projectile	Dosimetric manifestation
Inelastic Coulomb scattering	Atomic electrons	Primary proton, ionization electrons	Quasi-continuous energy loss	Energy loss determines range in patient
Elastic Coulomb scattering	Atomic nucleus	Primary proton, recoil nucleus	Change in trajectory	Determines lateral penumbral sharpness
Non-elastic nuclear reactions	Atomic nucleus	Secondary protons and heavier ions, neutrons, and gamma rays	Removal of primary proton from beam	Primary fluence, generation of stray neutrons, generation of prompt gammas for <i>in vivo</i> interrogation
Bremsstrahlung	Atomic nucleus	Primary proton, Bremsstrahlung photon	Energy loss, change in trajectory	Negligible

Πίνακας 3.2.1 : Σύνοψη των τρόπων, στόχων και προϊόντων αλληλεπίδρασης πρωτονίου , η επιρροή στο σωματίδιο και επιλεγμένες dosimetricές εκδηλώσεις [40]

### 3.2.1 Ρυθμός απώλειας ενέργειας

Όπως είδαμε και στο κεφάλαιο 2 ο ρυθμός απώλειας ενέργειας των ιόντων ή η γραμμική ανασχετική ισχύς (linear stopping power) ορίζεται ως το πηλίκο του dE και του

$dx$ , όπου  $E$  είναι η μέση απώλεια ενέργειας και  $x$  είναι η απόσταση. Συχνά είναι πιο βολικό να εκφράζουμε τον ρυθμό απώλειας ενέργειας με έναν τρόπο ανεξάρτητο της πυκνότητας μάζας. Ορίζεται λοιπόν, η ανασχετική ισχύς της μάζας ως

$$\frac{S}{\rho} = \frac{dE}{\rho dx} \quad (3.1)$$

, όπου  $\rho$  η πυκνότητα μάζας του απορροφούμενου υλικού. Να σημειωθεί ότι η ανασχετική ισχύς ορίζεται για μια δέσμη και όχι για ένα σωματίδιο.

Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας μπορεί να περιγραφεί από πολλούς μαθηματικούς τύπους. Ο πιο απλός και ακριβής βασίζεται στον νόμο του Bragg-Kleeman, ο οποίος αρχικά προοριζόταν για τα α σωματίδια και είναι ο εξής:

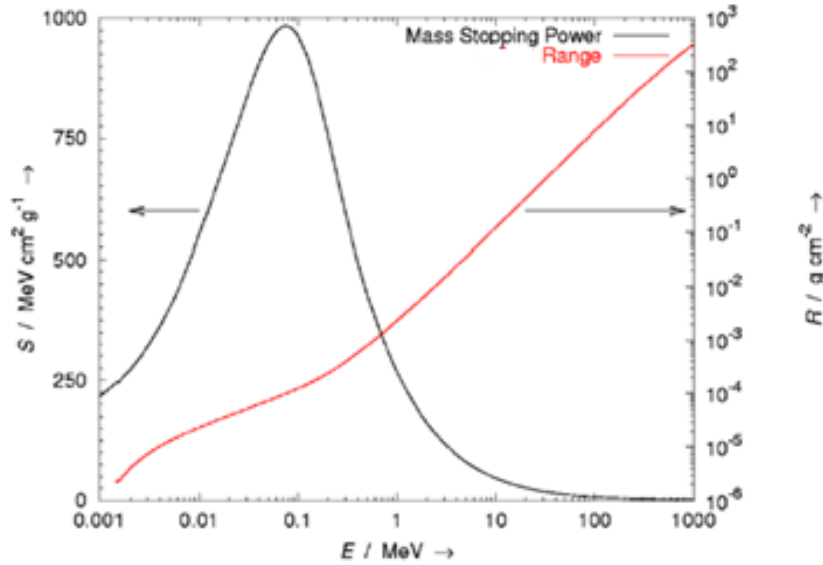
$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} \approx \frac{E^{1-p}}{\rho \alpha p} \quad (3.2)$$

, όπου  $\rho$  είναι η πυκνότητα μάζας του υλικού,  $\alpha$  είναι η σταθερά του υλικού,  $E$  είναι η ενέργεια της δέσμης του πρωτονίου και το εκθετικό  $p$  είναι μια σταθερά η οποία λαμβάνει υπ' όψιν την εξάρτηση της ενέργειας ή της ταχύτητας του πρωτονίου. Τις τιμές του  $\alpha$  και του  $p$  μπορούμε να τις πάρουμε σχεδιάζοντας είτε τα δεδομένα της εμβέλειας είτε της ανασχετικής ισχύος από μετρήσεις ή τη θεωρία.

Ένας πιο ακριβής τύπος των Bethe Bloch, ο οποίος λαμβάνει υπ' όψιν τα κβαντομηχανικά φαινόμενα είναι ο εξής:

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (3.3)$$

όπου  $N_A$  είναι ο αριθμός Avogadro,  $r_e$  είναι η κλασσική ακτίνα του ηλεκτρονίου και  $m_e$  είναι η μάζα ενός ηλεκτρονίου,  $z$  είναι το φορτίο του σωματιδίου,  $Z$  είναι ο ατομικός αριθμός του απορροφητικού υλικού και  $A$  είναι το ατομικό βάρος του απορροφητικού υλικού,  $c$  η ταχύτητα του φωτός,  $\beta = v/c$  όπου  $v$  είναι η ταχύτητα του σωματιδίου,  $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$ ,  $I$  είναι το μέσο δυναμικό διέγερσης του απορροφητικού υλικού,  $\delta$  είναι οι διορθώσεις της πυκνότητας που προκύπτουν από τη θωράκιση των απομακρυσμένων ηλεκτρονίων από κοντινά ηλεκτρόνια και θα έχουν σαν αποτέλεσμα μία μείωση της απώλειας ενέργειας σε υψηλές ενέργειες και  $C$  είναι ένας όρος διόρθωσης, ο οποίος είναι σημαντικός μόνο για χαμηλές ενέργειες όπου η ταχύτητα του σωματιδίου είναι κοντά στην ταχύτητα των ατομικών ηλεκτρονίων. Οι δύο όροι διόρθωσης στην εξίσωση Bethe-Bloch περιλαμβάνουν τη θεωρία της σχετικότητας και κβαντομηχανικής και χρειάζεται να ληφθούν υπ' όψιν όταν πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές ενέργειες χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς. Η Εικόνα 3.2.1.1 έχει την ανασχετική ισχύ του πρωτονίου σαν συνάρτηση της ενέργειας του πρωτονίου στο νερό υπολογισμένη από την εξίσωση Bethe-Bloch για υψηλές ενέργειες πρωτονίου (πάνω περίπου από 1MeV) και υπολογισμένη από άλλες μεθόδους για χαμηλότερες ενέργειες.



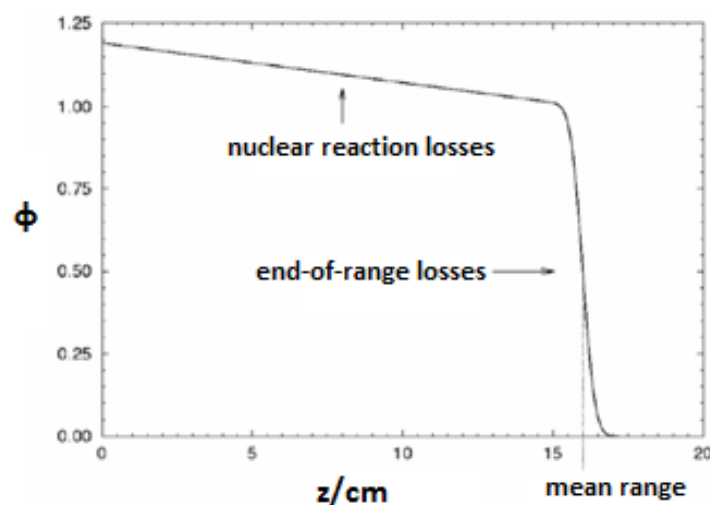
Εικόνα 3.2.1.1 : Μαζική ανασχετική ισχύς (S) έναντι της ενέργειας του ιόντος (E) για πρωτόνια σε νερό. Η αντίστοιχη εμβέλεια (R), υπολογισμένη με τη χρήση των S τιμών από το διάγραμμα είναι σχεδιασμένη [40].

Είναι χρήσιμο να παρατηρήσουμε στην εξίσωση Bethe-Bloch πως τα χαρακτηριστικά του σωματιδίου διέπουν τον ρυθμό απώλειας ενέργειας του. Η απώλεια ενέργειας είναι ανάλογη με το αντίστροφο τετράγωνο της ταχύτητας του ( $1/v^2$  κλασσικά και  $1/\beta^2$  σχετικιστικά) και το τετράγωνο του φορτίου του ιόντος ( $z=1$  για πρωτόνια) και δεν υπάρχει εξάρτηση από τη μάζα του σωματιδίου. Ομοίως, η εξίσωση Bethe-Bloch, αποκαλύπτει ότι το απορροφητικό υλικό μπορεί επίσης να επηρεάσει έντονα το ρυθμό απώλειας ενέργειας. Συγκεκριμένα, η γραμμική ανασχετική ισχύς είναι απευθείας ανάλογη με τη πυκνότητα μάζας. Είναι ισοδύναμο, αλλά ίσως περισσότερο σημαντικό από φυσικής απόψεως, να δηλώσουμε ότι η γραμμική ανασχετική ισχύς είναι ανάλογη με τη πυκνότητα των ηλεκτρονίων στον απορροφητή ( $N_A \rho \frac{Z}{A}$ ), επειδή η απώλεια ενέργειας εμφανίζεται από τις αλληλεπιδράσεις Coulomb μεταξύ των πρωτονίων και των ατομικών ηλεκτρονίων. Το  $Z/A$  ποικίλλει μόνο κατά 16% περίπου, από 0.5 για στοιχεία όπως ο άνθρακας και το οξυγόνο σε 0.42 για συστατικά δεσμών με μεγάλο  $Z$ , όπως ο μόλυβδος. Το υδρογόνο, του οποίου η συγκέντρωση στο σώμα είναι χαμηλή (μόνο περίπου 10%) και σχεδόν ομοιόμορφη, είναι μια εμφανής εξαίρεση σε αυτό. Η ανασχετική ισχύς επίσης εξαρτάται από την τιμή  $I$  του υλικού και η τιμή  $I$  εξαρτάται από το  $Z$  του απορροφητή. Το  $I$  κυμαίνεται από 19eV για το υδρογόνο μέχρι 820eV για το μόλυβδο. Ωστόσο η ανασχετική ισχύς πάει με το λογάριθμο της  $I^{-1}$  τιμής, έτσι ώστε η εξάρτηση να είναι μειωμένη. Ως εκ τούτου, παρουσιάζοντας αυτές τις διάφορες εξαρτήσεις σε αναλογία, είναι ξεκάθαρο ότι ο ρυθμός απώλειας ενέργειας του πρωτονίου στο ανθρώπινο σώμα εξαρτάται κυρίως από την πυκνότητα του υλικού, η οποία μπορεί να ποικίλλει περίπου τρεις τάξεις μεγέθους, από τον αέρα στους πνεύμονες στο φλοιώδες οστό και την ταχύτητα του ιόντος, η οποία μπορεί να κάνει τη γραμμική ανασχετική ισχύ στο νερό να ποικίλλει κατά ένα παράγοντα περίπου 60 για ενέργειες πρωτονίων μεταξύ 1 και 250MeV.

Τέλος, τονίζουμε ότι το νερό στη θεραπεία πρωτονίων θεωρείται ένα εξαιρετικό υποκατάστατο ιστού εξαιτίας της παρόμοιας πυκνότητας του, του αποδοτικού  $Z/A$  και άλλων ιδιοτήτων. Γι' αυτό η απώλεια της ενέργεια πρωτονίου και η υπολειπόμενη εμβέλεια σε ποικίλα υλικά συχνά εκφράζονται σε όρους των ισοδύναμων με το νερό τιμών τους [13,40].

### 3.2.2 Εμβέλεια

Η εμβέλεια ορίζεται ως το βάθος στο οποίο τα μισά πρωτόνια στο μέσο έχουν φτάσει σε ηρεμία όπως φαίνεται στην καμπύλη που είναι σχεδιασμένη στην Εικόνα 3.2.2.1. Υπάρχουν μικρές παραλλαγές στην απώλεια ενέργειας των ατομικών πρωτονίων (ένα φαινόμενο το οποίο ονομάζεται διασκεδασμός εμβέλειας). Συνεπώς, η εμβέλεια είναι εκ φύσεως μια μέση ποσότητα, που ορίζεται για μια δέσμη και όχι για ατομικά σωματίδια. Κατά σύμβαση, αυτό σημαίνει ότι τα μισά πρωτόνια που προσπεφτούν στον απορροφητή σταματώνται.



Εικόνα 3.2.2.1 : Σχετικό τμήμα της ροής  $\Phi$  μιας ευρείας δέσμης πρωτονίων, που δείχνει τα πρωτόνια που απομένουν σαν συνάρτηση του βάθους  $z$  στο νερό. Η σταδιακή εξάντληση των πρωτονίων από την είσοδο προς το τέλος της εμβέλειας προκαλείται από την απομάκρυνση των πρωτονίων από πυρηνικές αντιδράσεις. Η γρήγορη κάμψη στον αριθμό των πρωτονίων κοντά στο τέλος της εμβέλειας προκαλείται από ιόντα που ξεμένουν από ενέργεια και απορροφώνται από το μέσο. Το σιγμοειδές σχήμα της περιφερικής πτώσης προκαλείται από το στραγγαλισμό εμβέλειας ή από στοχαστικές διακυμάνσεις στην απώλεια ενέργειας των μεμονωμένων πρωτονίων [40].

Το μονοπάτι των περισσότερων πρωτονίων στην ύλη είναι σχεδόν ευθεία γραμμή. Κατά μέσο όρο, το μήκος του μονοπατιού του πρωτονίου είναι αρκετά ισοδύναμο με τη προβλεπόμενη τροχιά και εμβέλεια του. Αυτό το απλό αλλά σημαντικό γεγονός επιτρέπει πολλοί υπολογισμοί της εμβέλειας του πρωτονίου να γίνονται με σχετικά απλές αριθμητικές ή αναλυτικές προσεγγίσεις.

Ας θεωρήσουμε ένα απλό αριθμητικό υπολογισμό της εμβέλειας της δέσμης πρωτονίου. Χρησιμοποιούμε τα δεδομένα της ανασχετικής ισχύος του πρωτονίου και κάνουμε έναν υπολογισμό μιας 1D μεταφοράς τροχιάς πρωτονίου με τις υποθέσεις ότι τα ιόντα ταξιδεύουν μόνο ευθεία (αμελητέα η πλάγια σκέδαση) και ότι τα πρωτόνια χάνουν ενέργεια σε ένα συνεχές υλικό. Σε αυτή την περίπτωση η εμβέλεια (R) μπορεί να υπολογιστεί σαν

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx}\right)^{-1} dE' \approx \sum_0^E \left(\frac{dE'}{dx}\right)^{-1} \Delta E' \quad (3.4)$$

, όπου E είναι η αρχική κινητική ενέργεια του ιόντος. Το άθροισμα δηλώνει ότι η συνεχής μεταφορά προσεγγίζεται από τους υπολογισμούς διακριτών βημάτων. Στην πραγματικότητα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυτή η εξίσωση δίνει την τροχιά, το οποίο είναι μια εξαιρετική προσέγγιση της εμβέλειας στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις.

Στη συνέχεια παραθέτω την εμβέλεια του πρωτονίου με τη χρήση μιας αναλυτικής προσέγγισης, η οποία μπορεί να είναι γρηγορότερη και πιο πρακτική από την αριθμητική προσέγγιση για πολλούς κλινικούς υπολογισμούς. Αρχίζουμε σημειώνοντας ότι το διάστημα της εμβέλειας του πρωτονίου που μας ενδιαφέρει τυπικά εκτείνεται από 1 mm (περίπου 1 voxel σε μια ανατομική εικόνα της ανατομίας ενός ασθενή) μέχρι περίπου 30 cm. Αυτές οι εμβέλειες αντιστοιχούν σε 11MeV και 220MeV, αντίστοιχα. Το πιο σημαντικό είναι ότι η σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της εμβέλειας και του λογαρίθμου της ενέργειας είναι σχεδόν γραμμική. Αυτό είναι τυχαίο, επειδή αυτό σημαίνει ότι η εμβέλεια ακολουθεί ένα πολύ απλό νόμο ισχύος, όπως κατάλαβαν οι Bragg Kleeman και άλλοι νωρίς στον προηγούμενο αιώνα. Επομένως, η εμβέλεια ενός πρωτονίου μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τον νόμο του Bragg-Kleemann, ή

$$R(E) = \alpha E^p \quad (3.5)$$

, όπου όπως πριν α είναι η εξαρτώμενη από το υλικό σταθερά, E είναι η αρχική ενέργεια της δέσμης πρωτονίου και το εκθετικό p λαμβάνει υπόψη την εξάρτηση της ενέργειας και της ταχύτητας του πρωτονίου.

Η αβεβαιότητα στην εμβέλεια του πρωτονίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η αβεβαιότητα στη μέτρηση της εμβέλειας εξαρτάται από την ακρίβεια της συσκευής μέτρησης και σε μερικές περιπτώσεις από τις ικανότητες εκείνου που κάνει το πείραμα. Μια κοινή ανησυχία στην κλινική θεραπεία του πρωτονίου είναι η αβεβαιότητα στην υπολογισμένη εμβέλεια π.χ. στον υπολογισμό των ρυθμίσεων της συσκευής της θεραπείας για την θεραπεία ενός ασθενούς. Η αβεβαιότητα στην εμβέλεια μπορεί να εξαρτάται από τη γνώση της κατανομής της ενέργειας της δέσμης πρωτονίου και τις ιδιότητες των εμβλειών όλων των απορροφητικών υλικών στο μονοπάτι της δέσμης [40, 42].

### 3.2.3. Διασκεδασμός εμβέλειας και ενέργειας

Στα προηγούμενα κεφάλαια, βρήκαμε προσεγγιστικά τον ρυθμό απώλειας ενέργειας υποθέτοντας ότι η επιβράδυνση των ιόντων συμβαίνει με ένα ομαλό και συνεχή τρόπο. Στην πραγματικότητα, λάβαμε υπ' όψιν τον μέσο ρυθμό απώλειας ενέργειας και αμελήσαμε τις διακυμάνσεις στους ρυθμούς απώλειας ενέργειας των ατομικών πρωτονίων. Για πολλούς κλινικούς υπολογισμούς, αυτές οι υποθέσεις είναι έγκυρες και οδηγούν σε μια αρκετά καλή προσέγγιση πρώτης τάξης. Παρόλα αυτά, η συσσώρευση πολλών μικρών μεταβολών στην απώλεια ενέργειας, που ορίζεται ως διασκεδασμός ενέργειας ή διασκεδασμός εμβέλειας, είναι μια από τις φυσικές διεργασίες που έντονα διέπουν το σχήμα της καμπύλης Bragg του πρωτονίου. Επομένως, η κατανόηση του διασκεδασμού εμβέλειας είναι το κλειδί για την κατανόηση των χαρακτηριστικών των κατανομών της δόσης πρωτονίου.

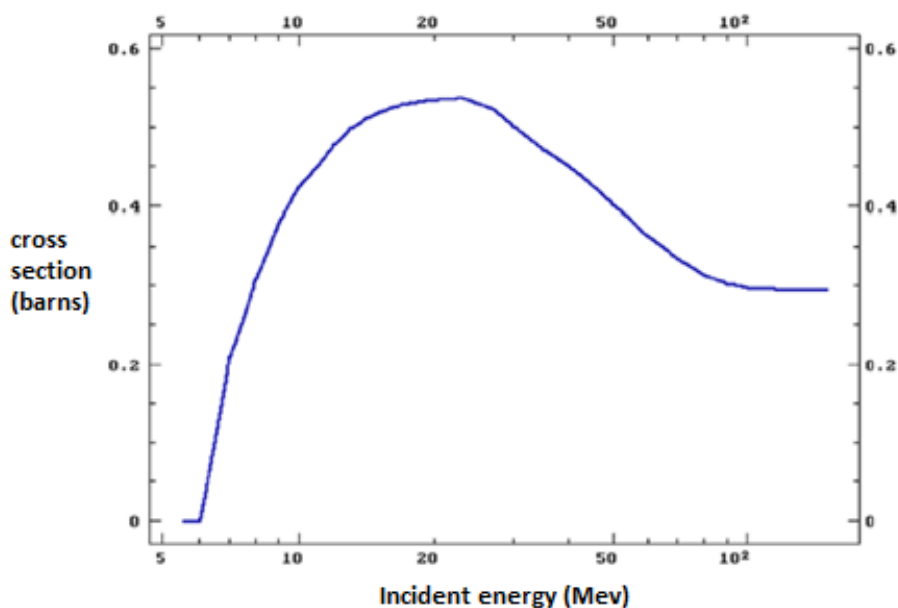
Η ανασχετική ισχύς και η εμβέλεια πρέπει να κατανοούνται σαν μέσες τιμές σε ένα σύνολο ατόμων ή μορίων, επειδή η απώλεια ενέργειας είναι ένα στατιστικό φαινόμενο. Αναμένονται, λοιπόν, διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις αυτές λέγονται διασκεδασμός και υπάρχουν διάφορα είδη. Το πιο σημαντικό είναι ο διασκεδασμός εμβέλειας ο οποίος προτείνει για στατιστικούς λόγους ότι τα σωματίδια στο ίδιο μέσο έχουν ποικίλα μήκη μονοπατιού μεταξύ των ίδιων αρχικών και τελικών ενεργειών. Ο Bohr έδειξε ότι για μεγάλα μήκη μονοπατιού η κατανομή της εμβέλειας είναι περίπου Γκαουσιανή(1915). Θεώρησε ότι ο απορροφητής είναι αρκετά παχύς ώστε να υπάρχουν πολλές μεμονωμένες συγκρούσεις, η ταχύτητα του ιόντος να μην μειώνεται αρκετά όταν διασχίζει τον απορροφητή και ο απορροφητής να είναι φτιαγμένος από αδέσμευτα ηλεκτρόνια. Για τις περισσότερες εφαρμογές της θεραπείας πρωτονίων, η θεωρία του Bohr παρέχει επαρκή ακρίβεια. Ο Landau πρότεινε ότι για μικρά μήκη μονοπατιού τα αναδυόμενα σωματίδια ακολουθούν ένα τύπο διασκεδασμού ενέργειας που καλείται τύπος Landau(1944). Αυτός ο διασκεδασμός ενέργειας σημαίνει ότι η κατανομή των απωλειών ενέργειας είναι ασυμμετρική με μια μακριά ουρά στην μεριά της απώλειας υψηλής ενέργειας. Η μέση περίπτωση δόθηκε από την κατανομή του Vavilov(1957). Η θεωρία του αποτέλεσε μια γενίκευση της θεωρίας του Landau [40,43].

### 3.2.4 Πυρηνικές αλληλεπιδράσεις

Εκτός από τους μηχανισμούς που έχουν ήδη περιγραφεί, τα πρωτόνια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον ατομικό πυρήνα μέσω μη ελαστικών πυρηνικών αντιδράσεων. Η κύρια επίδραση των πυρηνικών αντιδράσεων εντός μιας θεραπευτικής περιοχής ενός πεδίου πρωτονίου είναι η μικρή μείωση στην απορροφούμενη δόση λόγω της απομάκρυνσης των πρωταρχικών πρωτονίων, η οποία αντισταθμίζεται σε ένα μεγάλο βαθμό από την απελευθέρωση των δευτερευόντων πρωτονίων και άλλων ιόντων. Σε αυτό το κεφάλαιο, θα μιλήσουμε γι' αυτό και άλλες σημαντικές πλευρές των πυρηνικών αντιδράσεων.

Πριν μιλήσουμε για τους μηχανισμούς αντίδρασης, είναι χρήσιμο να εξετάσουμε την καμπύλη στην Εικόνα 3.2.2.1, η οποία απεικονίζει τον εναπομείναντα αριθμό των πρωτονίων έναντι του βάθους σε ένα απορροφητή καθώς μια δέσμη φτάνει σε ηρεμία. Η σταδιακή εξάντληση των πρωτονίων από την είσοδο μέχρι κοντά στο τέλος της εμβέλειας οφείλεται στην απομάκρυνση των πρωτονίων από τις πυρηνικές αντιδράσεις. Η γρήγορη κάμψη στον αριθμό των πρωτονίων κοντά στο τέλος της εμβέλειας προκαλείται από τα ιόντα που «ξεμένουν» από ενέργεια και απορροφούνται από το μέσο. Το σιγμοειδές σχήμα της περιφερικής πτώσης προκαλείται από το διασκεδασμό της εμβέλειας ή από στοχαστικές διακυμάνσεις στην απώλεια ενέργειας των μεμονωμένων πρωτονίων.

Για να εισαχθούν τα πρωτόνια στον πυρήνα, πρέπει να έχουν αρκετή ενέργεια για να ξεπεράσουν το φράγμα Coulomb του πυρήνα, το οποίο εξαρτάται από τον ατομικό αριθμό του. Η ολική μη ελαστική ενεργός διατομή για πυρηνικές αντιδράσεις που έχουν προκληθεί από πρωτόνια έχει ένα κατώφλι, της τάξης των 8MeV στον ατομικό πυρήνα των βιολογικά σχετικών στοιχείων, το οποίο ανεβαίνει γρήγορα σε ένα μέγιστο των περίπου 20 MeV και τότε ασυμπτωτικά μειώνεται περίπου στο μισό της μέγιστης τιμής που είναι περίπου 100MeV(Εικόνα 3.2.4.1).



Εικόνα 3.2.4.1 : Η ολική ενεργός διατομή της μη ελαστικής πυρηνικής αντίδρασης που έχει προκληθεί από πρωτόνια στο οξυγόνο έναντι της ενέργειας πρωτονίου, δείχνει ένα κατώφλι αντίστοιχο με το φράγμα Coulomb στα περίπου 6 MeV [40]

Αρκετές πυρηνικές αντιδράσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την κλινική θεραπεία πρωτονίου και την έρευνα της θεραπείας πρωτονίου. Σε μία δέσμη πρωτονίου για θεραπεία, οι αντιδράσεις που προκαλούνται από τα πρωτόνια μπορούν να παράγουν ενεργητικά πρωτόνια, δευτέρια, τρίτια,  $^3\text{He}$ ,  $^4\text{He}$  και άλλα ιόντα. Τα δευτερεύοντα πρωτόνια περιλαμβάνουν 10% της απορροφούμενης δόσης σε μια υψηλής ενέργειας θεραπεία πρωτονίου και έχουν μια μικρή αλλά όχι αμελητέα επίδραση στην χωρική κατανομή της δόσης στον ασθενή. Τα δευτέρια και τα βαρύτερα ιόντα είναι παρόντα σε πολύ μικρότερες αναλογίες, καθώς συνολικά περιλαμβάνουν περίπου το 1% ή



λιγότερο της θεραπευτικής απορροφούμενης δόσης. Η ενέργεια και η εμβέλεια τους είναι πολύ μικρά και εναποθέτουν την κινητική τους ενέργεια τοπικά π.χ. πολύ κοντά στο σημείο της δημιουργίας.

Σχετικά υψηλής ενέργειας δέσμες πρωτονίων προσπίπτουν σε ορισμένο εξοπλισμό παραγωγής και διανομής δέσμης και σε μερικούς ασθενείς. Αυτές οι δέσμες πρωτονίων παράγουν νετρόνια τα οποία δημιουργούν σημαντικούς πιθανούς κινδύνους. Μεγάλη φροντίδα πρέπει να δοθεί για να περιοριστεί η έκθεση του προσωπικού στα νετρόνια. Κάποια ηλεκτρονικά συστήματα πρέπει επίσης να σκληρύνουν, να θωρακιστούν ή να τοποθετηθούν έτσι ώστε η ακτινοβολία νετρονίου να μην προκαλέσει βλάβες ή μόνιμη ζημιά στα συστατικά/εξαρτήματα των ημιαγωγών. Προσοχή επίσης πρέπει να δοθεί στην νετρονική ενεργοποίηση των συστατικών της δέσμης, του αέρα, των υπόγειων υδάτων και άλλων υλικών.

Τα νετρόνια παράγονται σε άφθονες ποσότητες. Συγκεκριμένα οι κατανομές των ενεργειών τους εξαρτώνται ισχυρά από την ενέργεια και την κατεύθυνση της δέσμης πρωτονίου, είναι εξαιρετικά διεισδυτικά και η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) τους είναι περίπου 20 φορές υψηλότερη από αυτή της ακτινοβολία πρωτονίου. Επομένως πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο των ραδιενεργών παρενεργιών.

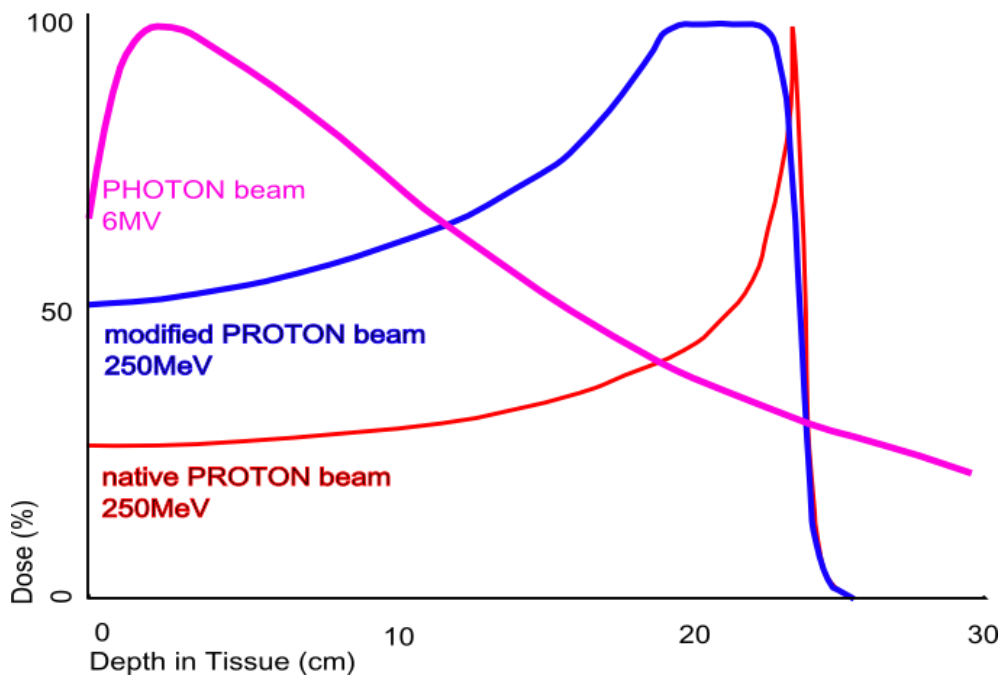
Οι πυρηνικές αντιδράσεις μέσα στον ασθενή μπορεί να παρέχουν μια μη επεμβατική προσέγγιση για τη μέτρηση μιας ποικιλίας ιδιοτήτων της δέσμης και του ασθενούς, όπως η εμβέλεια της δέσμης πρωτονίου, η στοιχειακή σύνθεση των ιστών. Η βασική προσέγγιση είναι να ανιχνευθούν  $\gamma$  ακτίνες από πυρηνικές αντιδράσεις που έχουν προκληθεί από πρωτόνια, όπως οι αντιδράσεις σύλληψης νετρονίου, που ορίζονται ως (n, $\gamma$ ). Προσεγγίσεις εντοπισμού φωτονίων από εξαΰλωση ποζιτρονίου, ταχείς  $\gamma$  και καθυστερημένες  $\gamma$  είναι υπό ανάπτυξη. Οι προσεγγίσεις εντοπισμού  $\gamma$  ακτίνας περιλαμβάνουν κάμερα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου, κάμερα Compton, 1D συστοιχίες ανιχνευτή και συστήματα καταμέτρησης φωτονίων. Αυτές οι τεχνικές βρίσκονται σε διάφορα στάδια έρευνας και ανάπτυξης. Καμία δεν χρησιμοποιείται όμως συνήθως στην κλινική πρακτική. Εξακολουθούν να υπάρχουν πολλές προκλήσεις για να ξεπεραστούν, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και βαθμονόμησης οργάνου [40,44].

### **3.2.5 Η Bragg κορυφή και το η γραμμική μεταφορά ενέργειας**

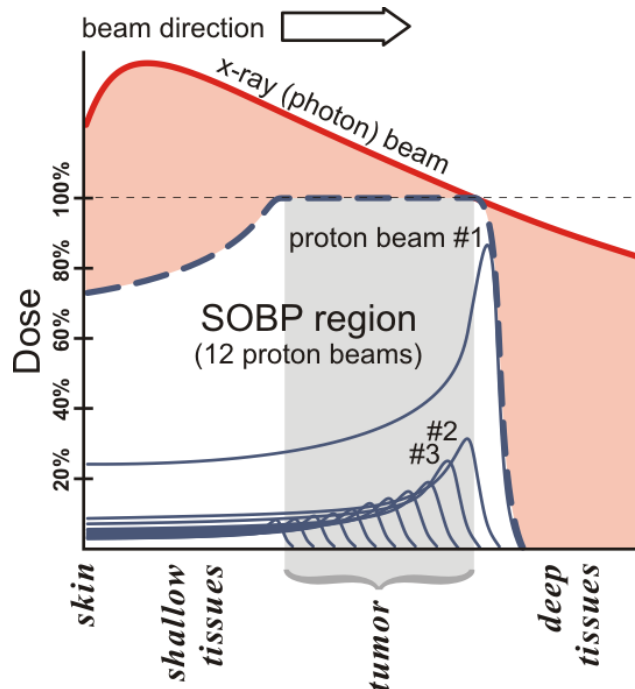
Η Bragg κορυφή είναι μια έντονη κορυφή στην καμπύλη Bragg όπου είναι σχεδιασμένη η απώλεια ενέργειας της ιοντίζουσας ακτινοβολίας κατά την διαδρομή της μέσα στην ύλη. Για τα πρωτόνια, τα  $\alpha$ -σωματίδια και τα άλλα ιόντα, η κορυφή εμφανίζεται αμέσως πριν τα σωματίδια φτάσουν σε ηρεμία. Όταν ένα γρήγορο φορτισμένο σωματίδιο κινείται μέσα στην ύλη, ιονίζει τα άτομα της ύλης και εναποθέτει μια δόση κατά μήκος του μονοπατιού του. Η κορυφή εμφανίζεται επειδή η ενεργός διατομή αλληλεπίδρασης αυξάνεται καθώς η ενέργεια του φορτισμένου σωματιδίου

μειώνεται. Η απώλεια ενέργειας από τα φορτισμένα σωματίδια είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της ταχύτητας τους, το οποίο εξηγεί γιατί η κορυφή εμφανίζεται λίγο πριν το σωματίδιο σταματήσει.

Στην εικόνα 3.2.5.1 βλέπουμε την στενή κορυφή της καμπύλης της κλασσικής δέσμης πρωτονίων η οποία είναι παραγμένη από ένα σωματιδιακό επιταχυντή των 250 MeV. Επίσης στην εικόνα βλέπουμε την απορρόφηση της δέσμης των φωτονίων (X rays), η οποία είναι εντελώς διαφορετική (η καμπύλη είναι κυρίως εκθετική). Το φαινόμενο αυτό εκμεταλλεύονται στην σωματιδιακή θεραπεία του καρκίνου, για να συγκεντρώσουν την επίδραση των δεσμών ελαφρών ιόντων στον όγκο προς θεραπεία, ενώ ελαχιστοποιούν την επίδραση στον περιφερικό υγιή ιστό. Η μπλε καμπύλη στην εικόνα («τροποποιημένη δέσμη πρωτονίων») μας δείχνει πως το πλάτος της πρωταρχικής μονοενεργητικής δέσμης πρωτονίων με την οξεία κορυφή αυξάνεται, αυξάνοντας την εμβέλεια των ενεργειών, έτσι ώστε ένας μεγαλύτερος όγκος όγκου να μπορεί να θεραπευθεί. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ποικίλους εξασθενητές πυκνότητας [45,46].



Εικόνα 3.2.5.1 : Καμπύλη δόσης συναρτήσει του βάθους του ιστού για δέσμη φωτονίων, κλασσική δέσμη πρωτονίων και τροποποιημένη δέσμη πρωτονίων [47]



Εικόνα 3.2.5.2 : Σε ένα τυπικό πλάνο θεραπείας για την θεραπεία πρωτονίων, η spread out bragg peak (SOBP) είναι η θεραπευτική κατανομή της ακτινοβολίας. Η SOBP είναι το άθροισμα των επιμέρους μεμονομένων Bragg κορυφών σε κλιμακούμενα βάρη. Για σύγκριση είναι σχεδιασμένο και το διάγραμμα βάθους- δόσης μιας X-ray δέσμης. Οι ροζ περιοχές αντιπροσωπεύουν τις επιπλέον δόσης της X-ray ακτινοθεραπείας οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν βλάβες και δευτερογενείς καρκίνους, ιδίως στο δέρμα [48].

Όσον αφορά το LET, αυτό είναι καλά ορισμένο για τα μονοενεργητικά ιόντα όπως τα πρωτόνια που μας απασχολούν σε αυτή την εργασία. Τα πρωτόνια προκαλούν συχνούς απ' ευθείας ιονισμούς σε μια στενή διάμετρο γύρω από μια σχετικά ευθεία διαδρομή, προσεγγίζοντας έτσι τη συνεχή επιβράδυνση. Καθώς επιβραδύνονται, η μεταβαλλόμενη ενεργός διατομή τους τροποποιεί το LET, συγκεκριμένα αυξάνοντας το στην Bragg κορυφή λίγο πριν πετύχουν την θερμική ισορροπία τους με το υλικό δηλαδή πριν το τέλος της εμβέλειας. Στην ισορροπία, το προσπίπτων σωματίδιο απαραίτητα φτάνει σε ηρεμία ή απορροφάται και στο σημείο αυτό το LET είναι απροσδιόριστο. Επίσης το πρωτόνιο και όλα τα σωματίδια υψηλού LET στοχεύουν αποδοτικά στα κύτταρα του όγκου και μειώνουν την δόση στους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ για τα φωτόνια και εν γένει τα σωματίδια χαμηλού LET αυτό δεν ισχύει.

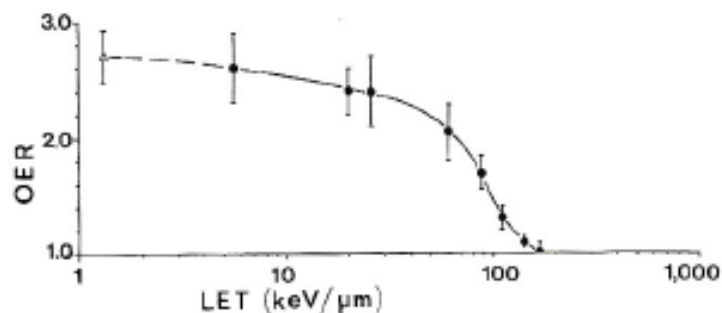
Όταν ένα φωτόνιο περνά δια μέσω της ύλης, μπορεί να απορροφηθεί σε μια μονή διαδικασία (φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton ή δίδυμη γένεση) ή συνεχίζει αμετάβλητο στο μονοπάτι του (μόνο στην περίπτωση του Compton ένα άλλο φωτόνιο χαμηλής ενέργειας προχωρά). Η απορρόφηση της  $\gamma$  ακτινοβολίας ακολουθεί ένα εκθετικό νόμο. Πολλοί χρησιμοποιούν την έννοια « $\gamma$  LET», όπου όμως αναφέρονται στο LET των δευτερευόντων ηλεκτρονίων δηλαδή κυρίως των Compton ηλεκτρονίων που παράγονται από τη  $\gamma$  ακτινοβολία. Τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια θα ιονίσουν πολύ περισσότερα άτομα από το πρωταρχικό φωτόνιο. Αυτό το LET έχει πολύ μικρή σχέση με το ρυθμό εξασθένησης της δέσμης. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και μια μονοενεργητική  $\gamma$  δέσμη θα παράγει ένα φάσμα ηλεκτρονίων και κάθε δευτερεύον

ηλεκτρόνιο θα έχει ένα μεταβλητό LET καθώς επιβραδύνεται.

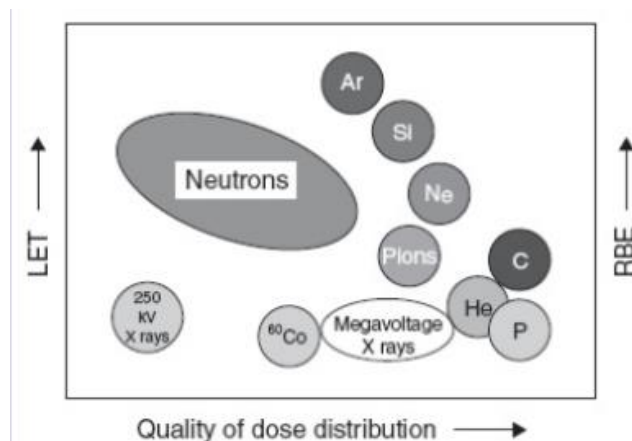
Κάποια βιολογικά δεδομένα που θα μας βοήθησαν στα συμπεράσματα μας είναι τα εξής. Το LET αυξάνεται με την μείωση της ενέργειας του σωματιδίου όπως βλέπουμε στην εικόνα 3.2.5.3 και οδηγεί σε αύξηση της βιολογικής αποδοτικότητας του. Υπενθυμίζουμε ότι όσο αυξάνεται το LET της ακτινοβολίας, αυξάνεται ο αριθμός των βλαβών και η ακτινοβολία παράγει περισσότερο κυτταρικό θάνατο ανά Gray (πιο πυκνοί ιονισμοί). Άρα υψηλού LET ακτινοβολίες έχουν μικρότερο κλάσμα επιβίωσης από ακτινοβολίες με χαμηλό. Επομένως προφανώς και τα πρωτόνια είναι πιο αποτελεσματικά στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα φωτόνια. Επίσης, όσο το LET αυξάνεται το OER μειώνεται όπως βλέπουμε και στην εικόνα 3.2.5.4. Τέλος το LET ενός φορτισμένου σωματιδίου είναι ανάλογο του τετραγώνου του φορτίου του σωματιδίου διαιρεμένο από το τετράγωνο της ταχύτητας τους ( $LET \propto Q^2 / V^2$ ) [48,49].

Radiation	Linear Energy Transfer, keV/μm	
Cobalt-60 $\gamma$ -rays		0.2
250-kV x-rays		2.0
10-MeV protons		4.7
150-MeV proton		0.5
	Track Avg.	Energy Avg.
14-MeV neutrons	12	100
2.5-MeV $\alpha$ -particles		166
2-GeV Fe ions (space radiation)		1,000

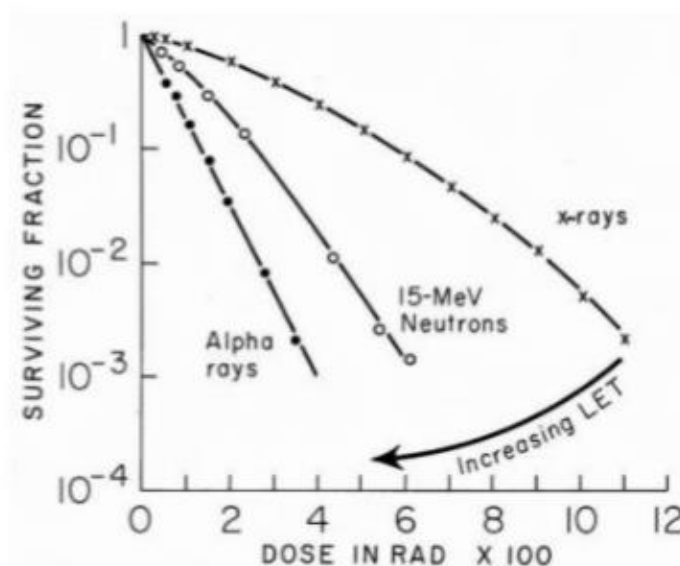
Εικόνα 3.2.5.3 : Τοπικές τιμές LET [49]



Εικόνα 3.2.5.4 : Το OER συναρτήσει του LET [11]



Εικόνα 3.2.5.5 : Το LET και το RBE διαφόρων σωματιδίων συναρτήσει της κατανομής της δόσης [49]



Εικόνα 3.2.5.6 : Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (το κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης της ακτινοβολίας) για σωματίδια διαφορετικού LET [50]

### 3.3 Καθορισμός της θεραπευτικής απορροφούμενης δόσης

Με τον όρο δοσιμετρία αναφοράς, εννοούμε τον προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης με ένα τρόπο που να επιτρέπει να σχετίζεται άμεσα ή να αναφέρεται σε ένα ακριβές και ενιαίο πρότυπο απορροφούμενης δόσης. Η κλινική δοσιμετρία αναφοράς περιλαμβάνει τη μέτρηση της απορροφούμενης δόσης σε μια κλινική, η οποία σχετίζεται με την απορροφούμενη δόση σε ένα εργαστήριο πρωτογενών ή δευτερογενών προτύπων. Αυτή η προσέγγιση εξασφαλίζει ότι η κλινική δοσιμετρία αναφοράς είναι ακριβής και ομοιόμορφη σε όλα τα συμμετέχοντα ιδρύματα. Τυπικά, η κλινική δοσιμετρία αναφοράς καθορίζεται πρώτα από τη βαθμονόμηση ενός κλινικού δοσιμέτρου σ' ένα εργαστήριο προτύπων και ύστερα από τη "μεταφορά" της βαθμονόμησης στις δέσμες της κλινικής θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσουμε τα συστηματικά σφάλματα που εισήχθησαν από αυτή τη διαδικασία μεταφοράς, και οι δύο

ακτινοβολήσεις γίνονται με το ίδιο δοσίμετρο και κάτω από τις ίδιες (ή πολύ παρόμοιες) «συνθήκες αναφοράς». Ως εκ τούτου, οι συνθήκες αναφοράς πρέπει να είναι αναπαραγωγίσιμες και κλινικά σχετικές. Παρόλα αυτά, τα εθνικά ή τα διεθνή εργαστήρια βαθμονόμησης δεν έχουν παράγει ακόμα δέσμες πρωτονίου βαθμονόμησης που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τη θεραπεία πρωτονίου (προφανώς λόγω απαγορευτικά υψηλού κόστους, χαμηλής ζήτησης, και περιορισμένων πόρων). Λόγω αυτού του περιορισμού, η κοινωνία της θεραπείας πρωτονίου ανέπτυξε εναλλακτικές μεθόδους για την δοσιμετρία αναφοράς του πρωτονίου.

Για πολλές δεκαετίες, τα πεδία αναφοράς για την βαθμονόμηση των δοσιμέτρων των πρωτονίων είχαν χαρακτηριστεί χρησιμοποιώντας ένα Faraday cup<sup>1</sup> για να μετρά την ροή του πρωτονίου στον αέρα. Σήμερα, τα περισσότερα ινστιτούτα θεραπείας πρωτονίου εφαρμόζουν δοσιμετρία αναφοράς πρωτονίου χρησιμοποιώντας μια τεχνική θαλάμου ιονισμού για να μετρούν την απορροφούμενη δόση στο νερό. Με την τελευταία αυτή τεχνική, ένας θάλαμος ιονισμού βαθμονομείται χρησιμοποιώντας συνθήκες αναφοράς για θεραπεία φωτονίου (π.χ.  $^{60}\text{Co}$  πεδία ακτινοβολίας που είναι ευρέως διαθέσιμα στα εργαστήρια βαθμονόμησης) και ένας παράγοντας διόρθωσης εφαρμόζεται ο οποίος διορθώνει τις διαφορές στην απόκριση του θαλάμου στο  $^{60}\text{Co}$  και στις δέσμες πρωτονίου. Όταν εφαρμόζεται σωστά, οι τεχνικές συμφωνούν με κάποιες αβεβαιότητες.

Αρκετά συμβουλευτικά όργανα έχουν δημοσιεύσει πρωτόκολλα δοσιμετρίας για την δοσιμετρία αναφοράς, όπως η Αμερικάνικη Ένωση Φυσικών Ιατρικής, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Κλινικής Δοσιμετρίας Βαρέων Σωματιδίων, η Διεθνής Επιτροπή Μονάδων και Μετρήσεων ακτινοβολίας και ο Διεθνής Οργανισμός Ατομικής Ενέργειας [40].

### 3.4 Ακτινοβολία διασποράς

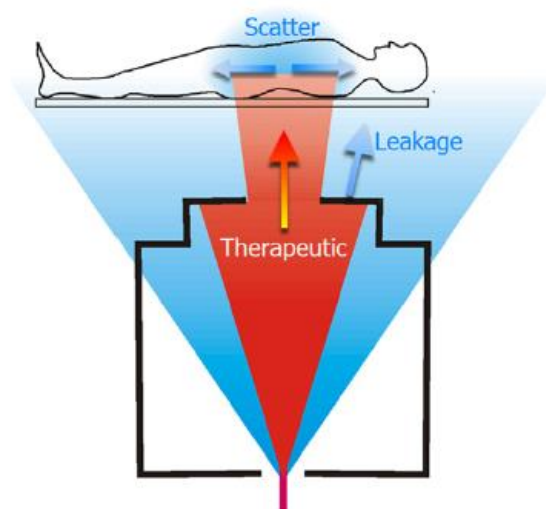
Όπως και με άλλες μορφές θεραπειών ακτινοβολήσης με εξωτερική δέσμη, οι δέσμες πρωτονίων αναπόφευκτα παράγουν ακτινοβολία διασποράς (μη-στοχευμένη ακτινοβολία), όπως νετρόνια, που προσπίπτει σε όλο το σώμα του ασθενούς. Τα νετρόνια διασποράς δημιουργούνται από πυρηνικές αντιδράσεις των πρωτονίων, κάποια από τα οποία διαρρέουν και ακτινοβολούν τον ασθενή. Οι εκθέσεις σε ακτινοβολία διασποράς δεν παρέχουν κάποιο θεραπευτικό πλεονέκτημα αλλά αυξάνουν τον προβλεπόμενο κίνδυνο ένας ασθενής να αναπτύξει ραδιενεργές παρενέργειες όπως δευτερογενή καρκίνο, αργότερα στη ζωή του. Από τα μέσα των 2000s, οι ανησυχίες για την ακτινοβολία διασποράς είχαν αυξηθεί, ιδιαίτερα όσον αφορά την καταλληλότητα των δεσμών πρωτονίου για την θεραπεία παιδιών με καρκίνο λόγω ανησυχιών σχετικά με τους κινδύνους από εκθέσεις σε νετρόνια διασποράς.

Σε μελέτη το 1998, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo, αναφέρθηκε ότι οι εκθέσεις σε νετρόνια ήταν η πρωταρχική ανησυχία ανάμεσα σε διάφορους τύπους της ακτινοβολίας διασποράς από τη θεραπεία πρωτονίων. Ολοκληρωμένες μετρήσεις στις

---

<sup>1</sup> Το Faraday cup είναι ένα κύπελλο που «πιάνει» τα φορτισμένα σωματίδια στο κενό.

δέσμες πρωτονίων θεραπείας δόθηκαν 4 χρόνια αργότερα. Οι μετρήσεις αυτές αφορούσαν το φάσμα της ενέργειας του νετρονίου και τιμές ισοδύναμης δόσης νετρονίου. Πολλές ακόμη ομάδες μέτρησαν τις εκθέσεις σε νετρόνια τα επόμενα χρόνια. Οι πρώτες μετρήσεις ήταν σημαντικές επειδή πρότειναν ότι οι εκθέσεις σε νετρόνια, ενώ είναι γενικά μικρές σε σύγκριση με τις θεραπευτικές δόσεις δεν πρέπει να αγνοούνται.



Εικόνα 3.4.1 :Σχηματικό διάγραμμα της ακτινοβολίας της δέσμης πρωτονίου στην σπονδυλική στήλη. Υπάρχουν αρκετές ξεχωριστές πηγές έκθεσης σε ακτινοβολία .Αυτές είναι τα θεραπευτικά πρωτόνια (κόκκινο), τα νετρόνια διασποράς που εκπέμπονται από τη συσκευή θεραπείας (μπλε) και τα νετρόνια που παράγονται από την θεραπευτική ακτινοβολία πρωτονίων μέσα στο σώμα. Μία μικρής διαμέτρου δέσμη πρωτονίων εισάγεται στη συσκευή θεραπείας, η οποία επεκτείνει τη δέσμη σε ένα κλινικά χρήσιμο μέγεθος και την επεκτείνει για να μην βλάψει τους υγιείς ιστούς [40].

Ένα άλλο αποτέλεσμα έρευνας μεγάλης κλινικής σημασίας είναι ότι είναι δυνατό και πράγματι εφικτό να μειώσουμε δραματικά τις εκθέσεις από νετρόνια διασποράς που διαρρέουν από τη συσκευή θεραπείας. Για παράδειγμα, το 2008 βρέθηκε ότι οι μέτριες τροποποιήσεις (προσθέτοντας θωρακίσεις κοντά στον ασθενή κ.α.) της μονάδας θεραπείας μείωσαν σημαντικά την δόση νετρονίου (κατά 66%) για ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία πρωτονίου για τον καρκίνο του προστάτη. Όμοια, το 2009 ερευνήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί προ-κατευθυντήρα με διαφορετικές γεωμετρίες και υλικά και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα βελτιστοποιημένο σχέδιο μπορεί να καταφέρει να μειώσει σημαντικά την δόση νετρονίου διασποράς.

Σε γενικές γραμμές, η γνώση της ακτινοβολίας διασποράς από τη θεραπεία πρωτονίων είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό ανολοκλήρωτη. Τα κενά στη γνώση έλαβαν ιδιαίτερη προσοχή ύστερα από ένα προειδοποιητικό άρθρο, όπου προτεινόταν ότι η χρήση εξελιγμένων ειδών ακτινοθεραπείας όπως η θεραπεία πρωτονίων μπορεί να μην αιτιολογηθεί λόγω της ελλιπούς γνώσης στις εκθέσεις σε νετρόνια διασποράς και της

πρόκλησης δευτερογενή καρκίνου. Ωστόσο από μεταγενέστερες μελέτες, μια συνεκτική εικόνα αναδεικνύεται σταδιακά. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενή καρκίνου που ακολουθεί την θεραπεία πρωτονίου είναι χαμηλότερος από αυτόν μετά την θεραπεία φωτονίου και η διαφορά του κινδύνου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανατομική περιοχή και άλλους παράγοντες του ξενιστή και της θεραπείας. Επίσης ότι ο κίνδυνος από ακτινοβολία διασποράς είναι μικρός αλλά όχι αμελητέος και οι μεγαλύτερες μειώσεις στο ρίσκο επιτυγχάνονται χρησιμοποιώντας σκεδασμένες ή σκαναρισμένες δέσμες πρωτονίων αντί για δέσμες φωτονίων. Ακόμη, η πλειοψηφία του κινδύνου του ραδιογενούς δευτερογενή καρκίνου είναι από ακτινοβολία εντός του πεδίου, όχι από ακτινοβολία εκτός πεδίου. Συνεπώς, η διαφορά στον προβλεπόμενο ολικό κίνδυνο (και από εντός πεδίου και από εκτός πεδίου ακτινοβολία) από θεραπείες με σκαναρισμένα έναντι σκεδασμένα πρωτόνια είναι μικρή και κλινικά αμελητέα.

Η έμφυτη ακρίβεια της Monte Carlo προσομοίωσης την κάνει ένα αναντικατάστατο εργαλείο για την εκτίμηση της δόσης του νετρονίου διασποράς και πράγματι αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί από πολλούς ερευνητές που μελετούσαν τα νετρόνια διασποράς που παρήχθησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρωτονίου. Χρησιμοποιώντας το MCNPX, και τα εξωτερικά νετρόνια (νετρόνια παραγμένα στη μονάδα θεραπείας) και τα εσωτερικά νετρόνια (νετρόνια παραγμένα μέσα στο σώμα του ασθενή) μπορούν να προσομοιωθούν με ακρίβεια. Ωστόσο λόγω της πολυπλοκότητας που σχετίζεται με την προσομοίωση Monte Carlo, δημιούργησαν ένα απλό αναλυτικό μοντέλο για να προβλέπει τη δόση των νετρονίων διασποράς στην θεραπεία πρωτονίου [40, 51].

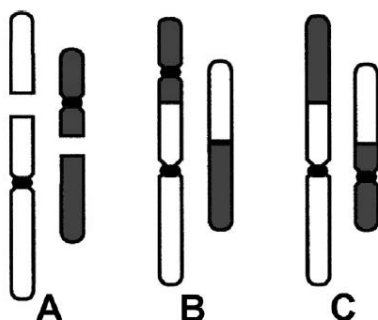
### 3.5 Γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο επιβίωσης

Η συνολική δόση ακτινοβολίας μοιράζεται σε πολλά κλάσματα-συνεδρίες (κλασματοποίηση), έτσι ώστε να έχουμε την ίδια θανάτωση καρκινικών κυττάρων δίνοντας παράλληλα την δυνατότητα στα υγιή κύτταρα να ανανήψουν και να αυξήσουν ξανά τον αριθμό τους. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι τα υγιή κύτταρα έχουν καλύτερους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς σε σχέση με τα καρκινικά. Χρειαζόμαστε, λοιπόν, κάποιο μοντέλο για να υπολογίσουμε τις ισοδύναμες δόσεις όταν πρόκειται για εναλλακτικά συστήματα κλασματοποίησης και είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πώς να διορθώσουμε κατάλληλα τις μη πετυχημένες ακτινοθεραπείες. Το εργαλείο που χρησιμοποιείται συνήθως για τις ποσοτικές προβλέψεις των εξαρτήσεων της δόσης ή της κλασματοποίησης είναι ο γραμμικός-τετραγωνικός φορμαλισμός (Linear-Quadratic, LQ). Ο LQ φορμαλισμός έχει γίνει το ευρέως προτιμώμενο εργαλείο επειδή έχει μια κάπως πιο βιολογική βάση. Αντίθετα, περιγραφικά εμπειρικά μοντέλα μπορεί να μην είναι αποδοτικά αν χρησιμοποιηθούν έξω από το εύρος της δόσης ή της κλασματοποίησης από τα οποία προήλθαν.

Είναι σαφές ότι η ακτινοθεραπευτική απόκριση, και για τον έλεγχο του όγκου και για τις επιπλοκές, κυριαρχείται από τον κυτταρικό θάνατο και το LQ είναι ένα μηχανιστικό μοντέλο κυτταρικού θανάτου. Κάτω από την εφαρμογή του LQ στα

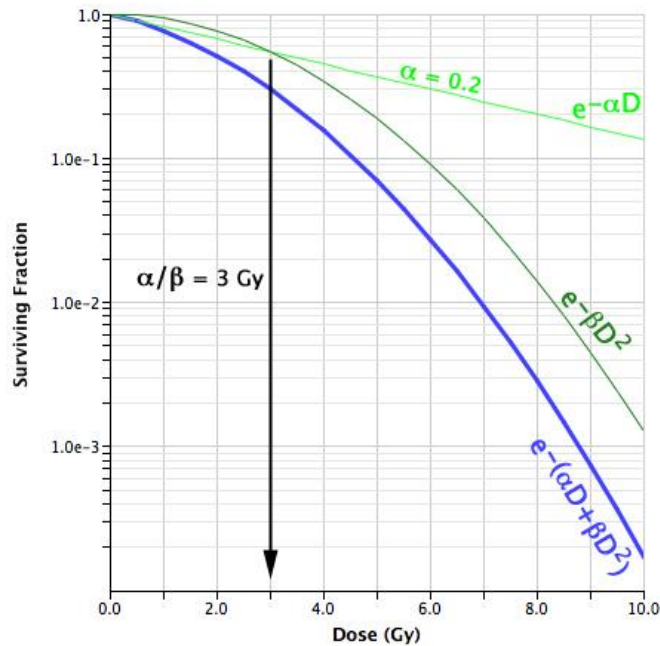


φαινόμενα επιμήκυνσης της θεραπείας (μέσω πολλών συνεδριών) και κλασματοποίησης (χρόνος μεταξύ δύο κλασμάτων) υποβόσκει η ανά ζεύγος λάθος διόρθωση των πρωτογενών βλαβών όπως των διπλόκλωνων θραύσεων(DSB) ή της βλάβης βάσης. Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 3.5.1, ο κυτταρικός θάνατος εμφανίζεται μέσω των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η παράταση του χρόνου έκθεσης πιθανόν επιτρέπει στη πρώτη DSB να διορθωθεί πριν η δεύτερη παραχθεί και η LQ προσέγγιση ποσοτικοποιεί αυτό το φαινόμενο [52].



Εικόνα 3.5.1 : Παραδείγματα λανθασμένης δυαδικής διόρθωσης. Το A δείχνει 2 χρωμοσώματα, όπου το καθένα έχει 1 DSB. Τα κεντρομερίδια φαίνονται σαν μαύρες στενώσεις. Όπως φαίνεται στο B, η δυαδική λάθος επιδιόρθωση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μια δικεντρική ανωμαλία του χρωμοσώματος. Περίπου στα μισά γεγονότα δυαδικής λάθος επιδιόρθωσης, οι 2 DSB που φαίνονται στο A οδηγούν σε μια μετατόπιση, που φαίνεται στο C [52].

Το LQ μοντέλο περιγράφει τον κυτταρικό θάνατο με όρους των ακόλουθων μηχανισμών: 1) Η ακτινοβολία παράγει DNA DSBs ανάλογα με τη δόση 2) Αυτές οι DSB μπορούν να επιδιορθωθούν, με τη σταθερά ρυθμού πρώτης τάξης  $\lambda (= \ln 2 / T_{1/2})$ , όπου  $T_{1/2}$  είναι ο μισός χρόνος επιδιόρθωσης) 3) Σε ανταγωνισμό με την DSB επιδιόρθωση, η δυαδική λάθος επιδιόρθωση των ζευγαριών των DSBs που παρήχθησαν από διαφορετικές διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να παράγουν θανατηφόρες βλάβες. Οι δύο ανεξάρτητες διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να συμβούν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης, επιτρέποντας στην επιδιόρθωση της πρώτης DSB να γίνει πριν να υποβληθεί σε λάθος επιδιόρθωση ζεύγους με τη δεύτερη: είναι το φαινόμενο το οποίο είναι η καρδιά της εξάρτησης της επιμήκυνσης του χρόνου της θεραπείας (μέσω πολλών συνεδριών) και της κλασματοποίησης στον LQ φορμαλισμό 4) Επιπλέον, οι μεμονωμένες διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να παράγουν θανατηφόρες βλάβες. Τυπικά οι καμπύλες επιβίωσης εμφανίζουν συνεχή κάμψη με κλίση η οποία γίνεται περισσότερο απότομη με την αύξηση της δόσης.



Εικόνα 3.5.2 : Το κλάσμα επιβίωσης συναρτήσει της δόσης [53]

Μαθηματικά μια καμπύλη σε συνεχή κάμψη περιγράφεται από τον LQ φορμαλισμό σαν γραμμική τετραγωνική εξίσωση της μορφής:

$$S = \exp[-(\alpha d + \beta D^2)] \quad (3.6)$$

, όπου  $S$  είναι το κλάσμα που επιβιώνει (surviving fraction),  $d$  είναι η δεδομένη μονή δόση και  $a$  και  $b$  είναι οι χαρακτηριστικές παράμετροι του κυττάρου. Ο λόγος  $a/b$  ελέγχει το σχήμα της καμπύλης επιβίωσης. Όταν το  $a/b$  είναι μεγάλο τότε επικρατεί το γραμμικό στοιχείο και η καμπύλη είναι σχετικά ευθεία, όταν το  $a/b$  είναι μικρό τότε επικρατεί το τετραγωνικό στοιχείο και η καμπύλη έχει μικρότερη καμπυλότητα. Οι καμπύλες επιβίωσης σχεδιάζονται σε λογαριθμική κλίμακα για δύο λόγους: 1. Εφόσον η θανάτωση των κυττάρων είναι τυχαία, τότε η επιβίωση θα είναι μια εκθετική σχέση της δόσης και αυτό θα είναι μια ευθεία γραμμή σε ένα ημιλογαριθμικό χαρτί 2. Η λογαριθμική κλίμακα μας επιτρέπει να δούμε και να συγκρίνουμε γεγονότα σε πολύ χαμηλές επιβιώσεις.

Έχει υποστηριχθεί ότι το LQ είναι ένα αξιόπιστο μηχανιστικά αληθοφανές μοντέλο για το σχεδιασμό πρωτοκόλλων της δόσης ανά κλάσμα για δόσεις που κυμαίνονται από 2 έως 10 Gy. Πάνω από 10 Gy, το μοντέλο θα περίμενε κανείς να γίνει σταδιακά λιγότερο ακριβές αλλά με βάση τα στοιχεία ζώων εξακολουθεί να είναι αποδεκτό για την σχεδίαση κλινικών δοκιμών βασισμένων σε δόσεις ανά κλάσμα των 15 μέχρι 18 Gy.

Περίληπτικά, το LQ έχει τις ακόλουθες χρήσιμες ιδιότητες για την πρόβλεψη των ισοδύναμων δόσεων: 1. Είναι ένα μηχανιστικό, βιολογικά βασισμένο μοντέλο. 2. Έχει αρκετά λίγες παραμέτρους για να είναι πρακτικό. 3. Τα περισσότερα άλλα μηχανιστικά μοντέλα κυτταρικού θανάτου προβλέπουν τις ίδιες εξαρτήσεις κλασματοποίησης όπως το LQ. 4. Έχει καλά τεκμηριωμένες ιδιότητες πρόβλεψης για φαινόμενα κλασματοποίησης

ή ρυθμού δόσης στο εργαστήριο. 5. Είναι αρκετά καλά επικυρωμένο, πειραματικά και θεωρητικά, μέχρι περίπου τα 10 Gy/κλάσμα και θα δίνει λογικές τιμές για χρήση μέχρι περίπου τα 18 Gy ανά κλάσμα. 6. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία ένδειξη προβλημάτων, όταν το LQ έχει εφαρμοσθεί στην κλινική. Τέλος, είναι μεγάλο λάθος να θεωρούμε ότι επειδή έχουν γίνει παρατεταμένοι και ακριβείς μαθηματικοί υπολογισμοί, η εφαρμογή του αποτελέσματος σε κάποιο γεγονός της φύσης είναι απολύτως ακριβής. Είναι απαραίτητο να προσθέτουμε στα αποτελέσματα της ακτινοβιολογικής μοντελοποίησης κλινική κρίση [3,13,52].

### 3.6 Η σχετική βιολογική αποδοτικότητα

Στην ακτινοθεραπεία είναι υψίστης σημασίας η ακριβής δοσιμετρία και σε πολλές περιπτώσεις η ακριβής αξιολόγηση της βιολογικής αποτελεσματικότητας ενός είδους ακτινοβολίας σε σχέση με ένα άλλο για την ασφαλή και αποδοτική μετάδοση της ακτινοβολίας και για την ακριβή πρόβλεψη των βιολογικών συνεπειών στην έκθεση της ιοντίζοντας ακτινοβολίας. Η σχετική βιολογική αποδοτικότητα (relative biological effectiveness-RBE) μιας ακτινοβολίας είναι η απορροφούμενη δόση μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως) χαμηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (Linear Energy Transfer=LET), όπως οι  $\gamma$ - ακτίνες από το  $^{60}\text{Co}$ , οι οποίες δημιουργούν ένα βιολογικό αποτέλεσμα E διαιρεμένο με την απορροφούμενη δόση από μια εναλλακτική ακτινοβολία (συντά υψηλότερου LET) η οποία δημιουργεί το ίδιο αποτέλεσμα E. Το RBE για την DSB επαγωγή ( $RBE_{DSB}$ ) μπορεί να είναι χρήσιμο σε μελέτες της καρκινογένεσης από ακτινοβολία και στην βιολογική βελτιστοποίηση της αδρονικής θεραπείας για την θεραπεία του καρκίνου, λόγω του ότι η βιολογική “μεταποίηση” των DSB σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι ένας κεντρικός μηχανισμός που υποβόσκει κάτω από τον κυτταρικό αναπαραγωγικό θάνατο και τον ογκογόνο μετασχηματισμό. Σαν πρώτη προσέγγιση, οι επιδράσεις του σωματιδιακού LET και της συγκέντρωσης οξυγόνου στις παραμέτρους του γραμμικού-τετραγωνικού μοντέλου (LQ)  $\alpha$  και  $\beta$  σχετίζονται με το  $RBE_{DSB}$  από τους τύπους

$$\alpha_{ion} \cong \alpha_{\gamma} RBE_{DSB} \quad (3.7)$$

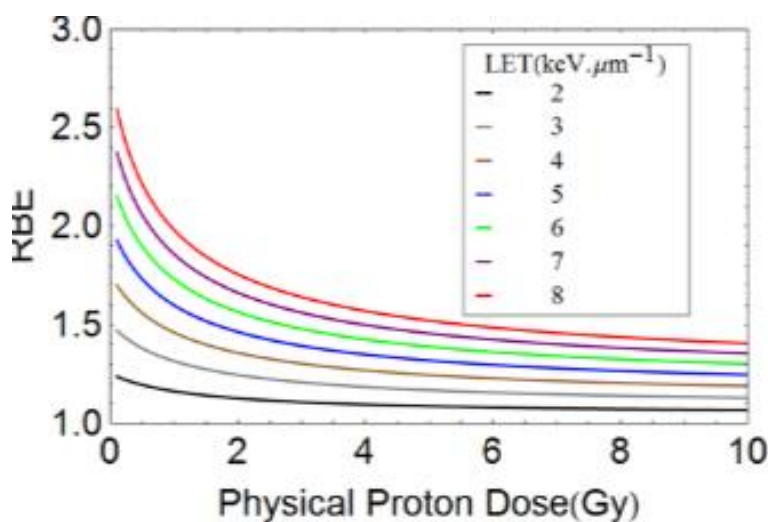
και 
$$\sqrt{\beta_{ion}} \cong RBE_{DSB} \sqrt{\beta_{\gamma}} \quad (3.8)$$

Το  $\gamma$  ορίζει την LQ παράμετρο για μια χαμηλού LET ακτινοβολία αναφοράς (π.χ.  $\gamma$ -ακτίνες για  $^{60}\text{Co}$ ) και το  $\beta$  ορίζει ένα φορτισμένο σωματίδιο ή άλλη ακτινοβολία δοκιμής που μας ενδιαφέρει.

Για τον υπολογισμό του RBE για την DSB επαγωγή σε σχέση με ακτίνες- $\gamma$  του  $^{60}\text{Co}$ , διαιρούμε τον αριθμό των DSB  $Gy^{-1} Gbp^{-1}$  για το ιόν που μας ενδιαφέρει με τον αριθμό των DSB  $Gy^{-1} Gbp^{-1}$  για κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν από  $\gamma$ -ακτίνες  $^{60}\text{Co}$  in vitro. Για σύγκριση με μετρήσεις ή προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιείται μια

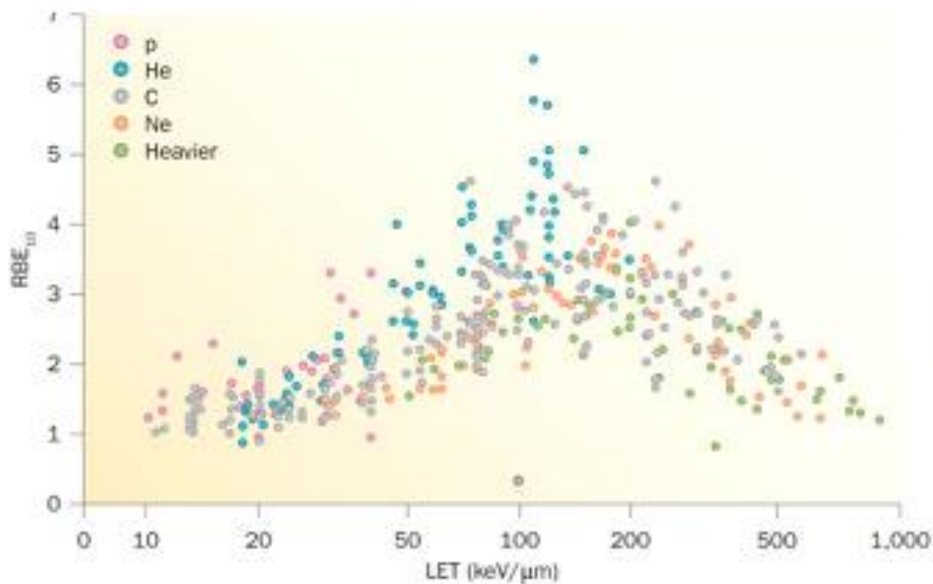
ακτινοβολία εκτός από το  $^{60}\text{Co}$  σαν ακτινοβολία αναφοράς, οι εκτιμήσεις των  $RBE_{DSB}$  σε σχέση με το  $^{60}\text{Co}$  πολλαπλασιάζονται με την απόδοση της DSB του  $^{60}\text{Co}$  και διαιρούνται με την απόδοση της DSB της επιθυμούμενης ακτινοβολίας αναφοράς [54].

Πέρα από την κορυφή Bragg, οι εκτιμήσεις του  $RBE_{DSB}$  για τα πρωτόνια συνεχίζουν να αυξάνονται με την αύξηση του βάθους μέχρι μια ορισμένη τιμή και στη συνέχεια αρχίζουν να μειώνονται. Η πτωτική τάση στο  $RBE_{DSB}$  πέρα από την κορυφή Bragg προκύπτει από 1) τις αλλαγές στους σχετικούς αριθμούς της χαμηλής και μέσης ενέργειας των πρωταρχικών δεσμών πρωτονίων με το βάθος και 2) λόγω του ότι τα έμμεσα ιονισμένα φωτόνια και νετρόνια που δημιουργήθηκαν κοντά στην (“upstream”) Bragg κορυφή ακολούθως δημιουργούν λίγα δευτερευόντα φορτισμένα σωματίδια στην περιφερική (“downstream”) Bragg κορυφή. Για μια μονοενεργητική pencil δέσμη των 163 MeV, η μέγιστη τιμή του  $RBE_{DSB}$  είναι 1.55. Για τις pencil δέσμες πρωτονίων, οι Monte Carlo προσομοιώσεις δείχνουν ένα  $RBE_{DSB}$  των περίπου 1,1 στην άκρη της Bragg κορυφής και έως 1,6 λίγα χιλιοστά πέρα από την Bragg κορυφή κάτι το οποίο αντιβαίνει με όσα υποστηρίζουν οι περισσότεροι ότι ανεξάρτητα του βάθους, το RBE για τα πρωτόνια είναι σταθερά περίπου 1,1. Το  $RBE_{DSB}$  της Bragg κορυφής αυξάνεται με την μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου και η τιμή του  $RBE_{DSB}$  αυξάνεται με τη μείωση της κινητικής ενέργειας της προσπίπτουσας δέσμης πρωτονίου (διασκεδασμού της ενέργειας και της τροχιάς) [54,55,56].



Εικόνα 3.6.1 : Το RBE συναρτῆσει της δόσης πρωτονίων για διάφορες τιμές LET [57]

Το RBE δεν είναι σταθερό αλλά εξαρτάται από το επίπεδο της βιολογικής βλάβης και επομένως από το επίπεδο της δόσης. Υπενθυμίζουμε ότι καθώς το LET αυξάνεται το RBE αυξάνεται αργά στην αρχή και μετά πιο γρήγορα όταν το LET αυξάνεται μετά τα 10 keV/μm. Φτάνει μια μέγιστη τιμή όταν το LET γίνει 100keV/μm (65 keV η ενέργεια των πρωτονίων) και μετά από αυτή την τιμή αρχίζει να πέφτει σε χαμηλότερες τιμές (λόγω του overkill φαινομένου). Επίσης το RBE μειώνεται όταν αυξάνεται η δόση της ακτινοβολίας όπως προκύπτει και από τον ορισμό του. Όσον αφορά τα πρωτόνια, η μέση ενέργεια τους γίνεται εξαιρετικά χαμηλή καθώς το βάθος γίνεται μεγαλύτερο, έτσι το LET και επομένως το RBE γίνεται εξαιρετικά υψηλό με την αύξηση του βάθους [54,55].



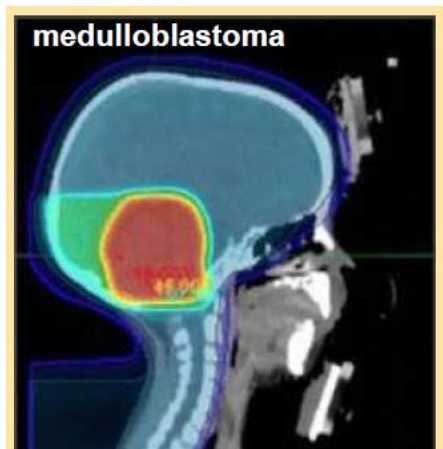
Εικόνα 3.6.2 : Το RBE συναρτήσει του LET για διάφορα σωματίδια [58]

### 3.7 Τύποι ασθενειών για θεραπεία με πρωτόνια

Στην διπλωματική αυτή μελετήσαμε την θεραπεία πρωτονίων για τις εξής ασθένειες: το μυελοβλάστωμα, το Ewing σάρκωμα και το οστεοσάρκωμα. Και οι τρεις αυτές ασθένειες συναντώνται σε μικρές ηλικίες. Αναλυτικά, θα διαβάσετε παρακάτω:

**Μυελοβλάστωμα:** Το μυελοβλάστωμα είναι ο πιο κοινός τύπος κακοήθους πρωτογενούς όγκου του εγκεφάλου (καρκίνος) που εμφανίζεται σε παιδιά. Βρίσκεται στο τμήμα του εγκεφάλου το οποίο είναι προς το πίσω και κάτω μέρος του κρανίου, στην παρεγκεφαλίδα ή στον οπίσθιο βόθρο.

Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε δύο κύρια μέρη, στο μεγαλύτερο εγκέφαλο στην κορυφή και στην μικρότερη παρεγκεφαλίδα κάτω προς τα πίσω, τα οποία χωρίζονται από μία μεμβράνη που καλείται σκληνίδιο παραγκεφαλίδας. Οι όγκοι που προέρχονται από την παρεγκεφαλίδα ή την γύρω περιοχή κάτω από το σκληνίδιο παραγκεφαλίδας, όπως το μυελοβλάστωμα, καλούνται συνεπώς υποσκληνιδιακοί [59].



Εικόνα 3.7.1 :Κατανομή της δόσης πρωτονίων σε ασθενή με μυελοβλάστωμα. Μπλε χαμηλή δόση, πράσινο μεγαλύτερη και κόκκινη ακόμη μεγαλύτερη [60]

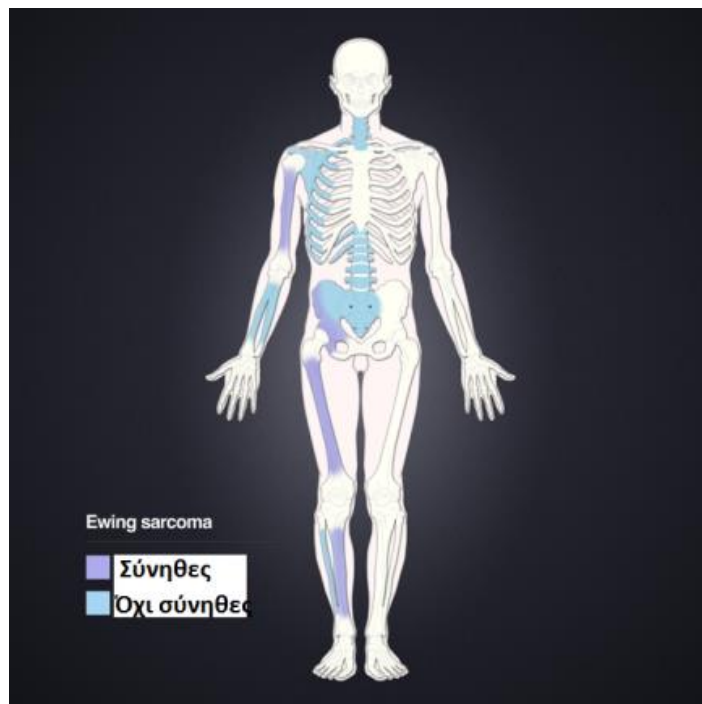
Ιστορικά τα μυελοβλαστώματα έχουν ταξινομηθεί σαν PNET (primitive neuroectodermal tumour=πρωτόγονος εξωδερματικός όγκος). Παρόλα αυτά είναι πλέον γνωστό ότι το μυελοβλάστωμα είναι διαφορετικό από τους υπερσκηνιδιακούς PNET's και δεν θεωρούνται πλέον παρόμοιες οντότητες.

Τα μυελοβλαστώματα είναι μη επεμβατικοί γρήγορα αναπτυσσόμενοι όγκοι οι οποίοι αντίθετα με τους περισσότερους όγκους, εξαπλώνονται μέσω του εγκεφαλονοτιαίου υγρού (CSF) και συχνά κάνουν μετάσταση σε διαφορετικές θέσεις κατά μήκος της επιφάνειας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.

Το αθροιστικό σχετικό ποσοστό επιβίωσης ασθενών με μυελοβλάστωμα για όλες τις ηλικιακές ομάδες ήταν 60%, 52 % και 32 % στα 5 χρόνια, 10 χρόνια και 20 χρόνια, αντίστοιχα, με τα παιδιά να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά από ότι οι ενήλικες [59].

**Σάρκωμα του Ewing:** Το σάρκωμα του Ewing είναι ένας κακοήθης, μικρός, στρογγυλός, μπλε όγκος κυττάρου. Είναι μια σπάνια ασθένεια στην οποία τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο μυελό των οστών και στον μαλακό ιστό. Οι πιο κοινές περιοχές στις οποίες παρουσιάζεται είναι η λεκάνη, το μηριαίο οστό, ο βραχίονας, τα πλευρά και η κλείδα.

Δεδομένου ότι μία κοινή γενετική θέση είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο ποσοστό του σαρκώματος και των πρωτογενών νευροεξωδερμικών όγκων του Ewing, αυτοί οι όγκοι μερικές φορές ομαδοποιούνται μαζί σε μία κατηγορία γνωστή ως η οικογένεια Ewing των όγκων. Οι ασθένειες, παρόλα αυτά, θεωρείται ότι είναι διαφορετικές: οι περιφερικοί πρωτογενείς νευροεξωδερμικοί όγκοι δεν συνδέονται γενικά με τα οστά, ενώ τα σαρκώματα του Ewing σχετίζονται περισσότερο με τα οστά. Το σάρκωμα του Ewing εμφανίζεται πιο συχνά σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, με μια αναλογία μεταξύ ανδρών/γυναικών 1.6/1.

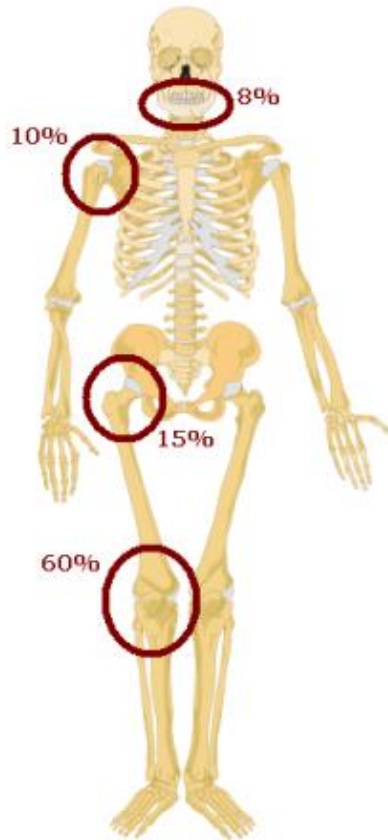


Εικόνα 3.7.2 : Κατανομή του Ewing sarcoma στο σώμα. Οι πιο συχνές θέσεις είναι τα μεγάλα μακριά οστά και η λεκάνη [61].

Παρόλο που συνήθως χαρακτηρίζεται σαν όγκος των οστών, το σάρκωμα μπορεί να έχει χαρακτηριστικά και μεσωδερματικής και εξωδερματικής προέλευσης, κάνοντας το δύσκολο να καταταχθεί.

Ο James Ewing (1866-1943) περιέγραψε για πρώτη φορά τον όγκο, διαπιστώνοντας ότι η ασθένεια ήταν χωριστή από το λέμφωμα και άλλους τύπους καρκίνου που γνωρίζανε εκείνη την εποχή [61].

**Οστεοσάρκωμα:** Το οστεοσάρκωμα είναι ένας καρκινικός όγκος στα οστά. Συγκεκριμένα, είναι ένα επιθετικό κακοήθες νεόπλασμα το οποίο προκύπτει από πρωτογενή μετασχηματισμένα κύτταρα μεσεγγυματικής προέλευσης (και επομένως ένα σάρκωμα) και το οποίο επιδεικνύει οστεοβλαστική διαφοροποίηση και παράγει κακοήθη οστεοειδή .



Εικόνα 3.7.3 : Πιθανότητες εμφάνισης οστεοσαρκώματος σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος [62]

Το οστεοσάρκωμα είναι η πιο κοινή ιστολογική μορφή του πρωτογενούς καρκίνου των οστών. Είναι πιο διαδεδομένο σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Το οστεοσάρκωμα είναι η όγδοη πιο κοινή μορφή καρκίνου της παιδικής ηλικίας [62].

Η θεραπεία πρωτονίων έχει θεραπεύσει επίσης και τα εξής: καρκίνωμα της γλώσσας, καρκίνο του προστάτη, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του στήθους, καρκίνο του κεφαλιού και του λαιμού, χονδροσάρκωμα, όγκους του εγκεφάλου, όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, όγκους του γαστρεντερικού συστήματος, μελάνωμα του ματιού, όγκους κοντά στη σπονδυλική στήλη κ.α. Εκτός όμως από τον καρκίνο η θεραπεία πρωτονίων έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για το Parkinson, την επιληψία, την εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες κ.α.

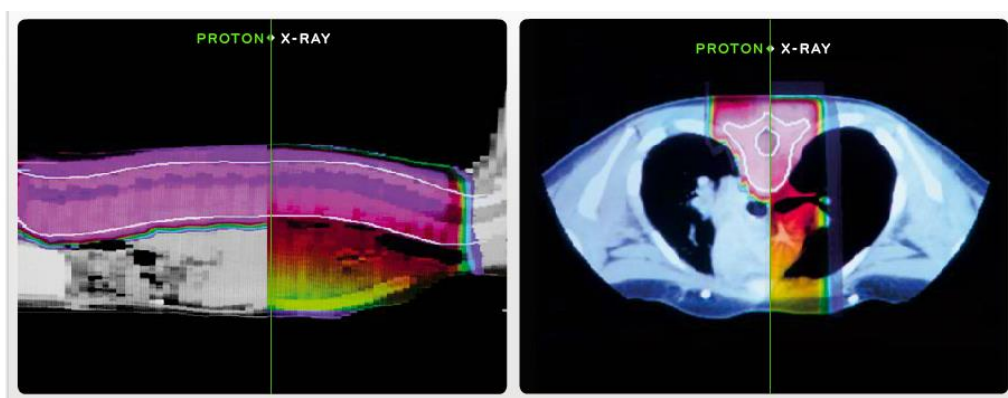
### 3.8 Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων και σύγκριση της με τη θεραπεία φωτονίων

Η βιολογική επίδραση της συμβατικής ακτινοθεραπείας με φωτόνια και της θεραπείας πρωτονίων είναι η ίδια. Η δέσμη φέρει μια ορισμένη ενέργεια και όταν περνά στον ιστό επιβραδύνεται και η ενέργεια μεταφέρεται στον ιστό. Η έκταση αυτής της



ενέργειας εξαρτάται από το βάρος και την ταχύτητα των σωματιδίων. Μια συμβατική δέσμη φωτονίων φτάνει μέχρι τα 30 MeV, ενώ μια δέσμη πρωτονίων φτάνει μια τάξη υψηλότερα, 200-230 MeV. Για διδακτικούς σκοπούς μερικές φορές χρησιμοποιείται η σύγκριση μιας μπάλας ring-pong και μιας μπάλας του golf για την κατανόηση της διαφοράς του φωτονίου και του πρωτονίου.

Κατά την διάρκεια της συμβατικής ακτινοβολίας, μια δέσμη φωτονίων μεταφέρει τη μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας στο μπροστινό μέρος του όγκου. Μετά το μπροστινό μέρος η ακτινοβολία διαπερνά τον όγκο και τους υγιείς ιστούς του ασθενή πίσω από τον όγκο. Σε αντίθεση, μια δέσμη πρωτονίων μεταφέρει μια ελάχιστη δόση ακτινοβολίας στο μπροστινό μέρος του όγκου, μία μέγιστη δόση στην περιοχή του όγκου και καθόλου δόση πίσω από τον όγκο. Συνεπώς, η θεραπεία πρωτονίων είναι ασφαλέστερη για τους υγιείς ιστούς γύρω από τον όγκο. Πιο συγκεκριμένα οι δέσμες φωτονίων καταθέτουν την δόσης τους συνεχώς καθώς διασχίζουν τον ιστό και έτσι εκτός από τον πρωταρχικό στόχο οτιδήποτε βρίσκεται στο μονοπάτι της δέσμης επίσης λαμβάνει μια μετρήσιμη ποσότητα της δόσης μείωσης. Οι δέσμες πρωτονίων, από την άλλη, καταθέτουν ένα μεγάλο μερίδιο της δόσης τους στη Bragg κορυφή σε σχετικά μικρή απόσταση κοντά από το τέλος της διαδρομής του σωματιδίου στον ιστό [63].



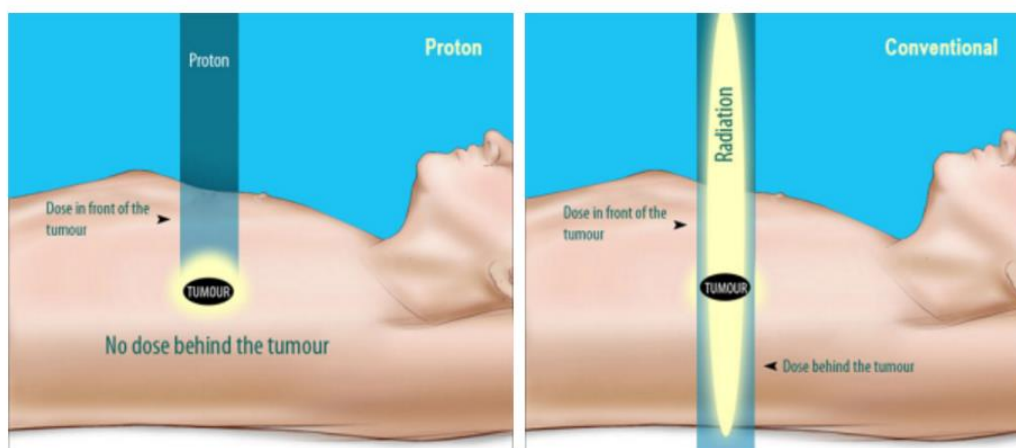
Εικόνα 3.8.1 : Κατανομή της δόσης πρωτονίων και φωτονίων στη λεκάνη ασθενούς. Ισχύουν τα ίδια με την εικόνα 3.7.1 [63]

Πέρα από την Bragg κορυφή, η θέση της οποίας καθορίζεται από την ενέργεια της δέσμης, τα πρωτόνια δεν διανέμουν σχεδόν καθόλου επιπλέον δόση εξόδου. Αυτή η ιδιότητα έχει επιτρέψει στα πρωτόνια να «χαρίζουν» τη ζωή σε κρίσιμες δομές οι οποίες βρίσκονται κοντά στον στόχο, γι 'αυτό και η θεραπεία πρωτονίων χρησιμοποιείται για όγκους στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα μάτια και στο κρανίο.

Η χρήση προηγμένων μεθόδων συμβατικής ακτινοθεραπείας όπως η διαμορφούμενη έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT), όπου ο όγκος ακτινοβολείται με δέσμες μεταβλητής έντασης ή τεχνικές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (όπως CyberKnife ή γ- knife), έχει παράσχει σημαντικές βελτιώσεις διανομής της δόσης στον όγκο και στους γύρω υγιείς ιστούς. Αυτές οι τεχνικές παρέχουν πολύ ακριβή υψηλή δόση ακτινοβολίας σε μια μικρή περιοχή στόχου, συνήθως από ένα μεγάλο αριθμό λεπτών, εστιασμένων δεσμών έντονης ιοντίζουσας ακτινοβολίας με μία μείωση στην ακτινοβολία έξω από την περιοχή του στόχου. Οι φυσικές ιδιότητες των φωτονίων παρόλα αυτά,

ακόμη και με τη χρήση αυτών των προηγμένων μεθόδων, δεν αλλάζουν και οι υγιείς ιστοί δεν είναι εντελώς προστατευμένοι από βλάβες της ακτινοβολίας. Επιπλέον, η χρήση της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας περιορίζεται σε μόνο πολύ μικρούς όγκους.

Οι δέσμες πρωτονίων επίσης μεταφέρουν ενέργεια στον υγιή ιστό μπροστά από τον όγκο αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, ανάλογα με το βάθος του όγκου κάτω από την επιφάνεια του σώματος. Το κέντρο του όγκου λαμβάνει 70-80% της ενέργειας της δέσμης. Η δέσμη γρήγορα καθυστερείται σε εκείνο το σημείο και μεταφέρει τις καταστρεπτικές τις επιδράσεις απευθείας στα κύτταρα του όγκου. Η ενεργειακή τιμή της δέσμης μειώνεται στο 0 πίσω από τον όγκο. Οι ιστοί πίσω από τον όγκο που βρίσκονται στην κατεύθυνση της κίνησης του σωματιδίου είναι σε αντίθεση με την συμβατική ακτινοθεραπεία εντελώς προστατευμένοι. Δεδομένου ότι η τρέχουσα τεχνολογία επιτρέπει την ακτινοβολήση με δέσμη πρωτονίων από πολλές κατευθύνσεις και η ακτινοβολήση μπορεί να είναι καλά διαμορφωμένη (IMPT- Intensity Modulated Proton Therapy), υπάρχει η δυνατότητα της πλήρους προστασίας των ζωτικών οργάνων κοντά στον όγκο από οποιαδήποτε βλάβη [63,64].



Εικόνα 3.8.2 : Η μεταφορά της δόσης ακτινοβολίας των πρωτονίων και των φωτονίων σε συγκεκριμένο όγκο στον πνεύμονα [63]

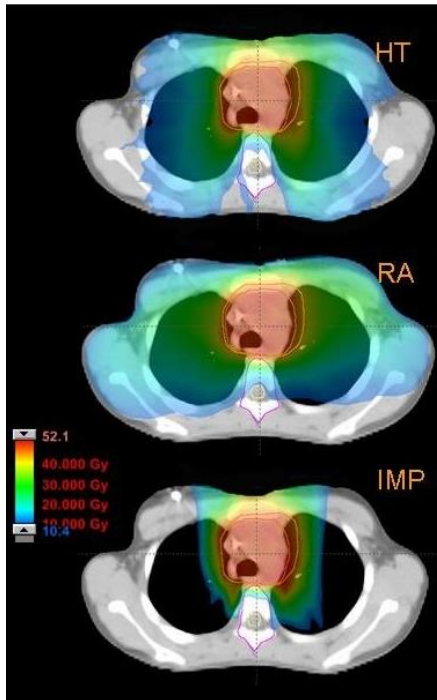
Οι δέσμες πρωτονίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία κακοηθών όγκων όπου οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι περιορισμένες και η συμβατική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με υψηλό ρίσκο δυσμενών επιπτώσεων. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα στην περίπτωση των όγκων σε παιδιά, όγκους ματιών και σε όγκους σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου. Αυτή είναι μια μοναδική ικανότητα της θεραπείας πρωτονίων. Με όλους τους άλλους όγκους η θεραπεία πρωτονίων πάντα δείχνει χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας την ακτινοθεραπεία πρωτονίων μια σαφή επιλογή θεραπείας για το μέλλον.

Συνοπτικά τα πλεονεκτήματα της θεραπείας πρωτονίων σε σύγκριση με την συμβατική ακτινοθεραπεία είναι:

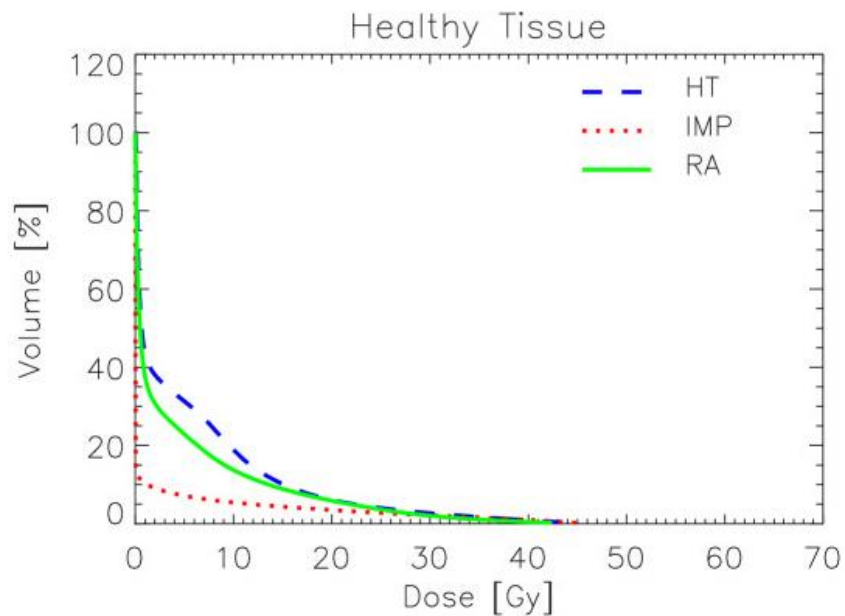
- Ελάχιστη βλάβη στους υγιείς γύρω ιστούς και η δυνατότητα θεραπείας όγκων που βρίσκονται κοντά σε σημαντικά όργανα και δομές – με σαφές όφελος στην θεραπεία των παιδιατρικών όγκων.

- Χαμηλός κίνδυνος των ανεπιθύμητων επιπλοκών κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη της θεραπείας με ακτινοβολία – και γρήγορη ανάρρωση για τους ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία.
- Ακριβής στόχευση των όγκων με μέγιστη προστασία του υγιή ιστού κατά την διάρκεια της ακτινοβολήσης - μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης δευτερογενών κακοηθών όγκων.
- Υψηλή πιθανότητα πλήρους εξάλειψης (καταστροφή) των καρκινικών κυττάρων και μεγαλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης.
- η εξοικονόμηση κόστους προκύπτει από το κόστος που θα είχε προκύψει λόγω της μετέπειτα ιατρικής και κοινωνικής φροντίδας για ανίατους ασθενείς ή ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρές δυσμενείς επιπλοκές από την συμβατική θεραπεία [63].

Στη θεωρία, τα εξαιρετικά χαρακτηριστικά βάθους-δόσης της δέσμης πρωτονίων θα πρέπει πάντα να δίνουν στα πρωτόνια ένα σαφές πλεονέκτημα έναντι των φωτονίων αν οι δέσμες φωτονίων αντικαθίστανται μία προς μία με δέσμες πρωτονίων. Παρόλα αυτά, ο περιορισμός της δόσης στην Bragg κορυφή κάνει τις κατανομές της δόσης των πρωτονίων εξαιρετικά ευαίσθητες σε αβεβαιότητες στην εμβέλεια του σωματιδίου στον ιστό, το οποίο επηρεάζει τις διαφορετικές περιοχές της θεραπείας και τις κατευθύνσεις της δέσμης. Επιπλέον, η χρήση της ίδιας διαμόρφωσης δέσμης για τις θεραπείες πρωτονίων και φωτονίων δεν είναι πρακτική. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι για κάποιες περιπτώσεις, όπως οι παιδιατρικοί καρκίνοι, η θεραπεία πρωτονίων θα μπορούσε πράγματι να αντικαταστήσει την θεραπεία φωτονίων, καθώς σαφή πλεονεκτήματα αναμένονται. Για άλλες περιοχές, υπάρχει η δυνατότητα αντικατάστασης των φωτονίων από τα πρωτόνια, αλλά αυτό εξαρτάται από τη μείωση των αβεβαιοτήτων σχεδίασης και διανομής, κατανοώντας την κλινική σημασία των βελτιωμένων κατανομών δόσεων, και χρησιμοποιώντας βελτιστοποιημένα συστήματα διανομής [64,65].



Εικόνα 3.8.3 : Κατανομή δόσης σε λεκάνη ύστερα από Tomotherapy (ένα είδος Intensity-Modulated Radiation Therapy= θεραπεία ακτινοβολίας μεταβαλλόμενης έντασης), Rapid Arc (εξελιγμένη IMRT), IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy=θεραπεία πρωτονίων μεταβαλλόμενης έντασης) .Κόκκινο χρώμα συμβολίζει δόση πάνω από 40000Gy ,κίτρινο συμβολίζει 40000Gy, το πράσινο 30000Gy, ανοιχτό γαλάζιο 20000 Gy και μπλε 10000Gy [66].



Εικόνα 3.8.4 : Ιστόγραμμα όγκου-δόσης για υγιή ιστό ασθενή ύστερα από θεραπείες HT (Helical Tomography), RA (Rapid Arc), IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy). Ο ασθενής είναι ο ίδιος με της εικόνας 3.8.3 [66].

### 3.9 Προκλήσεις και μέλλον της θεραπείας πρωτονίων

Η μελλοντική χρήση της θεραπείας πρωτονίου είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Υπάρχουν μερικές προσωρινές ενδείξεις ότι θα συνεχίσει να γίνεται πιο ευρέως διαθέσιμη σε ανεπτυγμένες χώρες, ίσως λόγω των σαφών θεωρητικών δοσιμετρικών πλεονεκτημάτων που σχετίζονται με τις κατανομές δόσεις της δέσμης πρωτονίου. Ίσως το ισχυρότερο επιχείρημα υπέρ των πρωτονίων είναι στην πραγματικότητα ένα έμμεσο αντεπιχείρημα: υπάρχουν λίγα στοιχεία της ευεργετικής επίδρασης από την άσκοπη ακτινοβόληση των υγιών ιστών (π.χ. από την δόση εξόδου των δεσμών φωτονίου). Άλλοι ισχυρισμοί υπέρ της θεραπείας πρωτονίων περιλαμβάνουν ένα εξαιρετικό ρεκόρ της αποδοτικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας. Επίσης, τα τελευταία 15 χρόνια, πολλοί ισχυρισμοί κατά της θεραπείας πρωτονίου έχουν σε μεγάλο βαθμό ή πλήρως διαψευστεί π.χ. είναι πολύ σύνθετη και πολύ δύσκολη θεραπεία για τους περισσότερους κλινικούς οργανισμούς, η αβεβαιότητα είναι πολύ μεγάλη και οι κίνδυνοι από τις δόσεις νετρονίων διασποράς είναι πολύ μεγάλες.

Παρόλα αυτά ο σκεπτικισμός και η διαμάχη παραμένουν όσον αφορά τον απόλυτο ρόλο της θεραπείας πρωτονίων στην ογκολογία ακτινοβολίας. Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, η συζήτηση φαίνεται να έχει επικεντρωθεί στην σχέση κόστους και αποδοτικότητας και κόστους και ανταγωνιστικότητας. Το κόστος και η αξία της θεραπείας πρωτονίου δεν έχει αποδειχθεί με στοιχεία από βελτιωμένες εκβάσεις των ασθενών, τα οποία υποτίθεται θα αντισταθμίσουν μερικά ή όλα από τα υψηλά κόστη των συστημάτων θεραπείας πρωτονίου. Αν η διαφορά κόστους μεταξύ των θεραπειών πρωτονίου και φωτονίου είχε ουσιαστικά μειωθεί ή εξαλειφθεί, πολλές κλινικές θα αντικαθιστούσαν τουλάχιστον κάποιες από τις μονάδες θεραπείας φωτονίου με μονάδες πρωτονίου.

Για όλους αυτούς τους λόγους, υπάρχουν πολλές επείγοντες ερωτήσεις έρευνας που έχουν σχέση με τη θεραπεία πρωτονίου. Μερικές από αυτές είναι απαριθμημένες εδώ, με έμφαση σε αυτές τις ερωτήσεις οι οποίες απαιτούν έρευνα και ανάπτυξη για να μειωθεί το κόστος, να βελτιωθεί η ποιότητα και η αποδοτικότητα της θεραπείας και να δημιουργηθούν προηγουμένως νέες δυνατότητες θεραπείας.

- 1) Μπορούν νέες τεχνικές, όπως η arc θεραπεία πρωτονίου (συνεχής χορήγηση δέσμης), να αναπτυχθούν για να βελτιώσουν την ποιότητα της θεραπείας, να μειώσουν τον χρόνο της και να αυξήσουν τον ανταγωνισμό και την αποδοτικότητα της παραβλέποντας έτσι το κόστος;
- 2) Μπορεί η ανταγωνιστικότητα ή η ικανότητα θεραπείας να αυξηθεί σημαντικά μέσω σταδιακών βελτιώσεων στις υπάρχουσες τεχνολογίες επιταχυντή π.χ. σταθερού πεδίου εναλλασσόμενης κλίσης σύγχροτρο και υπεραγωγίμοι επιταχυντές κυκλότρον ή μέσω νέων γραμμικών επιταχυντών;
- 3) Μπορούν οι υπερ-συμπαγείς χαμηλής ενέργειας επιταχυντές πρωτονίου να παρέχουν χειριζόμενες με το χέρι ή ρομποτικά χειριζόμενες πηγές ακτινοβολίας για την θεραπεία επιφανειακών όγκων ή για ενδο-εγχειρητική θεραπεία των βαθιών όγκων;
- 4) Πώς μπορούν οι αβεβαιότητες να ποσοτικοποιηθούν και να ελαχιστοποιηθούν;

- 5) Ποιες είναι οι βέλτιστες στρατηγικές για την θεραπεία των κινούμενων όγκων, ιδιαίτερα στον θώρακα και την κοιλιά;
- 6) Ποιος είναι ο ρόλος των μελλοντικών πολύτροπων θεραπειών ακτινοβολίας που περιλαμβάνουν πρωτόνια; Οι στόχοι τέτοιων πρωτοκόλλων περιλαμβάνουν μείωση της δόσης δέρματος, όξυνση των πλατών παρασκιάς και μηκών της περιφερικής πτώσης και μείωση των λαθών μετάδοσης της δόσης.
- 7) Υπάρχει ανάγκη για ένα εργαστήριο εθνικών ή διεθνών πρωταρχικών προτύπων που θα παρέχει δέσμες πρωτονίου αναφοράς για να στηρίξει ένα πρότυπο για την απορροφούμενη δόση από το νερό;

Τα τελευταία 15 χρόνια ή περίπου, μεγάλη πρόοδος έχει γίνει προς μια ολοκληρωμένη κατανόηση της φυσικής της θεραπείας των πρωτονίων. Συγκεκριμένα, σήμερα υπάρχουν αναλυτικά μοντέλα και τεχνικές προσομοίωσης που σχεδιάζουν και μοντελοποιούν τις περισσότερες σημαντικές πτυχές των συστημάτων κλινικής θεραπείας πρωτονίου που λειτουργούν σήμερα. Παρόλα αυτά, ακόμη και με τη σημερινή τελευταία λέξη της τεχνολογίας της γνώσης της θεραπείας πρωτονίου, οι απαντήσεις σε πολλές ερωτήσεις επιστημονικού ενδιαφέροντος και οικονομικής σημασίας παραμένουν προκλητικά πέρα από την ικανότητα αντίληψης των τωρινών ερευνητικών ικανοτήτων. Όπως και στο παρελθόν, οι κλινικές ανάγκες και οι οικονομικές δυνάμεις θα καθορίσουν πιθανά πολλά από τα σύνορα έρευνας στην θεραπεία πρωτονίων.

Για να εκμεταλλευτούμε πλήρως τα πλεονεκτήματα των δεσμών πρωτονίου έτσι ώστε να βελτιώσουμε την θεραπεία των ασθενών, είναι σαφές ότι απαιτείται επιπλέον έρευνα για να βελτιστοποιήσει την τωρινή γενιά των συστημάτων της θεραπείας πρωτονίου, για να γίνουν νέες ανακαλύψεις και να μετατραπούν τα επιτεύγματα σε νέα πρωτότυπα συστήματα έρευνας, για να αποκτηθεί μια πιο βαθιά και κλινικά εφαρμόσιμη κατανόηση των σχετικών πτυχών της βιολογίας της ακτινοβολίας, για να βελτιωθεί η αποδοτικότητα των κλινικών εγχειρήσεων (π.χ. η βιομηχανική και μηχανική διαδικασία) και για να παραχθούν θεωρητικά και παρατηρητικά στοιχεία για την αξιολόγηση της σχετικής αποδοτικότητας και του κόστους της θεραπείας πρωτονίου σχετικά με άλλες συγκρίσιμες θεραπείες για μια ευρεία ποικιλία ασθενειών, ανατομικών θέσεων και τελικών σημείων έκβασης.

Μεγάλο μέρος της σημαντικής έρευνας θα απαιτεί εμπειρογνώμονες και ειδικούς σε τομείς όπως η φυσική επιταχυντών, η φυσική απεικόνισης, διάφορες ειδικότητες μηχανικής, ογκολογίας, βιολογίας, βιοστατιστικής και επιδημιολογίας και επιστήμης των υπολογιστών. Πολλές βασικές και εφαρμοσμένες μελέτες έρευνας είναι καλά προσαρμοσμένες σε καθαρά ακαδημαϊκά ή κλινικά περιβάλλοντα έρευνας και ομάδες έρευνας [40, 41, 46, 48].

## 4ο Κεφάλαιο ‘ΤΟ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION’

### 4.1 Τα κίνητρα για τη δημιουργία του MCDS

Πολλές δεκαετίες της έρευνας της βιοφυσικής παρέχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο αριθμός και η χωρική διάταξη των ενεργειακών αποθεμάτων εντός και κοντά στο DNA παράγουν πολλούς τύπους ομαδοποιημένων βλαβών DNA, που περιλαμβάνουν όπως είπαμε μονόκλωνες θραύσεις (SSB), δίκλωνες (DSB) και ομαδοποιημένες βλάβες αλλοιωμένων βάσεων. Μέσα από μια διαδικασία ρήξης και επανένωσης, οι δίκλωνες θραύσεις μετατρέπονται σε μικρότερης και μεγαλύτερης κλίμακας χρωμοσωμικές ανταλλαγές με τη δυνατότητα να προκαλέσουν φαινοτυπικές αλλαγές (δηλαδή αλλαγές στα εμφανή εξωτερικά χαρακτηριστικά του ατόμου), νεοπλασία και κυτταρικό θάνατο. Άλλοι τύποι μη ομαδοποιημένων βλαβών DNA μπορεί επίσης να έχουν σημαντικές βιολογικές συνέπειες. Ως η μόνη μέθοδος που διατίθεται σήμερα για τον προσδιορισμό του αριθμού και της χωρικής διαμόρφωσης των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποίηση, οι Monte Carlo προσομοιώσεις είναι ένα δυνητικά χρήσιμο συμπλήρωμα στα πειράματα που ερευνούν την υποκείμενη βάση για τις επιδράσεις του οξυγόνου και της ποιότητας της ακτινοβολίας στον κυτταρικό θάνατο. Εκτιμήσεις των DSB αποδόσεων από τις Monte Carlo προσομοιώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με μοντέλα, όπως το Repair-Misrepair-Fixation (RMF) μοντέλο, για να καθοριστεί το RBE για τον κυτταρικό θάνατο από διαφορετικούς τύπους ακτινοβολίας. Χρειάζεται μία εμβάθυνση στην κατανόηση του RBE και των συνεπειών του οξυγόνου των κυττάρων για να αξιοποιήσουμε επαρκέστερα το βιολογικό δυναμικό των πρωτονίων και των ιόντων άνθρακα στην ακτινοθεραπεία, ειδικά καθώς τα υψηλά επίπεδα της υποξίας του όγκου πριν την θεραπεία, έχουν ενοχοποιηθεί ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αποτυχία της θεραπείας [67].

Το MCDS δημιουργήθηκε από τον κ. Rob Stewart, αναπληρωτή καθηγητή της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας στο πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον, για να προσομοιώνει με μεγάλη ταχύτητα την επαγωγή και την ομαδοποίηση των βλαβών του DNA σε κύτταρα που ακτινοβολούνται ομοιόμορφα με ηλεκτρόνια, πρωτόνια και σωματίδια-α με ενέργειες τόσο υψηλές όσο το 1 GeV. Στην τελευταία έκδοση του MCDS, οι επιτρεπόμενοι τύποι σωματιδίων έχουν επεκταθεί για να συμπεριλάβουν ιόντα μέχρι και το  $^{56}\text{Fe}$ . Το επιτρεπόμενο εύρος των σωματιδιακών ενεργειών έχει επεκταθεί. Τρεις τύποι ομαδοποιημένων βλαβών λαμβάνονται υπ όψιν, η βλάβη βάσης, το σπάσιμο μίας μόνο αλυσίδας του DNA (SSB) και το σπάσιμο και των δύο αλυσίδων του DNA (DSB), με ενέργειες ενεργοποίησης  $E_{BD} > 10$  eV,  $E_{SSB} > 17,5$  eV [68],  $E_{DSB} > 67,5$  eV [69], αντίστοιχα. Δηλαδή όποιο γεγονός εντοπίζεται με εναπόθεση ενέργειας μεγαλύτερη από 10 eV, θεωρείται ικανό να δημιουργήσει βλάβη βάσης και αντίστοιχα για SSB και DSB. Οι αποδόσεις της ομαδοποίησης για τα φωτόνια και άλλα ουδέτερα σωματίδια μπορούν να υπολογιστούν για την κατανομή των δευτερευόντων φορτισμένων σωματιδίων που παράγονται σε κύτταρο μονής στρώσης ή άλλες γεωμετρίες. Παρόλο που δεν

απαιτούνται για την προσομοίωση της επαγωγής βλάβης, το MCDS αναφέρει πληροφορίες όπως η ανασχετική ισχύς του φορτισμένου σωματιδίου στο νερό, η εμπέλεια, η απορροφούμενη δόση ανά μονάδα ροής, η ενέργεια που μεταδίδεται ανά γεγονός της ακτινοβολίας και η γραμμική ενέργεια [67].

## 4.2 Το αρχείο εισόδου

Τα δεδομένα του αρχείου εισόδου είναι τα παρακάτω.

CELL: DNA={R8} NDIA={R8} CDIA={R8} WEM={R8}  
SIMCON: seed={I} nocs={I}  
RADX: FN={C240} PAR={C5} KE={R8} MeV/A={R8} AD={R8}  
EVO2: pO2={R8} mmHg={R8} m0={R8} k={R8} q={R8} r={R8}  
MCDS: fbl={r8}  
DMSO: CONC={R8} FNSD={R8} CHMX={R8}

R8: διπλής ακρίβειας πραγματικός αριθμός

I: ακέραιος

C240: αλφαριθμητικό <= 240 χαρακτήρες σε μήκος

C5: αλφαριθμητικό

Παρακάτω θα κάνουμε μια αναλυτική περιγραφή των παραμέτρων του αρχείου εισόδου.

**CELL:** Χαρακτηριστικά και παράμετροι του κυττάρου

**DNA** = το DNA του πυρήνα του κυττάρου (σε Gbp: Giga base pairs)

**NDIA** = η διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου (σε um) – χρησιμοποιείται για να υπολογίσει τις μικροδοσιμετρικές ποσότητες

**CDIA** = η διάμετρος του κυττάρου (σε um) – πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση από την NDIA (default CDIA=NDIA)

**WEM** = απόσταση σωματιδίου αντίστοιχη με νερού που πρέπει να ταξιδέψει για την επιφάνεια του κυττάρου ( $mg/cm^2$ )

**SIMCON:** "simulation control"(έλεγχος προσομοίωσης) παράμετροι

**seed** = seed για γεννήτρια τυχαίων αριθμών (default = 987654321)

**nocs** = αριθμός των MC προσομοιώσεων

**RADX:** "radiation exposure"(έκθεση ακτινοβολίας) παράμετροι

**FN** = {όνομα ενός δευτερεύοντος αρχείου εισόδου που προσδιορίζει ένα πολυενεργητικό και/ή mixed τομέα ακτινοβολίας}



**PAR** = τύπος σωματιδίου (π.χ., e, p, 1H, 2H, 4He, 12C, 56Fe, ...)

**KE** = κινητική ενέργεια του σωματιδίου (MeV)

**MeV/A** = κινητική ενέργεια που προσδιορίζεται σαν MeV ανά νουκλεόνιο (συχνά χρησιμοποιείται για μαζικά ιόντα)

**AD** = απορροφούμενη δόση (Gy)

**EVO2**: Περιβαλλοντική συγκέντρωση O<sub>2</sub> ("oxygen effect")

**pO<sub>2</sub>** = % συγκέντρωση οξυγόνου (0 to 100%)

**mmHg** = εναλλακτική μέθοδος να καθορίσουμε τη συγκέντρωση του οξυγόνου (760 mmHg= 100%)

**m0** = στο περίπου η μέγιστη OER για SSB επαγωγή (m0\*m0 = στο περίπου μέγιστη OER για DSB επαγωγή)

**k** = συγκέντρωση στην οποία το μισό του μέγιστου του OER προκύπτει

**q** = 1<sup>η</sup> παράμετρος που σχετίζεται με την ad hoc διόρθωση της ποιότητας της ακτινοβολίας

**r** = 1<sup>η</sup> παράμετρος που σχετίζεται με την ad hoc διόρθωση της ποιότητας της ακτινοβολίας

**EMSO**: Παράμετροι που σχετίζονται με την προσομοίωση των συνεπειών του DMSO

**CONC** = DMSO συγκέντρωση (mol dm<sup>-3</sup>)

**FNSD** = τμήμα της μη-αδρανοποιημένης DNA βλάβης

**CHMX** = συγκέντρωση σε μισό επίπεδο (mol dm<sup>-3</sup>)

Το **διμεθυλοσουλφοξείδιο** (dimethylsulfoxide, DMSO) είναι η απλούστερη οργανοσουλφινυλική ένωση. Το DMSO μπορεί να διεισδύσει σε περιοχές του σώματος που δεν είναι δυνατόν με κανένα άλλο μέσον χωρίς να προκαλέσει βλάβες. Κινείται τόσο γρήγορα μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες που έχει επονομασθεί «ο άλλος εαυτός του νερού». Μέσα στο κύτταρο το DMSO αλλάζει την δομή των μορίων του νερού και το πιο σημαντικό είναι ότι αυξάνει την κυτταρική διαπερατότητα. Ακόμη το DMSO αποτελεί έναν δραστικό αδρανοποιητή ελευθέρων ριζών που προστατεύει τα κύτταρα από τις ακτινοβολίες όπως η γ ή τα σωματίδια ηλίου. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείται για να καταστείλει την παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS= Reactive Oxygen Species) που συμμετέχουν στα έμμεσα φαινόμενα τις ακτινοβολίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μειώνει τον αριθμό των DSB κατά 32-50% και παρέχει προστασία 50-70% έναντι του κυτταρικού θανάτου από φωτόνια και από υψηλού LET σωματίδια [70,71].

**MCDS**: Άλλοι ρυθμιζόμενοι παράμετροι προσομοίωσης της βλάβης

**fb1** = τμήμα της συνολικής βλάβης της βάσης η οποία είναι αβασική περιοχή (περιοχή της απώλειας βάσης)

\*\*\*\*\* Παράδειγμα (μονοενεργητικό πρωτόνιο)

CELL: DNA=1 ndia=5 CDIA=10 WEM=1

SIMCON: seed=123456789 nocs=1999

RADX: PAR=p KE=0.1

EVO2: pO2=21 m0=2.0 k=0.25 q=1000 r=2

MCDS: fbl=0.25

DMSO: CONC=1 FNSD=0.75 CHMX=0.2

### 4.3 Το αρχείο εξόδου

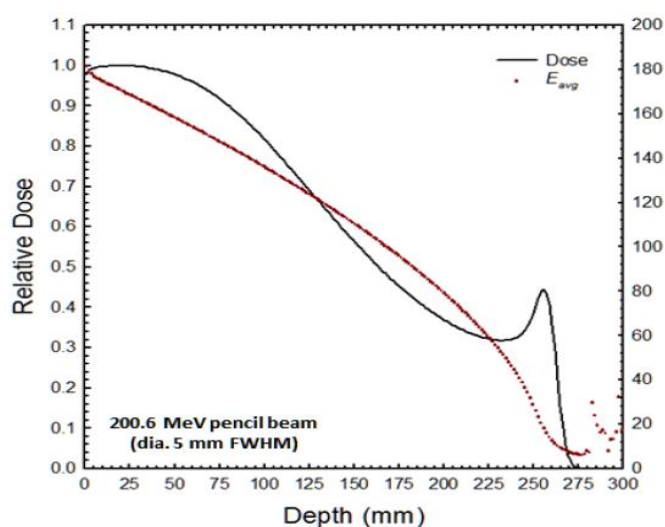
Το αρχείο εξόδου στην αρχή έχει κάποιες τιμές οι οποίες σχετίζονται με το σωματίδιο και το κύτταρο της προσομοίωσης. Αυτές μπορεί να είναι ο χρόνος διεξαγωγής της προσομοίωσης, το μέγεθος του DNA, η διάμετρος του πυρήνα, ο αριθμός των κυττάρων, η δόση στον πυρήνα του κυττάρου κ.α.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται στο αρχείο εξόδου έξι πίνακες σχετικά με τις βλάβες του γενετικού υλικού. Στον πρώτο πίνακα έχουμε το ποσοστό των yields των ομαδοποιημένων βλαβών σε σχέση με την πολυπλοκότητα τους (π.χ. BD->SSB->SSB+...). Στο δεύτερο πίνακα παρουσιάζεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο. Πιο συγκεκριμένα ο μέσος αριθμός των DSB, SSB και NON-DSB (ατομικές και ομαδοποιημένες βλάβες εκτός από DSB και SSB) και ο συνολικός αριθμός των βλαβών και τα σφάλματά τους. Στον τρίτο πίνακα παρουσιάζεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονοπάτι. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζεται ο μέσος αριθμός των βλαβών που αναφέραμε και στον δεύτερο πίνακα. Στον τέταρτο πίνακα αναγράφεται το μήκος μιας ομαδοποιημένης βλάβης (σε ζευγάρι βάσης) όσον αφορά τις βλάβες DSB, SSB, NON-DSB και συνολικές. Στον πέμπτο πίνακα παρουσιάζεται η πυκνότητα των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη (σε μονάδες βλαβών ανά νουκλεοτίδιο) για παρόμοιες βλάβες με τους προηγούμενους πίνακες. Και τέλος στον έκτο πίνακα έχουμε την σύνθεση της ομαδοποιημένης βλάβης σε % Sb ανά ομαδοποιημένη βλάβη, το οποίο είναι το επί τοις εκατό των βλαβών που είναι θραύσεις κλώνων.

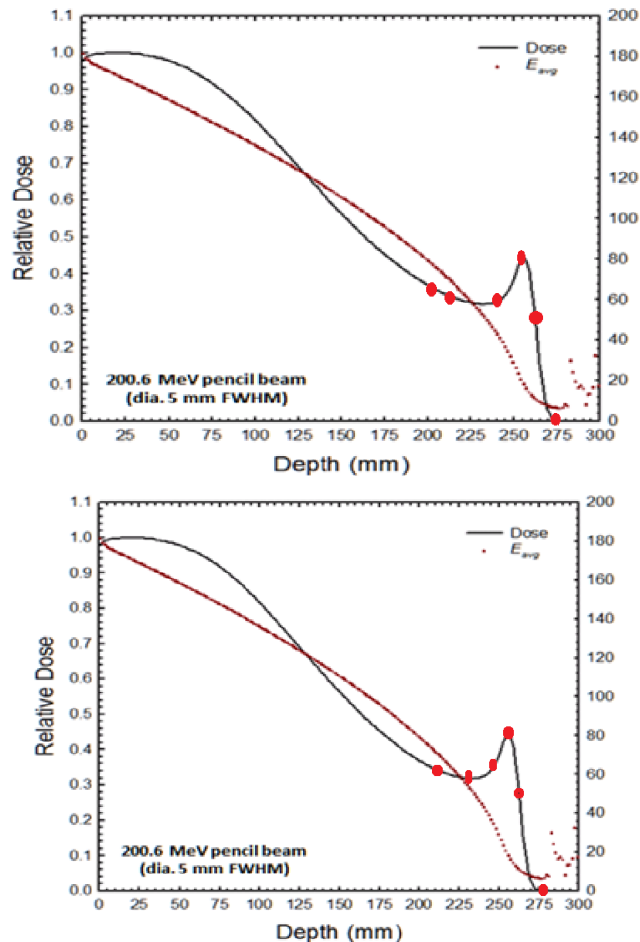
## 5ο Κεφάλαιο ‘ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ’

Το πρώτο βήμα της μελέτης μας ήταν να βρούμε σημαντικές ασθένειες που έχουν θεραπευθεί με πρωτόνια, δηλαδή τύπους καρκίνου ή όγκους και μεγέθη των όγκων αυτών. Ύστερα από αρκετή έρευνα και με σύσταση του κ. Vadim Moskvín, φυσικός ειδικευμένος στην έρευνα για την θεραπεία πρωτονίων στο St. Jude ερευνητικό νοσοκομείο παιδών στις ΗΠΑ, αποφασίσαμε να ασχοληθούμε με το οστεοσάρκωμα, το μυελοβλάστωμα και το σάρκωμα του Ewing. Αυτά τα τρία αποτελούν όγκους που εμφανίζονται κυρίως σε παιδικές ηλικίες, γι' αυτό και είναι υψίστης σημασίας. Για να είναι η προσομοίωση μας πιο ακριβής ο κ. Moskvín μας πληροφόρησε ότι τα βάθη τους είναι 15 cm για το οστεοσάρκωμα και το σάρκωμα του Ewing και 5-10 cm για το μυελοβλάστωμα (στην προσομοίωση μας θεωρήσαμε ότι είναι 7 cm).

Ο κ. Moskvín και ο κ. Rob Stewart, αναπληρωτής καθηγητής της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας στο πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον, είχαν κάνει προσομοιώσεις με δέσμη πρωτονίων 200,6 MeV για να υπολογίσουν τους αριθμούς των ομαδοποιημένων βλαβών DSB και NON-DSB. Βασίστηκαν σε Monte Carlo προσομοιώσεις με τη χρήση του FLUKA (γενικού σκοπού κώδικας μετάδοσης της ακτινοβολίας) και του MCDS [72]. Οι δύο επιστήμονες μας προσέφεραν τα δεδομένα για τις δόσεις, την ενέργεια και το LET της δέσμης πρωτονίων για κάθε βάθος του όγκου, τα οποία προέκυψαν από τις προσομοιώσεις τους. Για αυτή τη δέσμη βρήκαμε το Bragg peak και θεωρήσαμε ότι βρίσκεται στη μέση του όγκου. Αυτό το κάναμε για να έχουμε τη μέγιστη απορρόφηση ενέργειας από τον όγκο, που συνεπάγεται μεγάλο αριθμό βλαβών DSB, οι οποίες οδηγούν σε θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Αυτός άλλωστε είναι και ο στόχος της ακτινοθεραπείας. Διαλέξαμε λοιπόν 5-6 διαδοχικές τιμές γύρω από το Bragg peak.



Εικόνα 5.1 : Η σχετική δόση και η μέση ενέργεια ανά πρωτόνιο της δέσμης πρωτονίων 200,6MeV συναρτήσει του βάθους του όγκου στην προσομοίωση των κ. Vadim Moskvín και κ. Rob Stewart



Εικόνα 5.2: Διαγράμματα της σχετικής δόσης συναρτήσει του βάθους του όγκου για δέσμη πρωτονίων 200,6 MeV. Στο πάνω διάγραμμα τα κόκκινα σημεία είναι εκείνα που επιλέξαμε για την προσομοίωση στην περίπτωση του οστεοσαρκώματος και του σαρκώματος του Ewing, ενώ στο κάτω τα κόκκινα επιλέξαμε για την περίπτωση του μυελοβλαστώματος

Ύστερα, επειδή μας ενδιέφερε να δούμε πως μεταβάλλονται οι βλάβες που προκαλούν τα πρωτόνια ανάλογα με τη μεταβολή του αριθμού των χρωμοσωμάτων των κυττάρων που ακτινοβολούμε, αναζητήσαμε τους συνήθεις αριθμούς χρωμοσωμάτων που εμφανίζουν οι παραπάνω όγκοι [73]. Για το οστεοσάρκωμα και το σάρκωμα του Ewing βρήκαμε ότι τα χρωμοσώματα κυμαίνονται από 46-65, γι' αυτό κάναμε προσομοίωση για 50 και 60 χρωμοσώματα για τους συγκεκριμένους όγκους. Για το μυελοβλάστωμα βρήκαμε ότι τα χρωμοσώματα μπορεί να είναι λιγότερα από 46 και περισσότερα από 150, γι' αυτό για τον συγκεκριμένο όγκο κάναμε προσομοίωση για 40, 60 και 90 χρωμοσώματα.

Στη προσομοίωση μας, ωστόσο, θέλαμε να παρατηρήσουμε και μεταβολές των βλαβών που επάγουν τα πρωτόνια ανάλογα με το ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων του όγκου. Γι' αυτό μελετήσαμε τις βλάβες για τα ποσοστά 0%, 1%, 2% , 5% και 21% συγκέντρωσης οξυγόνου, που είναι οι τιμές που μπορούν να πάρουν τα καρκινικά κύτταρα.

Μετά, λοιπόν , από αυτή την έρευνα και τη μελέτη ξεκινήσαμε την προσομοίωση μας στο MCDS. Στο αρχείο εισόδου βάλαμε ότι το DNA είναι 1Gbp (DNA=1), η απορροφούμενη δόση 1 Gy (AD=1) και για ενέργεια βάλαμε την ενέργεια της δέσμης

πρωτονίων σε MeV που αντιστοιχούσε στο βάθος που εξετάζαμε (π.χ. KE=79,05). Μεταβάλλαμε ακόμη και τη συγκέντρωση του οξυγόνου (π.χ. pO<sub>2</sub>=0). Στο αρχείο εξόδου από τον πίνακα 2 (table 2) πήραμε τους αριθμούς των ομαδοποιημένων βλαβών DSB, SSB, OTHER(NON-DSB) και τον συνολικό αριθμό βλαβών (TOTAL) ανά Gy ανά Gbp [Παράρτημα Β]. Τις τιμές αυτές μετέπειτα τις πολλαπλασιάσαμε με τη σχετική δόση (relative dose) και τον αριθμό των Gbp που αντιστοιχούσε σε κάθε αριθμό χρωμοσωμάτων (6,4 Gbp είναι 46 χρωμοσώματα) και έτσι πήραμε τον αριθμό των βλαβών ανά κύτταρο.

Την ίδια διαδικασία ακολουθήσαμε και για το Cs-137. Μόνο που στη περίπτωση του καισίου χρησιμοποιήσαμε στην προσομοίωση και το φάσμα ενέργειας των δευτερευόντων ηλεκτρονίων του, το οποίο μας δόθηκε από τον κ. Rob Stewart. Τα αποτελέσματα από τον πίνακα 2 του αρχείου εξόδου τα πολλαπλασιάσαμε με τη σχετική δόση των πρωτονίων για κάθε βάθος και τον αριθμό των Gbp για κάθε αριθμό χρωμοσωμάτων [Παραρτήματα Α,Β]. Με βάση τις παραπάνω προσομοιώσεις μπορέσαμε να μελετήσουμε πώς μεταβάλλονται οι ομαδοποιημένες βλάβες που επάγονται από φωτόνια (το Cs-137 διασπάται με διάσπαση β στο μετασταθές <sup>137m</sup>Ba, το οποίο εκπέμπει ακτίνες γ) και πρωτόνια ανάλογα με το βάθος του όγκου, την ενέργεια της δέσμης, το LET της δέσμης, τον αριθμό των χρωμοσωμάτων του κυττάρου που ακτινοβολείται και με τη συγκέντρωση οξυγόνου των κυττάρων και να κάνουμε συγκρίσεις για τους δύο τύπους ακτινοθεραπείας.

Σε αυτή τη διπλωματική εργασία, υπολογίσαμε επίσης το RBE των πρωτονίων για βλάβες DSB και NON-DSB για τις περιπτώσεις 40, 50 και 60 χρωμοσωμάτων και για όλες τις τιμές συγκέντρωσης οξυγόνου. Για τον υπολογισμό του, διαιρέσαμε τον αριθμό των βλαβών ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια με τον αριθμό των βλαβών ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα φωτόνια του καισίου (τις τιμές των βλαβών τις πήραμε από τις προσομοιώσεις στο MCDS) [54]. Παρατηρήσαμε τη μεταβολή του RBE σε σχέση με το βάθος του όγκου.

Στο αρχείο εισόδου βάλουμε μια ακόμη παράμετρο, το DMSO. Θέσαμε κάποιες ενδεικτικές τιμές συγκέντρωσης DMSO και είδαμε πως μεταβάλλονται οι αριθμοί των ομαδοποιημένων βλαβών ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια και τα φωτόνια για απορροφούμενη δόση 1 Gy, DNA με 1 Gbp και ποσοστό συγκέντρωσης O<sub>2</sub> 2%.

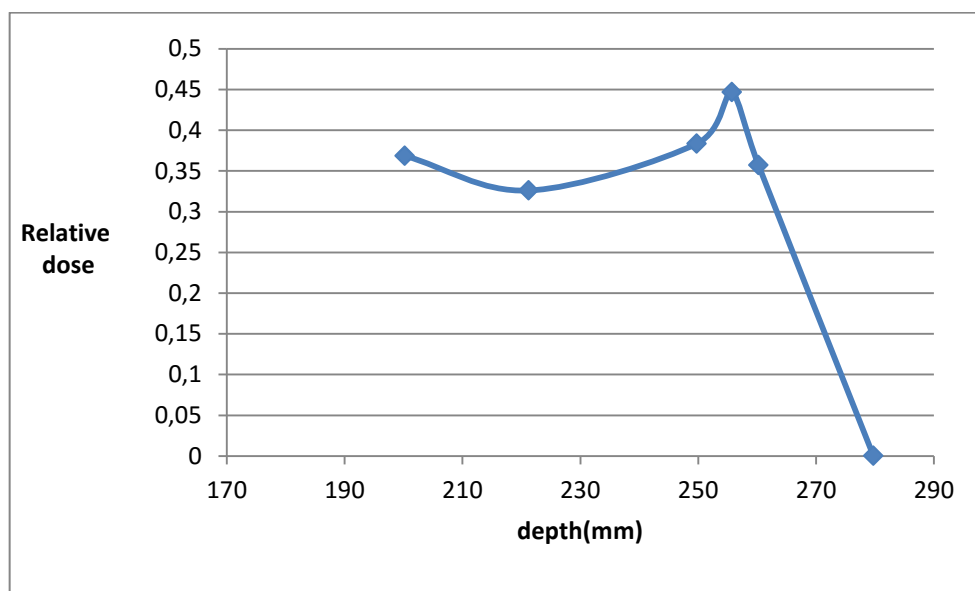
Τέλος υπολογίσαμε τα κλάσματα επιβίωσης S του γραμμικού τετραγωνικού μοντέλου για τα πρωτόνια και τα φωτόνια για δόσεις από 0-3 Gy. Βρήκαμε από δημοσίευση ότι  $\alpha_\gamma = 0,265 \text{ Gy}^{-1}$  και  $\beta_\gamma = 0,0265 \text{ Gy}^{-2}$  [74] και από τους τύπους (3.6), (3.7), (3.8) υπολογίσαμε τα S. Οι τιμές του RBE που χρησιμοποιήσαμε για τον υπολογισμό των  $\alpha$ ,  $\beta$  από τους τύπους (3.7), (3.8) αφορούσαν την περίπτωση με 2% ποσοστό συγκέντρωσης O<sub>2</sub> και 50 χρωμοσώματα.

## 6ο Κεφάλαιο ‘ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ’

### 6.1 Ομαδοποιημένες βλάβες επαγόμενες από πρωτόνια

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζουμε τα διαγράμματα και τους πίνακες που σχετίζονται με την επίδραση των πρωτονίων σε υγιή κύτταρα. Αρχικά στα Α) και Β) παραθέτουμε το διάγραμμα της σχετικής δόσης (relative dose) της ακτινοβολίας με το βάθος (depth) του όγκου. Στη συνέχεια παραθέτουμε πίνακες και διαγράμματα (συναρτήσει του βάθους του όγκου και της ενέργειας της δέσμης των πρωτονίων) με τις ομαδοποιημένες βλάβες που προκαλούν τα πρωτόνια στους ακτινοβλημένους υγιείς ιστούς. Κάναμε προσομοιώσεις για διάφορα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου που μπορεί να παρουσιάζει ο όγκος και μελετήσαμε τις βλάβες για διαφορετικές τιμές χρωμοσωμάτων. Στην τελευταία υποενότητα των Α) και Β) παρουσιάζω μια σύγκριση των βλαβών DSB ανάλογα με τον αριθμό των χρωμοσωμάτων. Από όλες τις βλάβες ιδιαίτερη σημασία δίνεται στις βλάβες DSB, γιατί αυτές είναι πιο ικανές να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τις SSB και τις NON-DSB (OTHER) βλάβες και η επιδιόρθωση τους είναι πιο δύσκολη.

#### Α) Περίπτωση για οστεοσάρκωμα και σάρκωμα του Ewing



*Διάγραμμα της σχετικής δόσης συναρτήσει του βάθους του όγκου για τη δέσμη πρωτονίων της προσομοίωσης μας*

#### 1. 50 χρωμοσώματα

Παρακάτω παρουσιάζουμε σε πίνακες τις διάφορες τιμές των ομαδοποιημένων βλαβών που προκαλούν τα πρωτόνια σε υγιή κύτταρα για διάφορες τιμές οξυγόνου.

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0%*

50 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	7,37	295,90	752,34	1055,60
221,25	62,46	1,06	0,33	6,58	261,67	664,86	933,11
249,75	28,80	1,99	0,38	7,90	307,18	777,23	1092,31
255,75	17,94	2,96	0,45	9,51	356,71	898,69	1264,92
260,25	12,48	4,01	0,36	7,78	284,42	712,25	1004,45
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,001	0,04	0,11	0,15

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 1%*

50 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	15,56	417,73	982,76	1416,05
221,25	62,46	1,06	0,33	13,87	369,36	867,82	1251,05
249,75	28,80	1,99	0,38	16,64	433,12	1011,22	1460,98
255,75	17,94	2,96	0,45	19,86	502,55	1165,02	1687,43
260,25	12,48	4,01	0,36	16,36	399,87	919,29	1335,52
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,00	0,06	0,14	0,20

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2%*

50 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	17,79	443,88	1025,99	1487,65
221,25	62,46	1,06	0,33	15,85	392,42	905,91	1314,18
249,75	28,80	1,99	0,38	19,04	460,03	1054,68	1533,74
255,75	17,94	2,96	0,45	22,72	533,65	1214,13	1770,50
260,25	12,48	4,01	0,36	18,72	424,42	957,22	1400,36
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,06	0,14	0,21

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 5%*

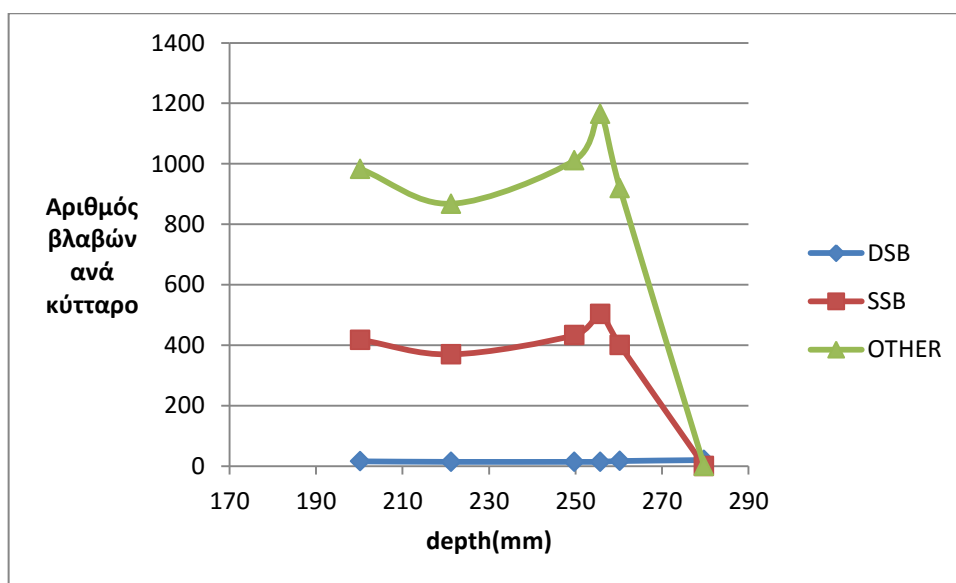
50 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,3	79,05	0,88	0,37	19,78	465,59	1060,44	1545,80
221,3	62,46	1,06	0,33	17,63	411,59	936,22	1365,44
249,8	28,80	1,99	0,38	21,18	482,38	1089,29	1592,85
255,8	17,94	2,96	0,45	25,28	559,39	1252,99	1837,67
260,3	12,48	4,01	0,36	20,81	444,79	987,21	1452,81
279,8	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,07	0,15	0,22



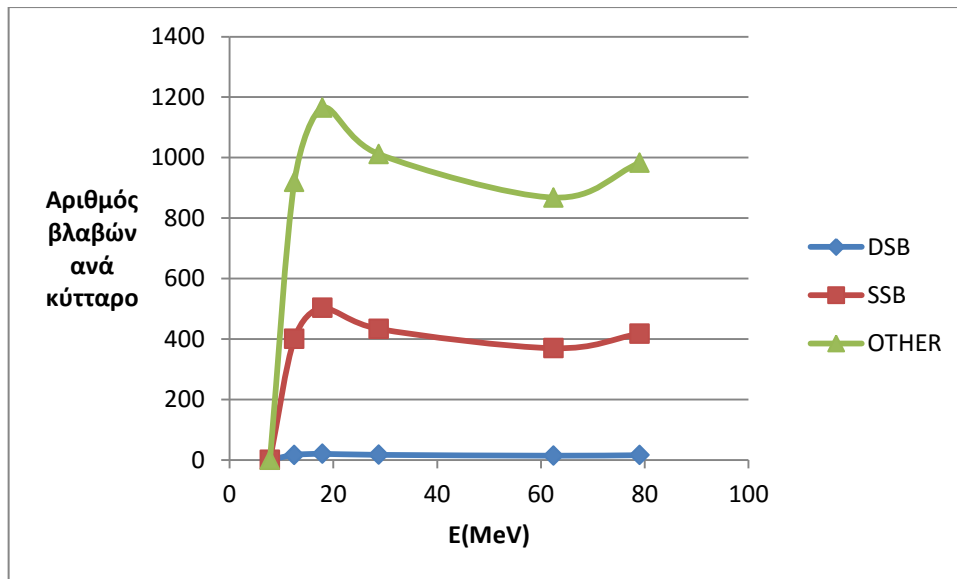
Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%

50 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	21,12	479,28	1081,35	1581,75
221,25	62,46	1,06	0,33	18,82	423,71	954,58	1397,11
249,75	28,80	1,99	0,38	22,61	496,51	1110,16	1629,28
255,75	17,94	2,96	0,45	26,98	575,67	1276,52	1879,17
260,25	12,48	4,01	0,36	22,19	457,67	1005,08	1484,94
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,00	0,07	0,15	0,22

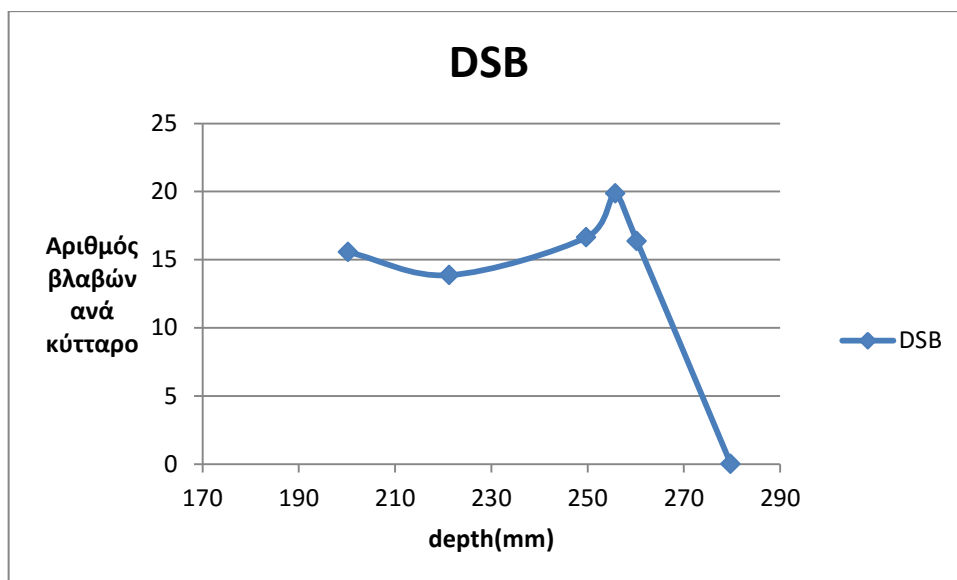
Για ποσοστό συγκέντρωσης 1%  $O_2$  σε μια περιοχή του όγκου παραθέτουμε τα παρακάτω σχεδιαγράμματα για τις ομαδοποιημένες βλάβες που μπορούν να προκληθούν από τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς. Τα διαγράμματα για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου είναι παρόμοια.



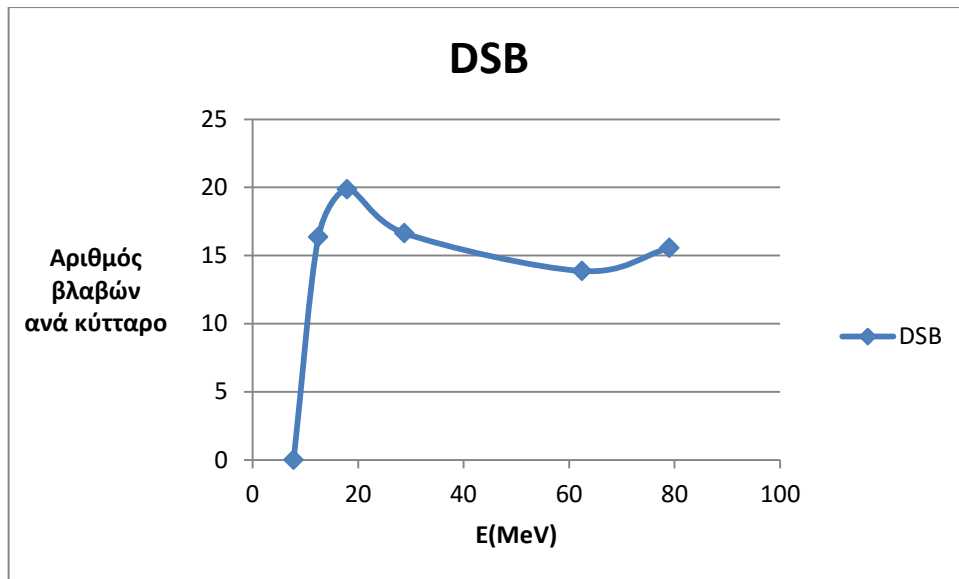
Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια(DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



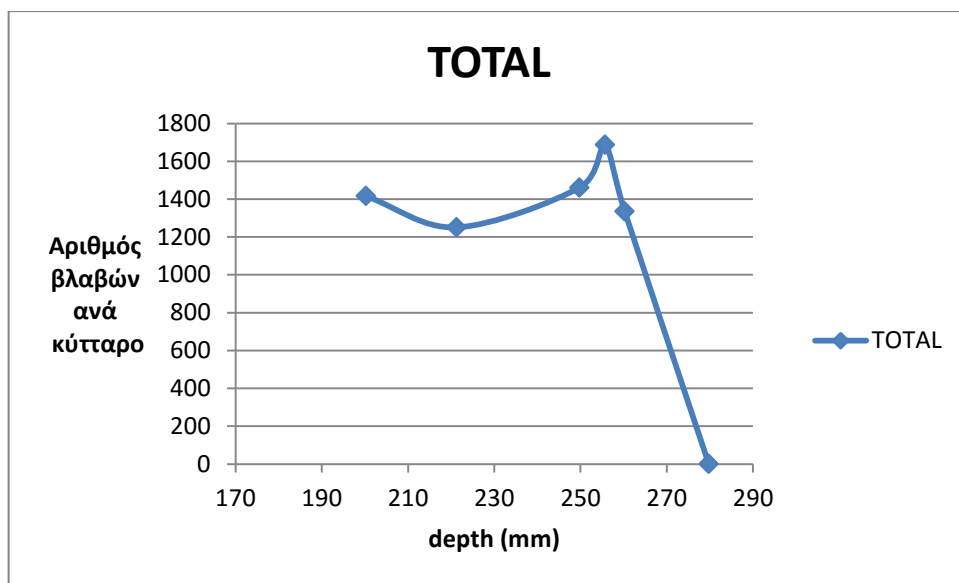
Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια(DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



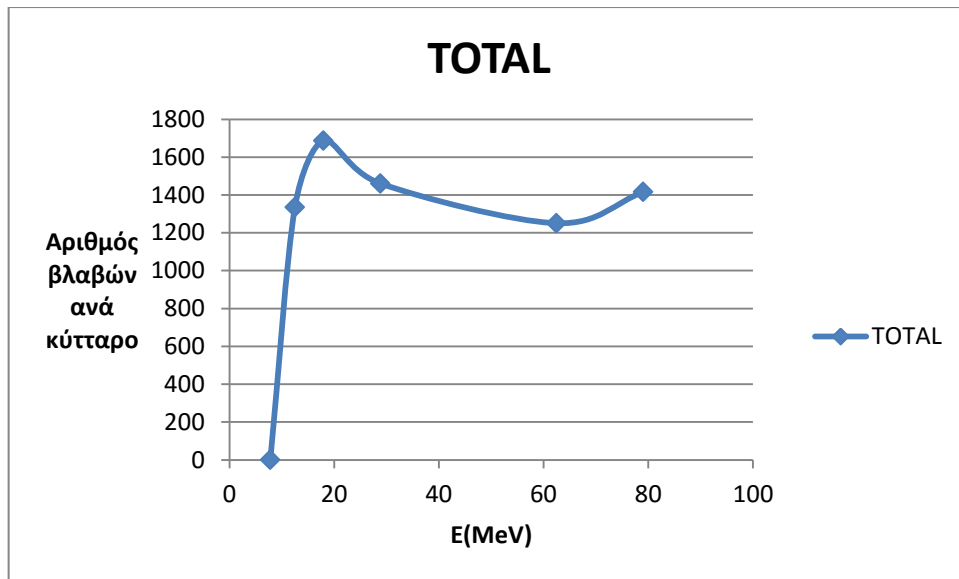
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει βάθους του όγκου για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



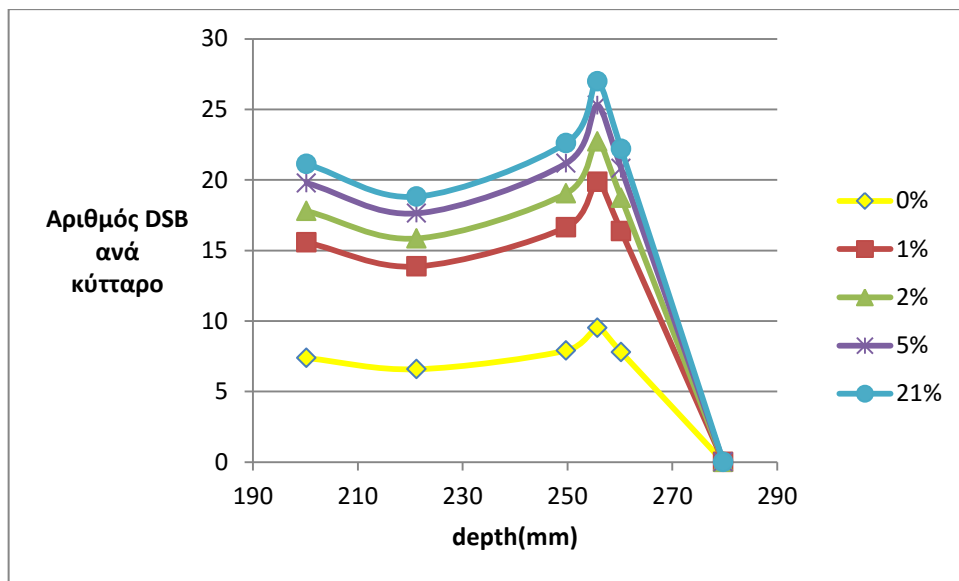
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



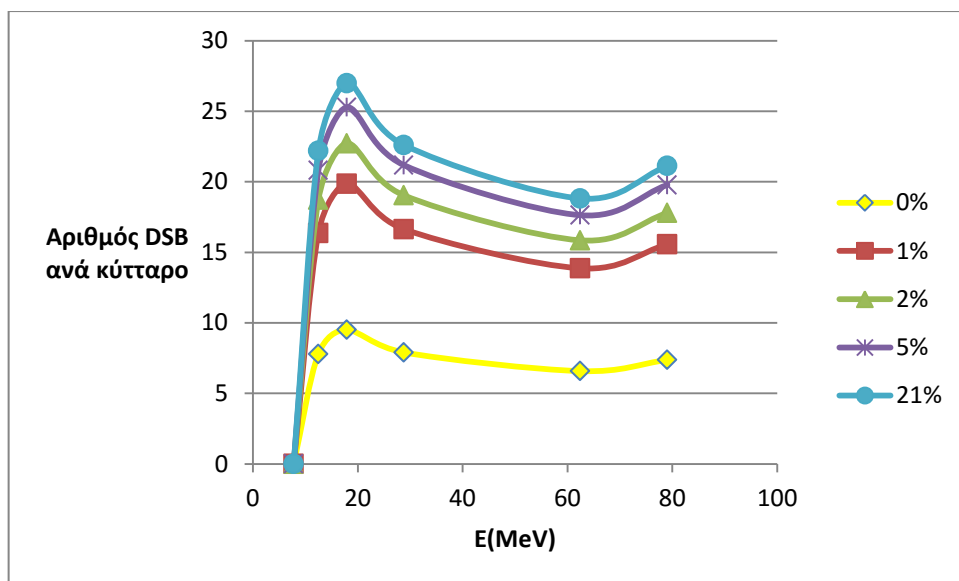
Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



*Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε ότι οι ομαδοποιημένες βλάβες DSB, SSB και NON-DSB (OTHER) παίρνουν την μέγιστη τιμή τους στη Bragg κορυφή (depth= 255,75mm , E=17,94 MeV). Επίσης όσο αυξάνεται το βάθος πριν τη Bragg κορυφή, οι ομαδοποιημένες βλάβες αυξάνονται σταδιακά και μετά τη Bragg κορυφή μειώνονται ραγδαία. Όσο μειώνεται η ενέργεια της δέσμης, πριν τη Bragg κορυφή οι ομαδοποιημένες βλάβες αυξάνονται ραγδαία και μετά τη Bragg κορυφή αρχίζουν να μειώνονται, ενώ όσο αυξάνεται το LET πριν την Bragg κορυφή αυξάνονται οι βλάβες και μετά την Bragg κορυφή μειώνονται. Οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν μετά από το βάθος 221,25mm. Από το βάθος 200,25mm στο 221,25mm έχουμε μείωση των βλαβών γιατί έχουμε μείωση της απορροφούμενης δόσης, παρόλο που έχουμε μείωση της κινητικής ενέργειας και αύξηση του LET. Περισσότερες είναι οι NON-DSB ομαδοποιημένες βλάβες (περίπου 60 φορές περισσότερες από τις DSB με εξαίρεση στο 0% ποσοστό συγκέντρωσης  $O_2$  που φτάνει και τις 100 φορές), στη συνέχεια οι SSB (περίπου 25 φορές περισσότερες από τις DSB) και οι λιγότερες είναι οι DSB για τις διάφορες τιμές βάθους, ενέργειας και ποσοστού συγκέντρωσης οξυγόνου. Όσον αφορά το οξυγόνο, όσο αυξάνεται το οξυγόνο τόσο αυξάνονται και όλων των ειδών οι ομαδοποιημένες βλάβες. Για 0% ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου οι ομαδοποιημένες βλάβες είναι πολύ λιγότερες από ότι για 1% (αύξηση περίπου 100%). Όταν το ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου κυμαίνεται από 1-21 % οι αποκλίσεις δεν είναι τόσο μεγάλες και όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του τόσο πιο πολύ μικρές γίνονται οι αποκλίσεις αυτές (13%, 10%, 6%).

## 2. 60 χρωμοσώματα

Παρακάτω παρουσιάζουμε σε πίνακες τις διάφορες τιμές των ομαδοποιημένων βλαβών που προκαλούν τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς για διάφορες τιμές οξυγόνου.

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	8,84	355,08	902,80	1266,72
221,25	62,46	1,06	0,33	7,89	314,01	797,83	1119,73
249,75	28,80	1,99	0,38	9,48	368,62	932,68	1310,77
255,75	17,94	2,96	0,45	11,41	428,05	1078,44	1517,91
260,25	12,48	4,01	0,36	9,34	341,30	854,70	1205,35
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,05	0,13	0,18

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 1%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	18,68	501,27	1179,31	1699,26
221,25	62,46	1,06	0,33	16,64	443,23	1041,39	1501,26
249,75	28,80	1,99	0,38	19,97	519,75	1213,46	1753,17
255,75	17,94	2,96	0,45	23,83	603,07	1398,03	2024,93
260,25	12,48	4,01	0,36	19,64	479,84	1103,15	1602,63
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,07	0,17	0,24

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,3	79,05	0,88	0,37	21,34	532,65	1231,19	1785,18
221,3	62,46	1,06	0,33	19,02	470,90	1087,10	1577,01
249,8	28,80	1,99	0,38	22,84	552,03	1265,61	1840,49
255,8	17,94	2,96	0,45	27,27	640,38	1456,97	2124,61
260,3	12,48	4,01	0,36	22,46	509,31	1148,67	1680,45
279,8	7,79	6,26	0,00005	0,004	0,08	0,17	0,25

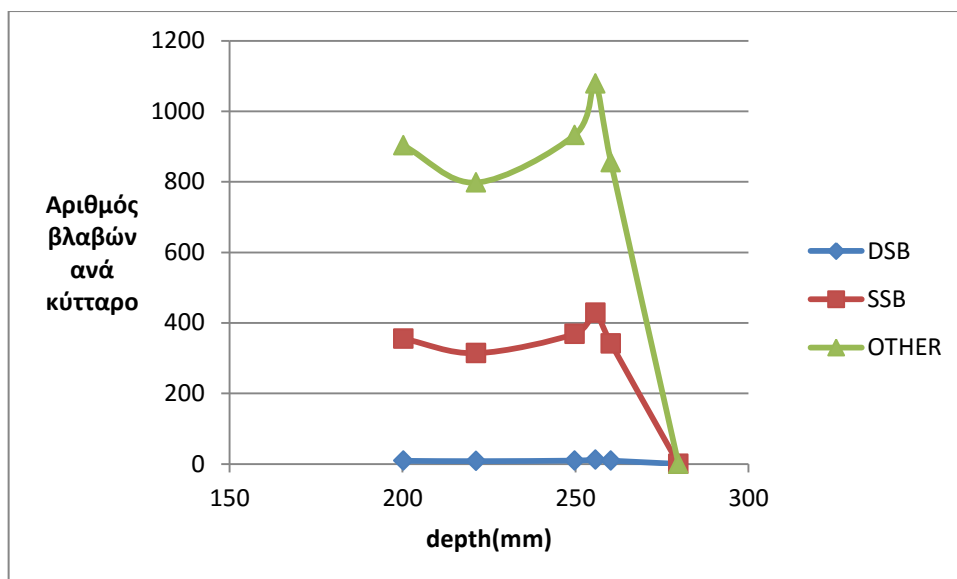
*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 5%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,3	79,05	0,88	0,37	23,73	558,70	1272,53	1854,96
221,3	62,46	1,06	0,33	21,16	493,91	1123,47	1638,53
249,8	28,80	1,99	0,38	25,41	578,85	1307,15	1911,42
255,8	17,94	2,96	0,45	30,34	671,27	1503,60	2205,21
260,3	12,48	4,01	0,36	24,97	533,75	1184,66	1743,39
279,8	7,79	6,26	0,00005	0,004	0,08	0,18	0,26

Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 50 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%

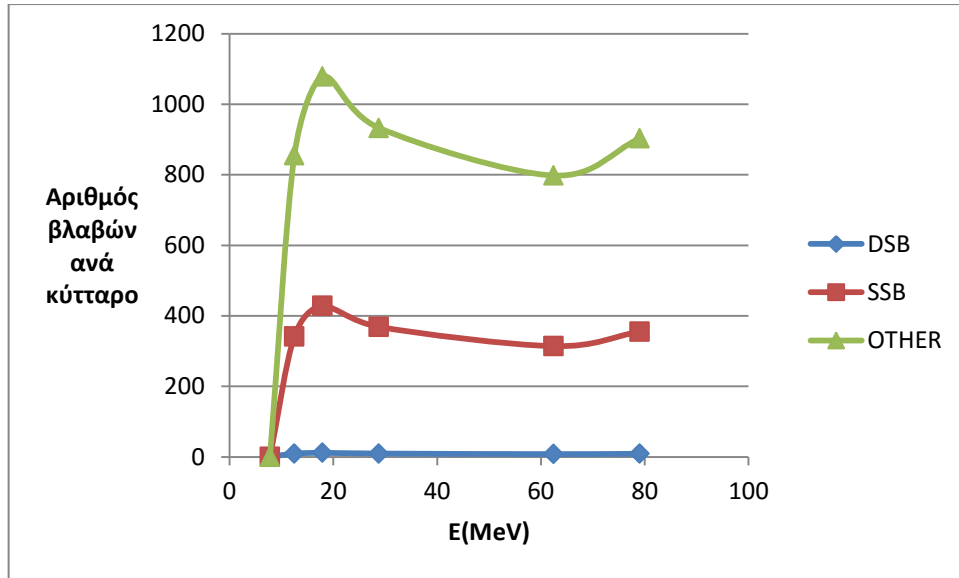
60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
200,25	79,05	0,88	0,37	25,35	575,14	1297,62	1898,10
221,25	62,46	1,06	0,33	22,58	508,46	1145,50	1676,54
249,75	28,80	1,99	0,38	27,13	595,81	1332,19	1955,13
255,75	17,94	2,96	0,45	32,37	690,81	1531,83	2255,01
260,25	12,48	4,01	0,36	26,63	549,21	1206,11	1781,94
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,004	0,08	0,18	0,27

Για ποσοστό συγκέντρωσης 0%  $O_2$  σε μια περιοχή του όγκου παραθέτουμε τα παρακάτω σχεδιαγράμματα για τις βλάβες που μπορούν να προκληθούν από τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς. Τα διαγράμματα για τις υπόλοιπες τιμές του οξυγόνου είναι παρόμοια.

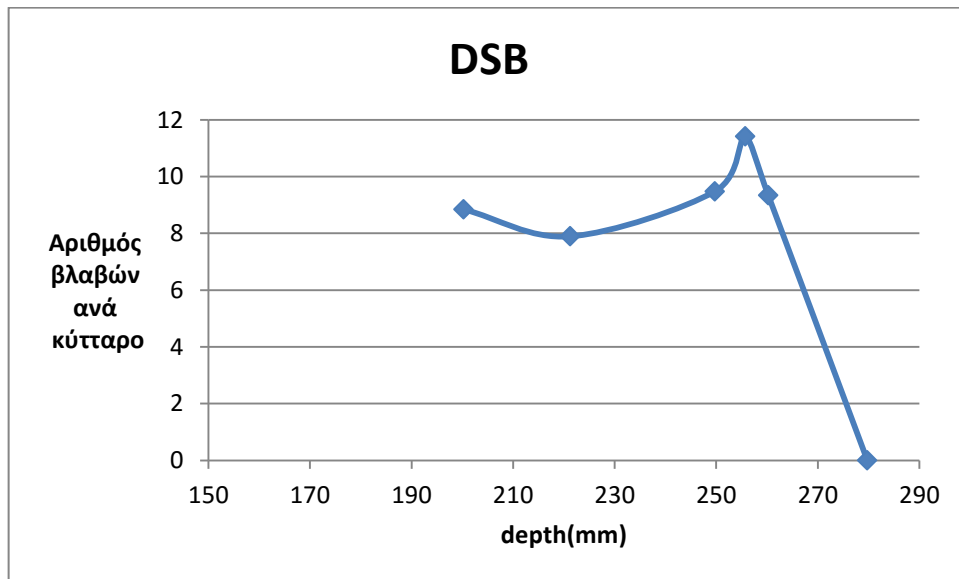


Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια(DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%

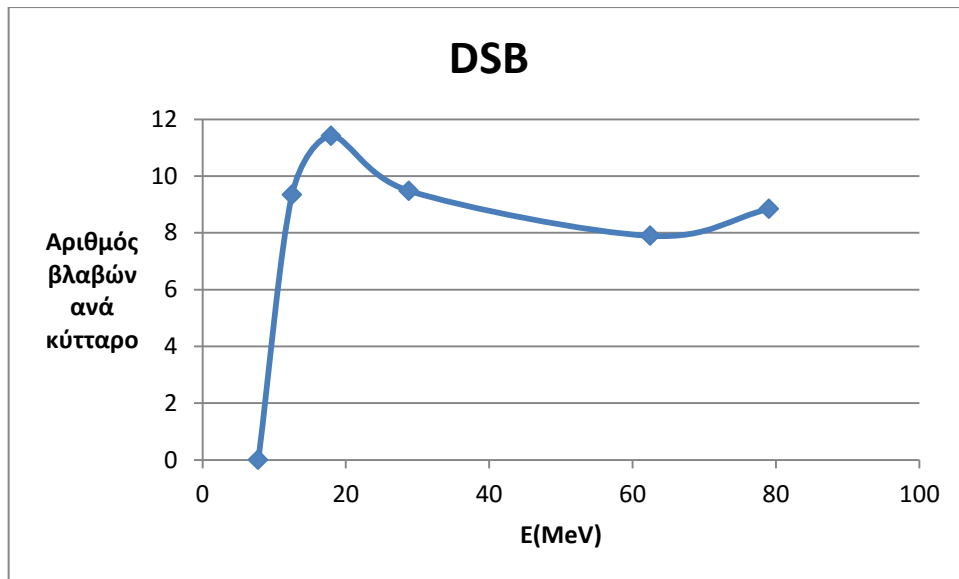




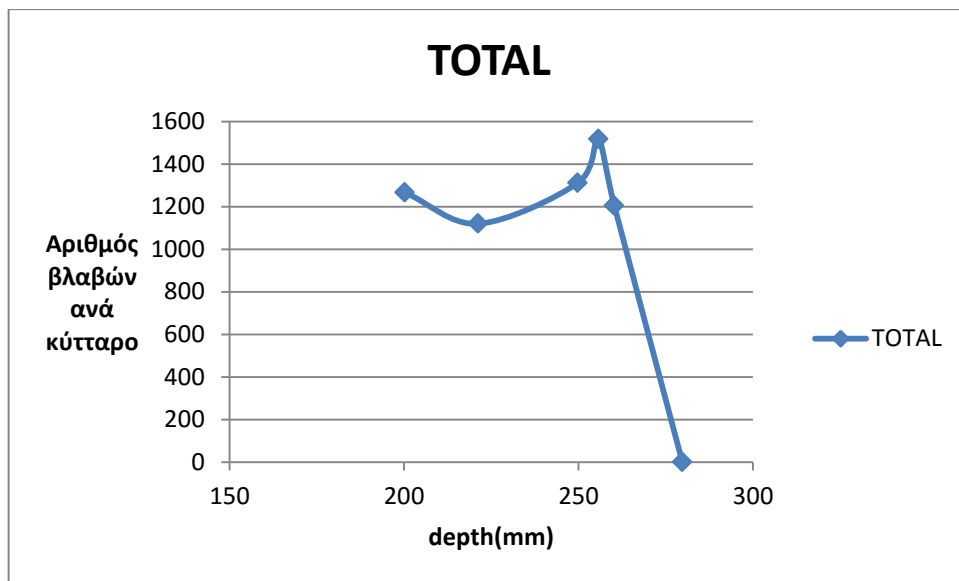
Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια(DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



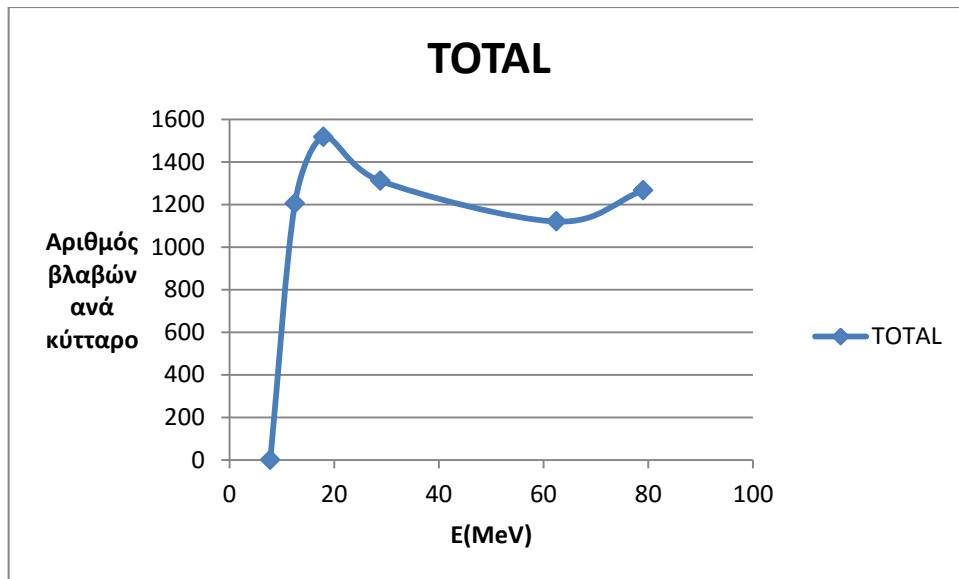
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



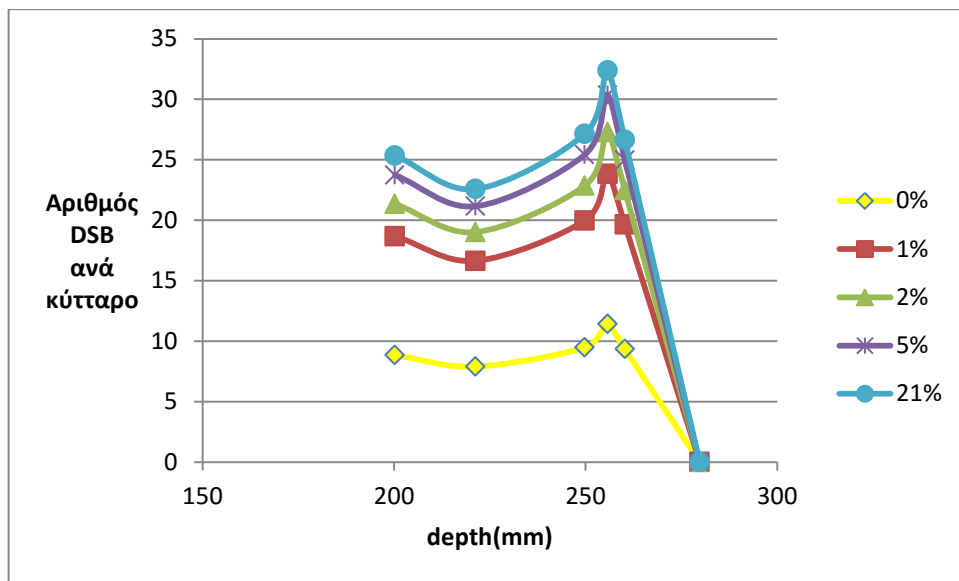
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



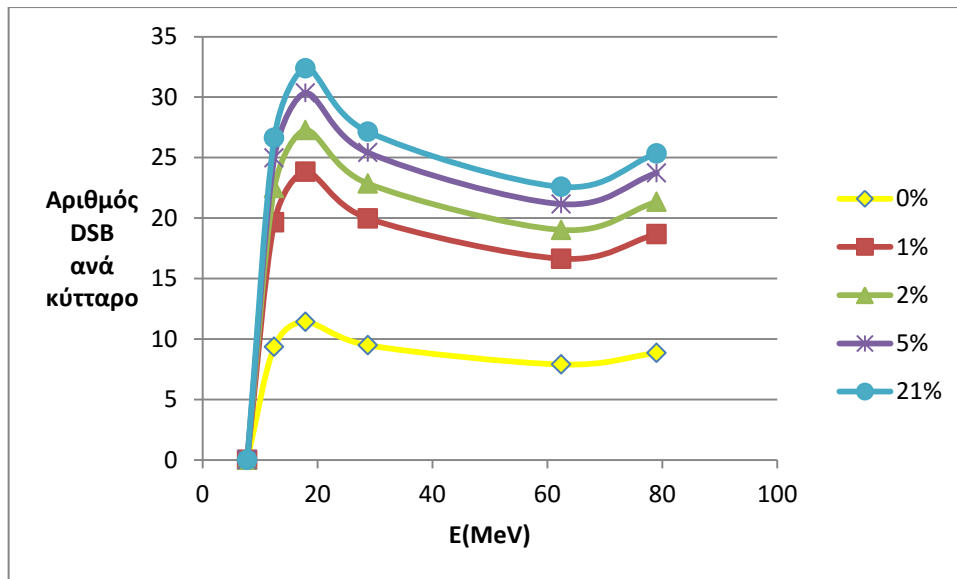
Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



*Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*



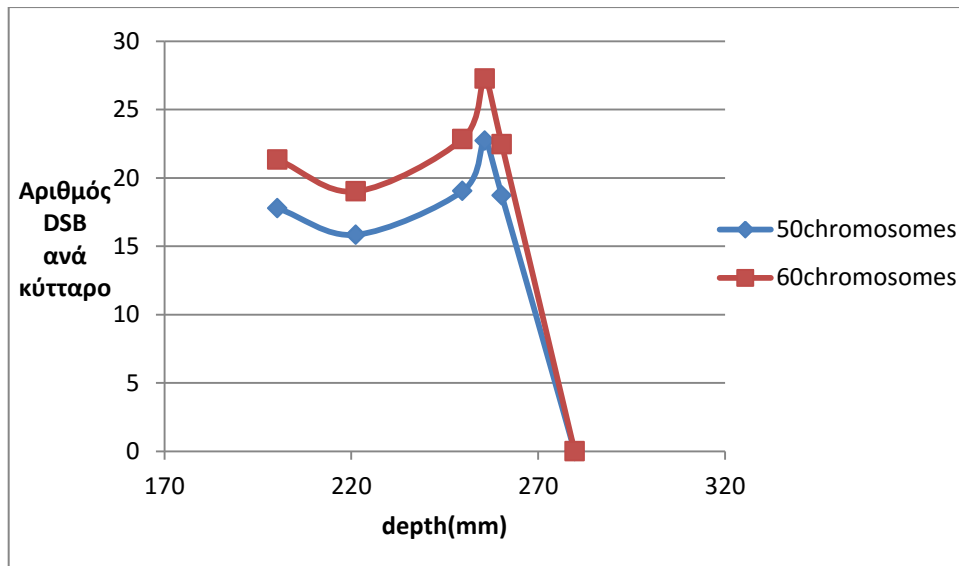
*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε παρόμοια με εκείνα που παρατηρήσαμε και στα 50 χρωμοσώματα.

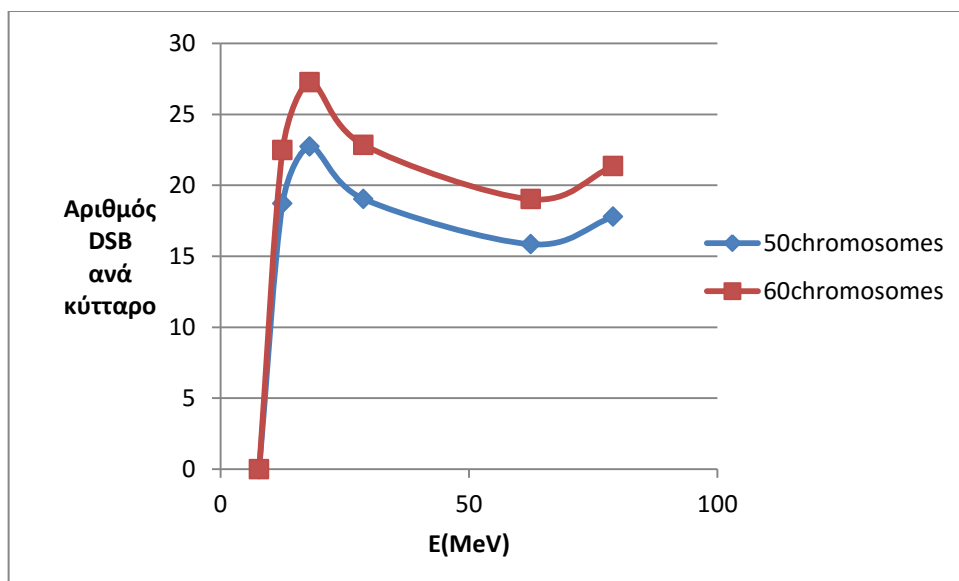
### 3. Σύγκριση ομαδοποιημένων βλαβών DSB για τις περιπτώσεις 50 και 60 χρωμοσωμάτων

*Πίνακας ομαδοποιημένων DSB βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για τις περιπτώσεις 50 και 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%*

Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	2% Οξυγόνο	
				#DSB/κύτταρο-50 Χρωμοσώματα	#DSB/κύτταρο-60 Χρωμοσώματα
200,25	79,05	0,88	0,37	17,79	21,34
221,25	62,46	1,06	0,33	15,85	19,02
249,75	28,8	1,99	0,38	19,04	22,84
255,75	17,94	2,96	0,45	22,72	27,27
260,25	12,48	4,01	0,36	18,72	22,46
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,004



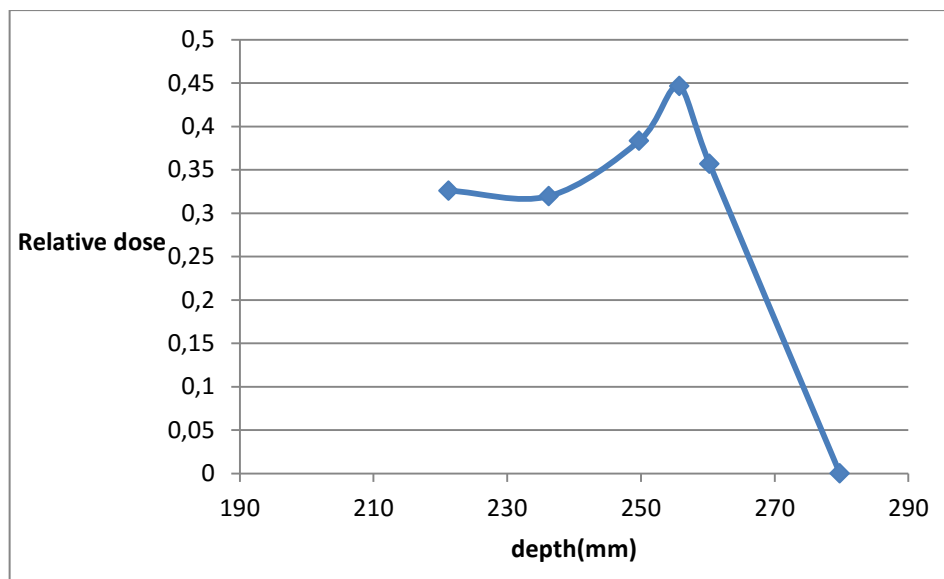
*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 50,60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 50,60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%*

**Παρατήρηση** : Παρατηρούμε πως για μεγαλύτερο αριθμό χρωμοσωμάτων έχουμε μεγαλύτερο αριθμό ομαδοποιημένων βλαβών DSB. Συγκεκριμένα παρατηρείται μια αύξηση του 18%.

## B) Περίπτωση για μυελοβλάστωμα



*Διάγραμμα της σχετικής δόσης συναρτήσει του βάθους του όγκου για τη δέση πρωτονίων της προσομοίωσης μας*

### 1. 40 χρωμοσώματα

Παρακάτω παρουσιάζουμε σε πίνακες τις διάφορες τιμές των ομαδοποιημένων βλαβών που προκαλούν τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς για διάφορες τιμές οξυγόνου.

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0%*

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	5,26	209,34	531,89	746,50
236,25	47,99	1,31	0,32	5,20	205,18	520,79	731,16
249,75	28,80	1,99	0,38	6,32	245,75	621,80	873,87
255,75	17,94	2,96	0,45	7,61	285,37	718,95	1011,92
260,25	12,48	4,01	0,36	6,22	227,53	569,80	803,56
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,001	0,03	0,09	0,12

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 1%*

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	11,09	295,49	694,27	1000,85
236,25	47,99	1,31	0,32	10,94	289,52	679,26	979,73
249,75	28,80	1,99	0,38	13,31	346,51	808,99	1168,81
255,75	17,94	2,96	0,45	15,89	402,04	932,01	1349,93
260,25	12,48	4,01	0,36	13,09	319,90	735,44	1068,42
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,05	0,11	0,16

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2%*

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	12,68	313,94	724,74	1051,36
236,25	47,99	1,31	0,32	12,50	307,58	708,91	1028,99
249,75	28,80	1,99	0,38	15,23	368,03	843,76	1227,02
255,75	17,94	2,96	0,45	18,18	426,91	971,30	1416,39
260,25	12,48	4,01	0,36	14,98	339,54	765,78	1120,30
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,05	0,11	0,17

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 5%*

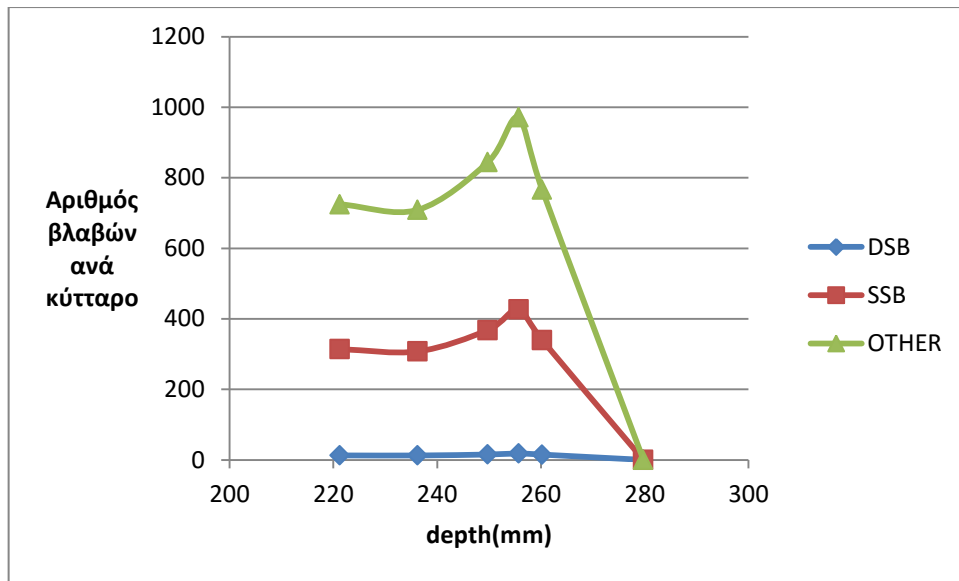
40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	14,10	329,28	748,99	1092,37
236,25	47,99	1,31	0,32	13,91	322,58	732,58	1069,06
249,75	28,80	1,99	0,38	16,94	385,91	871,45	1274,31
255,75	17,94	2,96	0,45	20,23	447,51	1002,38	1470,12
260,25	12,48	4,01	0,36	16,65	355,84	789,78	1162,26
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,05	0,12	0,18

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%*

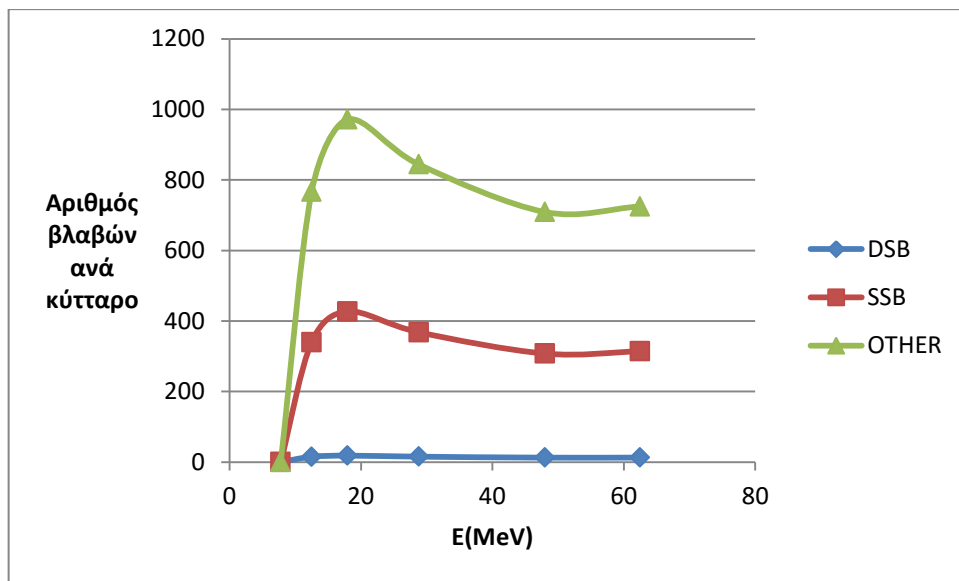
40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	15,05	338,98	763,68	1117,71
236,25	47,99	1,31	0,32	14,85	332,05	746,80	1093,70
249,75	28,80	1,99	0,38	18,09	397,22	888,15	1303,45
255,75	17,94	2,96	0,45	21,58	460,53	1021,20	1503,32
260,25	12,48	4,01	0,36	17,75	366,14	804,07	1187,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,06	0,12	0,18

Για ποσοστό συγκέντρωσης 2%  $O_2$  σε μια περιοχή του όγκου παραθέτουμε τα παρακάτω σχεδιαγράμματα για τις ομαδοποιημένες βλάβες που μπορούν να προκληθούν από τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς. Τα διαγράμματα για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου είναι παρόμοια.

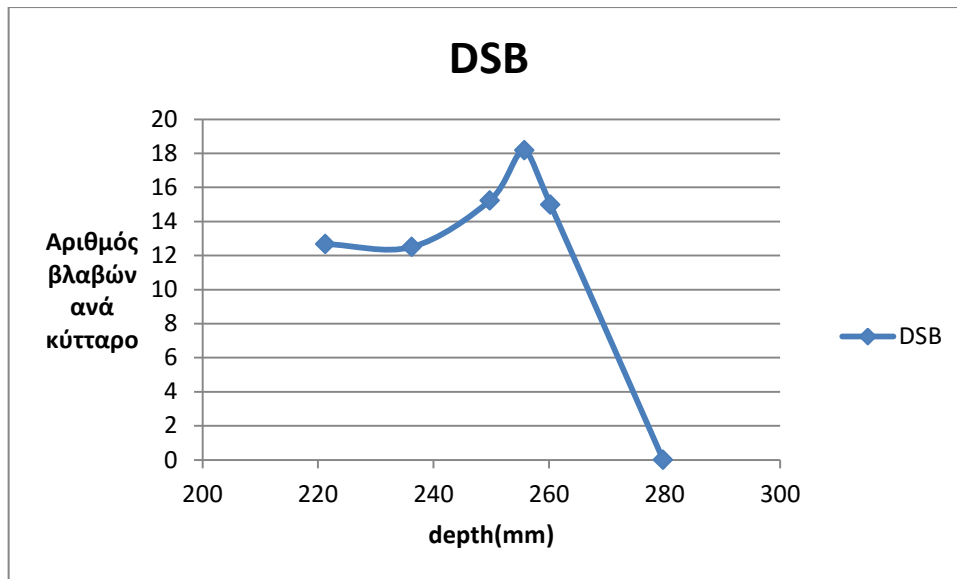




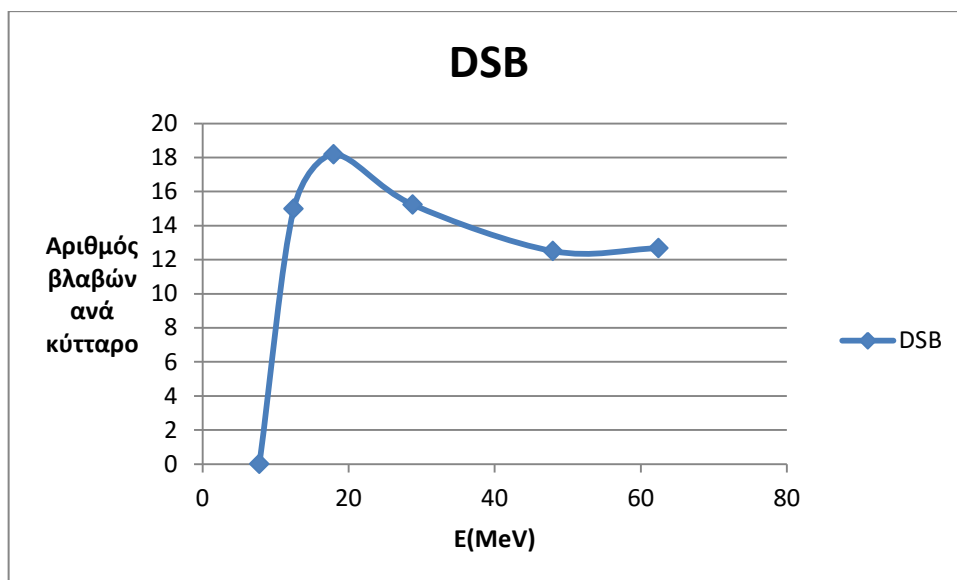
Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



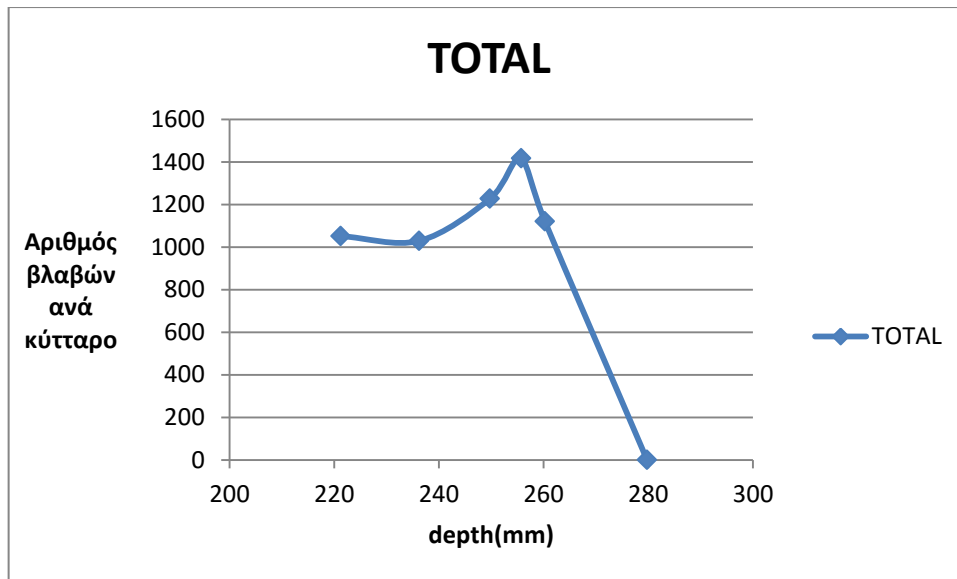
Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



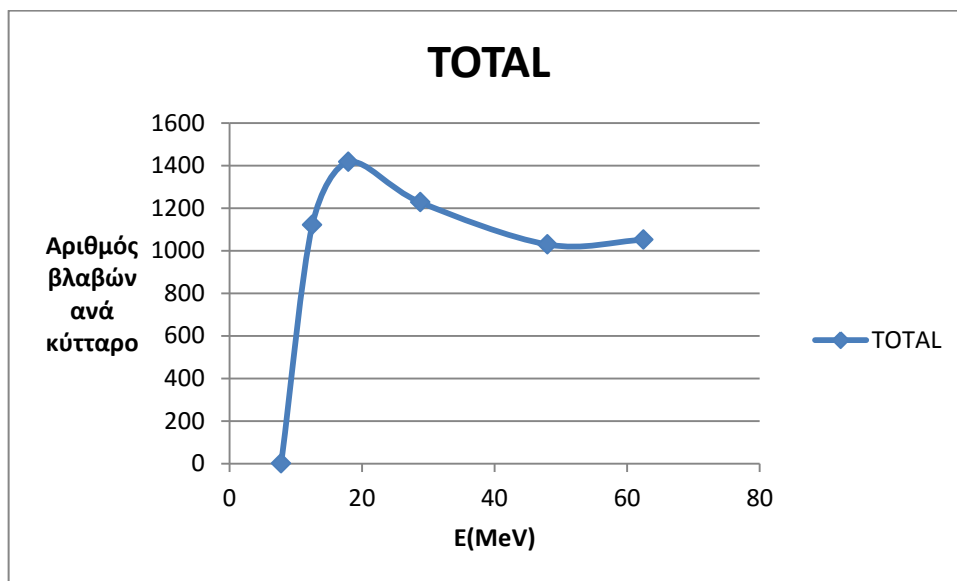
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



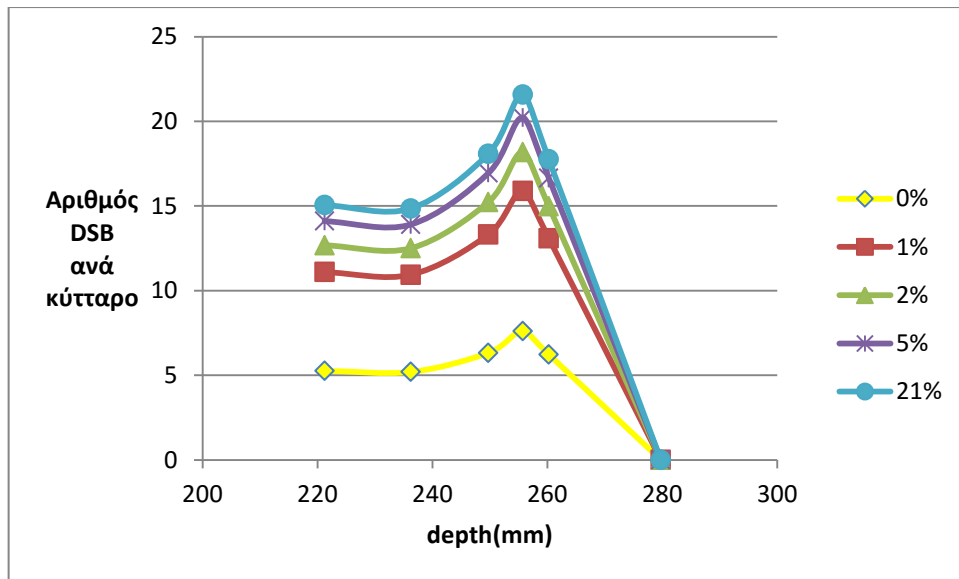
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



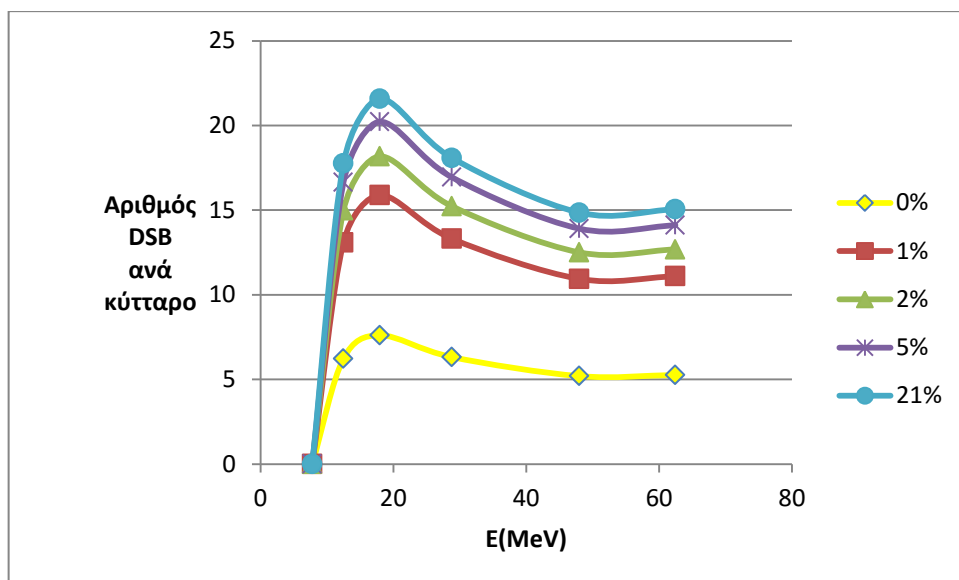
Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 2%



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οζυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οζυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε τα ίδια που αναφέραμε και στο Α) για το 1.

## 2. 60 χρωμοσώματα

Όμοιοι πίνακες και διαγράμματα με αυτούς του Α) 2. εκτός από τις παρακάτω τιμές για βάθος που δεν μελετήθηκε στην Α) περίπτωση.

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ								
	Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
0% O <sub>2</sub>	221,25	62,46	1,06	0,33	19,02	470,90	1087,10	1577,01
1% O <sub>2</sub>	221,25	62,46	1,06	0,33	16,64	443,23	1041,39	1501,26
2% O <sub>2</sub>	221,25	62,46	1,06	0,33	19,02	470,90	1087,10	1577,01
5% O <sub>2</sub>	221,25	62,46	1,06	0,33	21,16	493,91	1123,47	1638,53
21%O <sub>2</sub>	221,25	62,46	1,06	0,33	22,58	508,46	1145,50	1676,54

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε τα ίδια που αναφέραμε και στο Α) για το 1.

## 3. 90 χρωμοσώματα

Παρακάτω παρουσιάζουμε σε πίνακες τις διάφορες τιμές των ομαδοποιημένων βλαβών που προκαλούν τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς για διάφορες τιμές οξυγόνου.

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0%*

90 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	11,84	471,01	1196,73	1679,58
236,25	47,99	1,31	0,32	11,69	461,65	1171,80	1645,14
249,75	28,80	1,99	0,38	14,22	552,93	1399,02	1966,16
255,75	17,94	2,96	0,45	17,12	642,07	1617,63	2276,82
260,25	12,48	4,01	0,36	14,01	511,95	1282,04	1808,00
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,08	0,19	0,27

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 1%*

90 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	24,96	664,84	1562,07	2251,87
236,25	47,99	1,31	0,32	24,61	651,44	1528,36	2204,42
249,75	28,80	1,99	0,38	29,95	779,62	1820,19	2629,77
255,75	17,94	2,96	0,45	35,75	904,58	2097,01	3037,34
260,25	12,48	4,01	0,36	29,45	719,76	1654,71	2403,92
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,005	0,11	0,25	0,36

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2%*

90 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	28,53	706,34	1630,63	2365,50
236,25	47,99	1,31	0,32	28,13	692,06	1595,07	2315,26
249,75	28,80	1,99	0,38	34,27	828,05	1898,42	2760,73
255,75	17,94	2,96	0,45	40,90	960,55	2185,41	3186,86
260,25	12,48	4,01	0,36	33,70	763,95	1722,99	2520,64
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,01	0,12	0,26	0,38

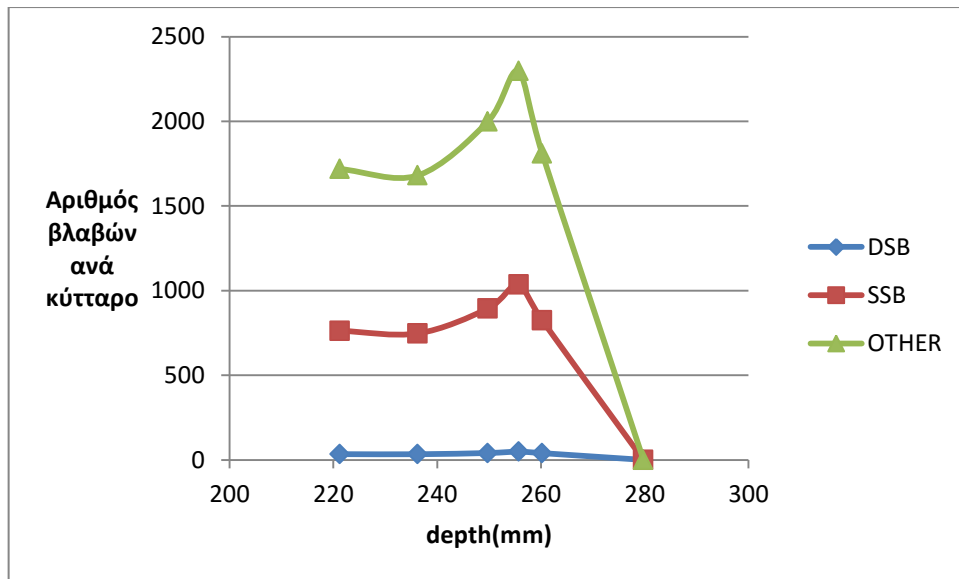
*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 5%*

90 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	31,73	740,86	1685,18	2457,77
236,25	47,99	1,31	0,32	31,29	725,81	1648,32	2405,41
249,75	28,80	1,99	0,38	38,12	868,28	1960,73	2867,13
255,75	17,94	2,96	0,45	45,51	1006,89	2255,35	3307,75
260,25	12,48	4,01	0,36	37,45	800,62	1776,98	2615,05
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,01	0,12	0,27	0,39

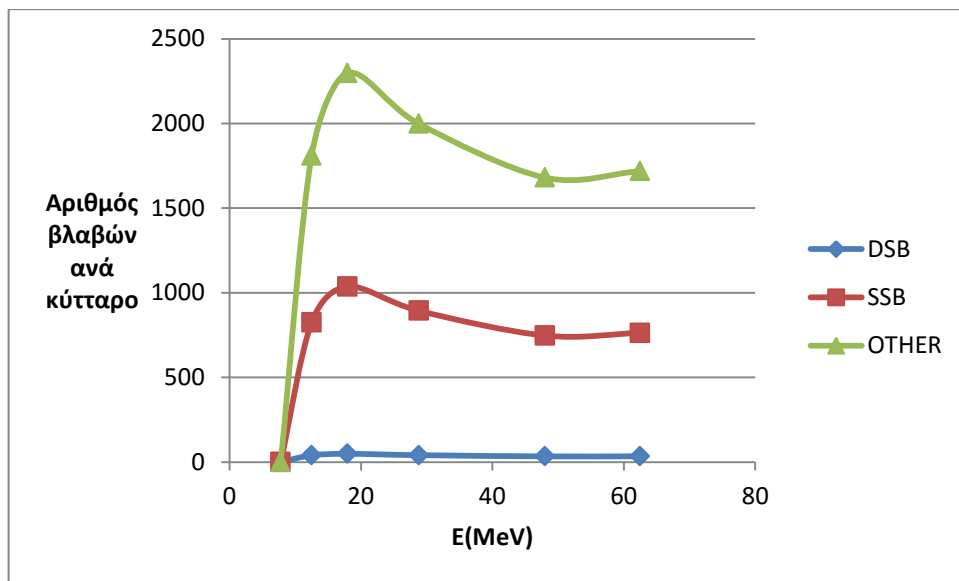
*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%*

90 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο			
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο
221,25	62,46	1,06	0,33	33,87	762,68	1718,23	2514,78
236,25	47,99	1,31	0,32	33,42	747,12	1680,32	2460,86
249,75	28,80	1,99	0,38	40,70	893,72	1998,29	2932,70
255,75	17,94	2,96	0,45	48,56	1036,20	2297,70	3382,46
260,25	12,48	4,01	0,36	39,94	823,80	1809,14	2672,88
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,01	0,13	0,27	0,40

Για ποσοστό συγκέντρωσης 5%  $O_2$  σε μια περιοχή του όγκου παραθέτουμε τα παρακάτω σχεδιαγράμματα για τις ομαδοποιημένες βλάβες που μπορούν να προκληθούν από τα πρωτόνια σε υγιείς ιστούς. Τα διαγράμματα για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου είναι παρόμοια.

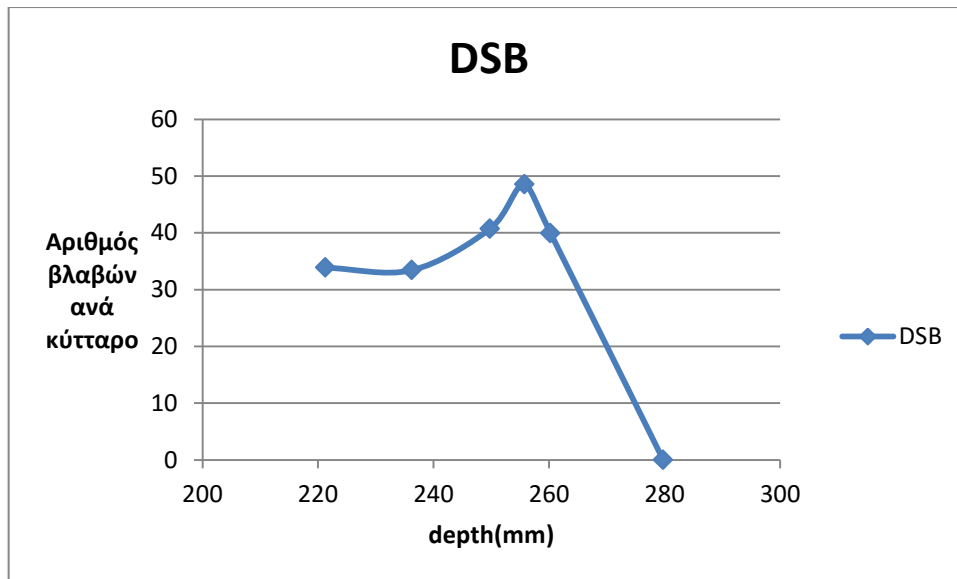


*Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%*

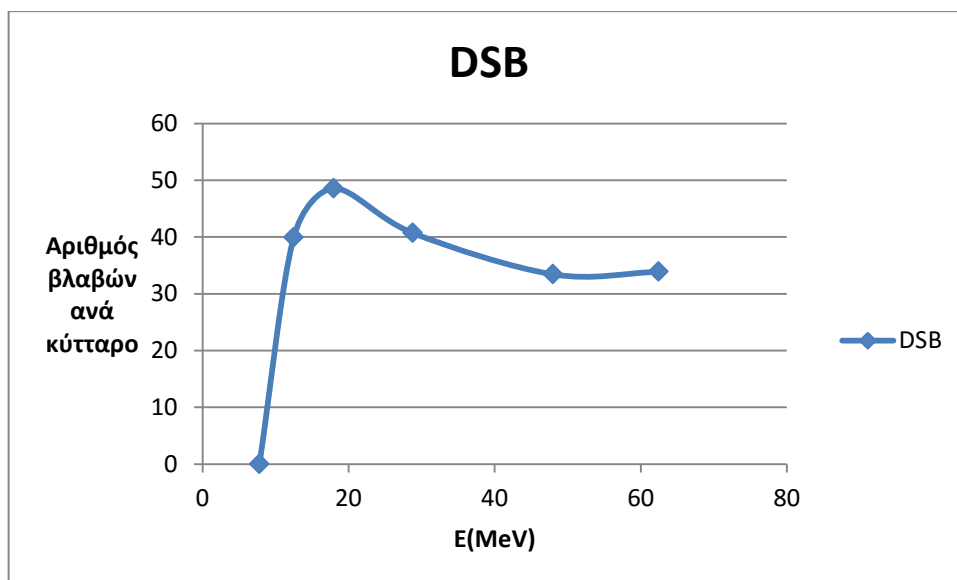


*Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%*

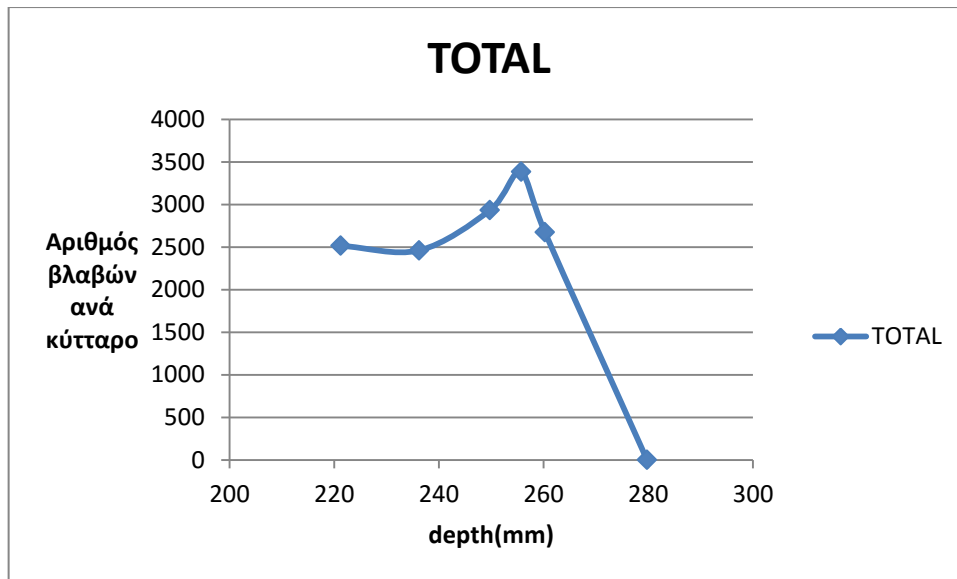




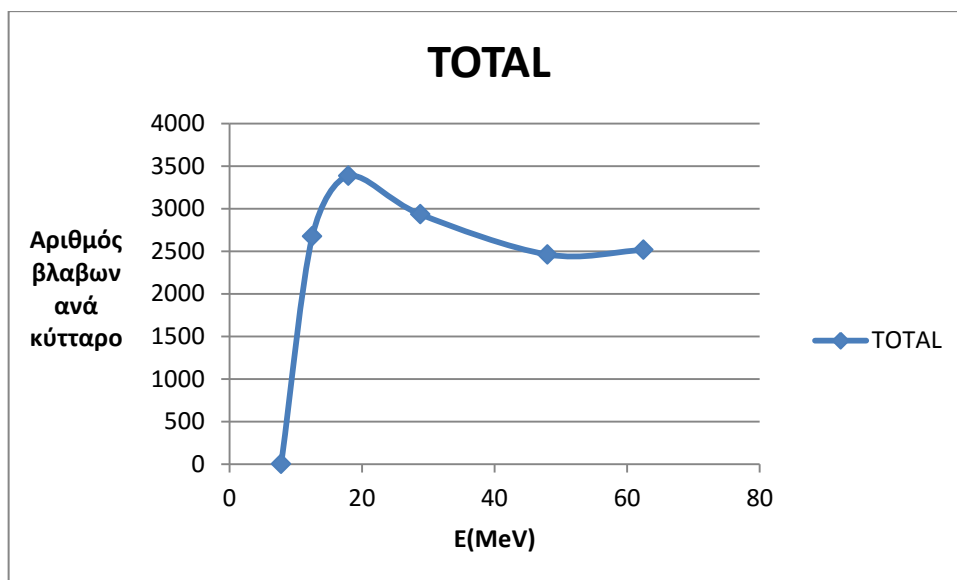
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οζυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%



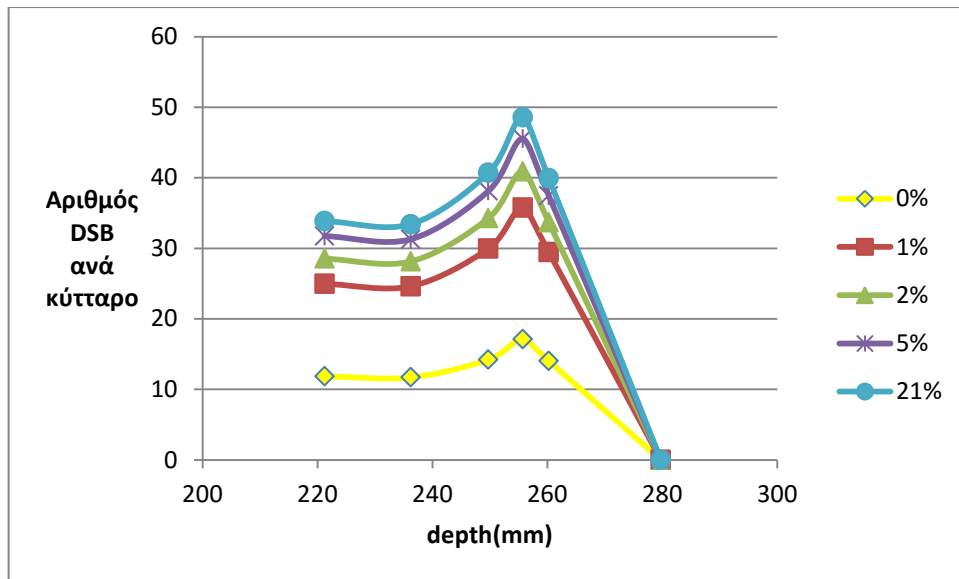
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οζυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%



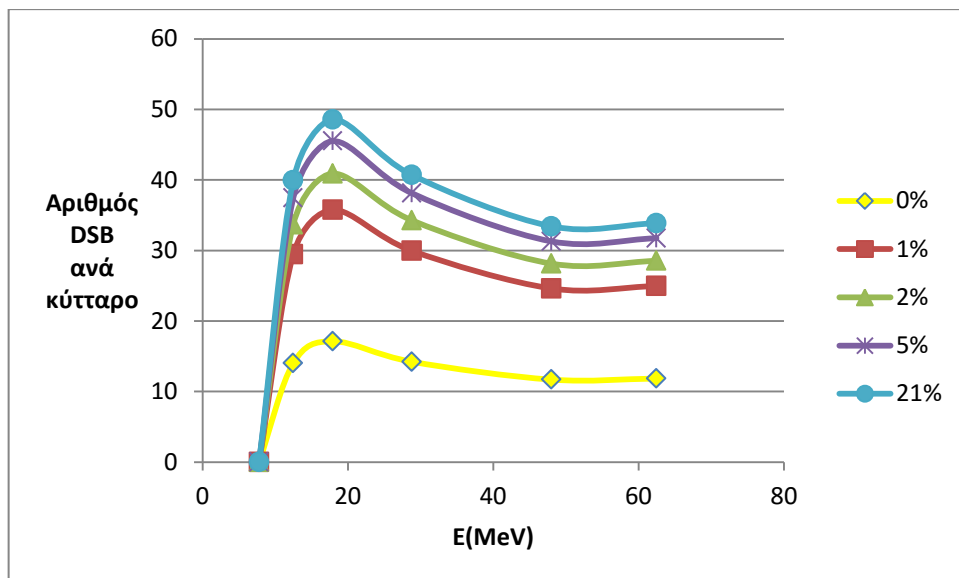
Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%



Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%



Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%



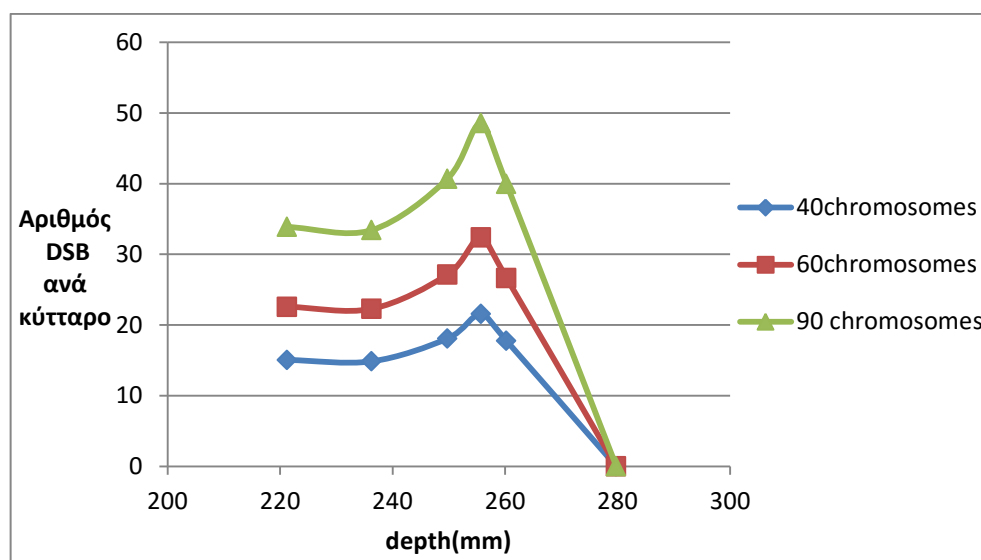
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 90 χρωμοσωμάτων και ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%,1%,2%,5%,21%

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε τα ίδια που αναφέραμε και στο Α) για το 1.

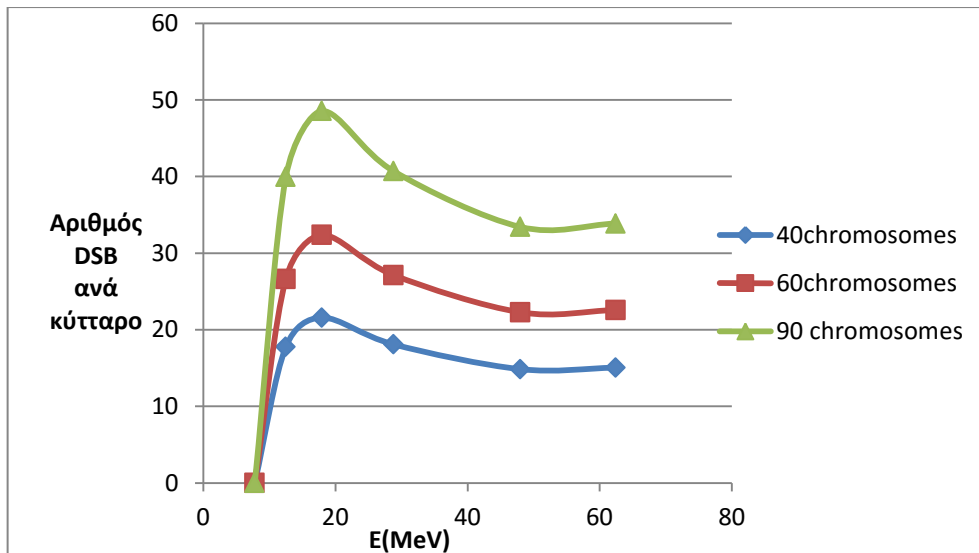
**4. Σύγκριση των ομαδοποιημένων βλαβών DSB για τις περιπτώσεις 40,60 και 90 χρωμοσωμάτων**

*Πίνακας ομαδοποιημένων DSB βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια για τις περιπτώσεις 40,60,90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%*

Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	21% Οξυγόνο		
				#DSB/κύτ.- 40 χρωμ.	#DSB/κύτ.- 60 χρωμ.	#DSB/κύτ.- 90 χρωμ.
221,25	62,46	1,06	0,33	15,05	22,58	33,87
236,25	47,99	1,31	0,32	14,85	22,28	33,42
249,75	28,80	1,99	0,38	18,09	27,13	40,70
255,75	17,94	2,96	0,45	21,58	32,37	48,56
260,25	12,48	4,01	0,36	17,75	26,63	39,94
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,004	0,01



*Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40,60,90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%*



*Διάγραμμα του αριθμού ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια (DSB,SSB,OTHER) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων για την περίπτωση 40,60,90 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 21%*

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των χρωμοσωμάτων τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των DSB. Συγκεκριμένα, παρατηρούμε μια αύξηση 33% από τα 40 στα 60 χρωμοσώματα, μια αύξηση 33% από τα 60 στα 90 χρωμοσώματα και μια αύξηση 56% από τα 40 στα 90 χρωμοσώματα.

## 6.2 Σύγκριση ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από φωτόνια και πρωτόνια

Σε αυτή την ενότητα γίνεται σύγκριση των ομαδοποιημένων βλαβών που προκαλούνται από τα φωτόνια και αυτών που προκαλούνται από τα πρωτόνια. Επίσης γίνεται σύγκριση των τιμών RBE τους για βλάβες DSB και NON-DSB. Οι συγκρίσεις αυτές γίνονται για διαφορετικά ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου και για δύο περιπτώσεις αριθμού χρωμοσωμάτων (40 και 60). Τέλος γίνεται σύγκριση των πινάκων των αρχείων εξόδου του MCDS των φωτονίων και των πρωτονίων. Αναλυτικά θα ασχοληθούμε στη σχετική υποενότητα.

### 1. 40 χρωμοσώματα

*Πίνακες ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0% και 1%*

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	5,07	205,70	523,95	734,71	5,20	205,18	520,79	731,16	1,02	1,00
249,75	28,80	1,99	0,38	6,07	246,60	628,15	880,83	6,32	245,75	621,80	873,87	1,04	0,99
255,75	17,94	2,96	0,45	7,07	287,15	731,44	1025,66	7,61	285,37	718,95	1011,92	1,08	0,98
260,25	12,48	4,01	0,36	5,65	229,48	584,53	819,66	6,22	227,53	569,80	803,56	1,10	0,97
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,001	0,04	0,09	0,13	0,001	0,03	0,09	0,12	1,17	0,96

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	10,67	290,53	685,47	986,66	10,94	289,52	679,26	979,73	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	12,79	348,31	821,79	1182,89	13,31	346,51	808,99	1168,81	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	14,89	405,58	956,92	1377,39	15,89	402,04	932,01	1349,93	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	11,90	324,12	764,72	1100,74	13,09	319,90	735,44	1068,42	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,05	0,12	0,17	0,002	0,05	0,11	0,16	1,16	0,94

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2% και 5%*

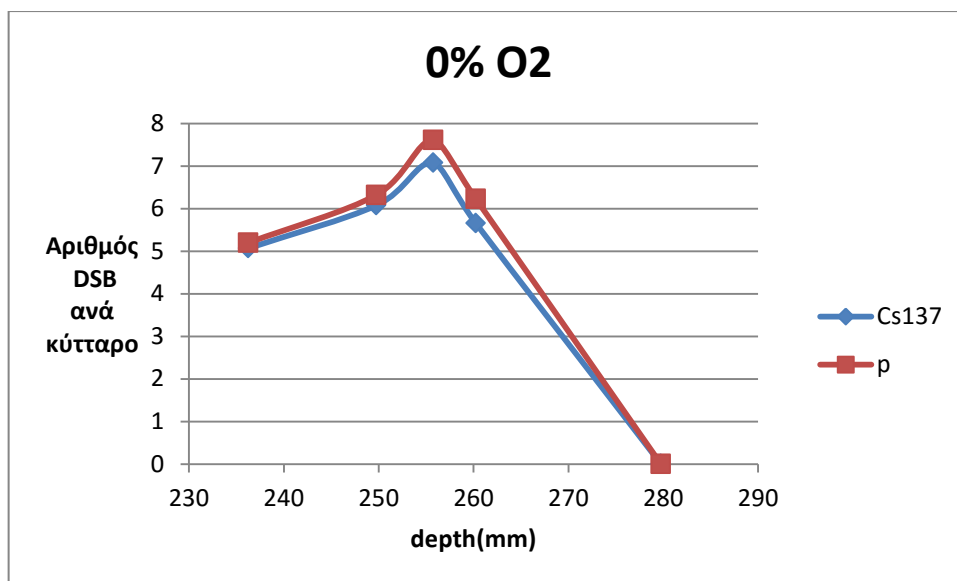
40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο								RBE	
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Cs137				ρ				ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
				Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο		
236,25	47,99	1,31	0,32	12,22	308,69	715,96	1036,87	12,50	307,58	708,91	1028,99	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	14,65	370,08	858,35	1243,07	15,23	368,03	843,76	1227,02	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	17,06	430,93	999,49	1447,48	18,18	426,91	971,30	1416,39	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	13,63	344,38	798,74	1156,75	14,98	339,54	765,78	1120,30	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,05	0,12	0,18	0,002	0,05	0,11	0,17	1,16	0,93

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο								RBE	
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Cs137				ρ				ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
				Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο		
236,25	47,99	1,31	0,32	13,59	323,83	740,17	1077,59	13,91	322,58	732,58	1069,06	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	16,29	388,23	887,37	1291,90	16,94	385,91	871,45	1274,31	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	18,97	452,07	1033,29	1504,33	20,23	447,51	1002,38	1470,12	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	15,16	361,27	825,75	1202,18	16,65	355,84	789,78	1162,26	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,06	0,13	0,18	0,003	0,05	0,12	0,18	1,16	0,93

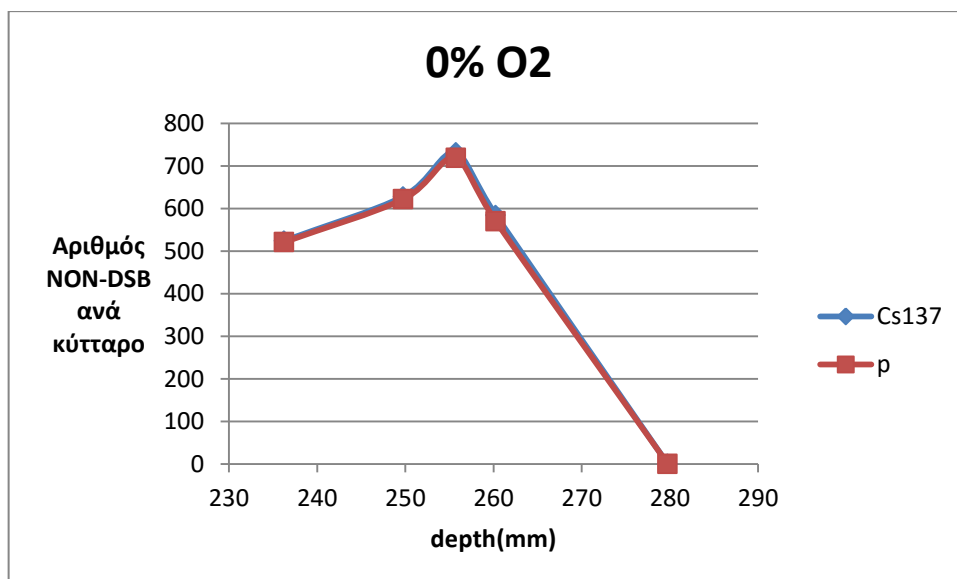
*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%*

40 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	14,50	333,40	754,86	1102,75	14,85	332,05	746,80	1093,70	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	17,39	399,70	904,98	1322,06	18,09	397,22	888,15	1303,45	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	20,25	465,42	1053,79	1539,46	21,58	460,53	1021,20	1503,32	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	16,18	371,94	842,13	1230,25	17,75	366,14	804,07	1187,96	1,10	0,95
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,002	0,06	0,13	0,19	0,003	0,06	0,12	0,18	1,16	0,93

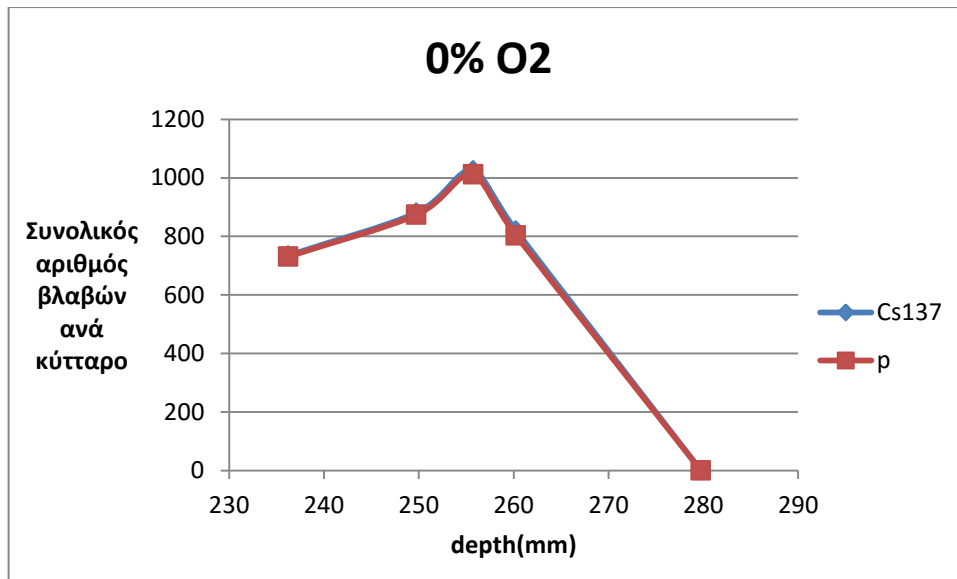




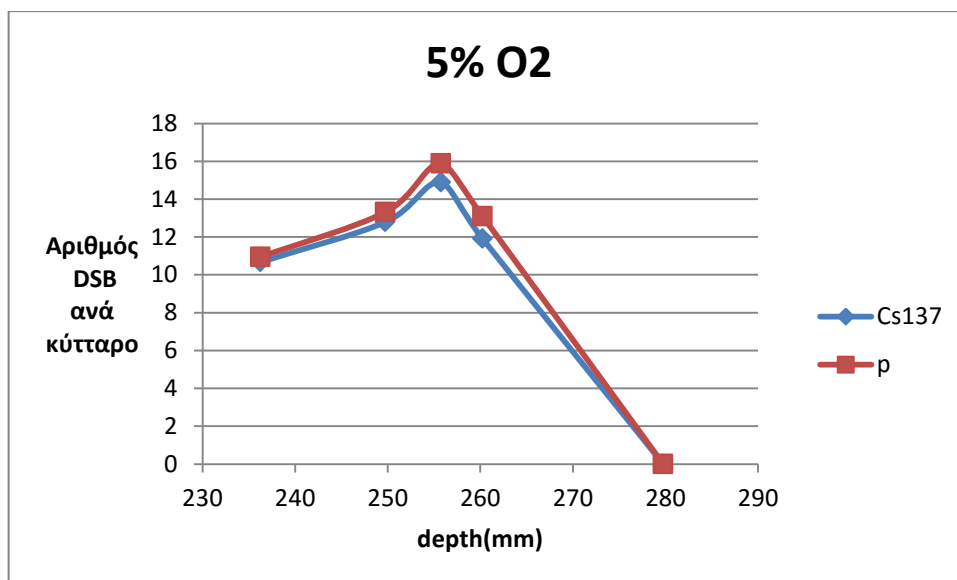
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσεως του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



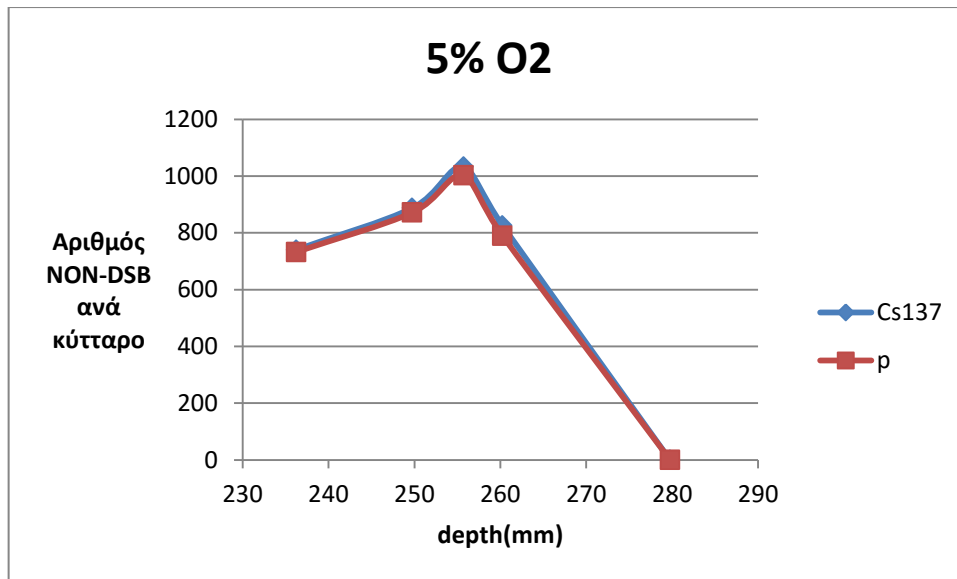
Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών NON-DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσεως του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%



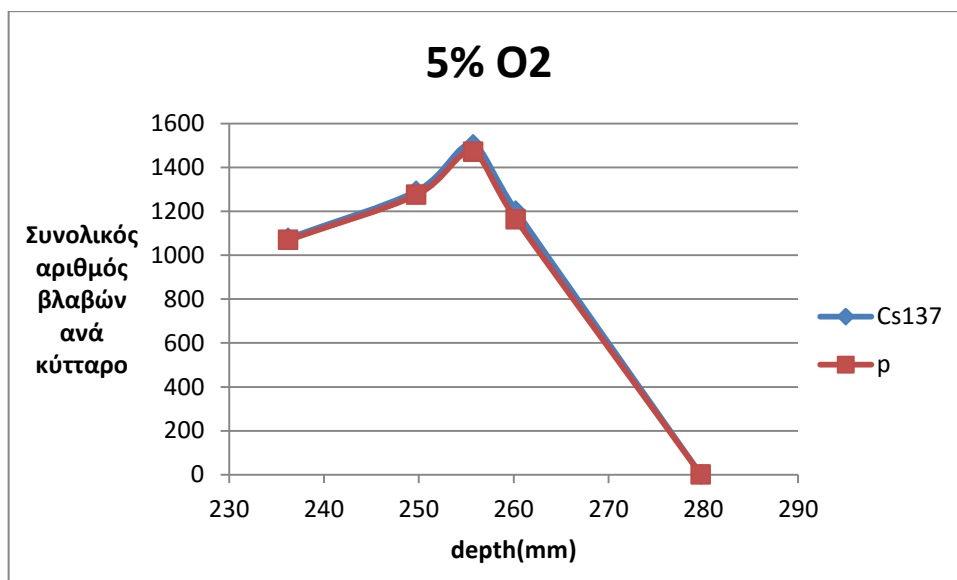
*Διάγραμμα του συνολικού αριθμού των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 0%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 5%*



*Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών NON-DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 5%*



*Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 5%*

**Σημείωση:** Παρόμοιες καμπύλες προκύπτουν για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου.

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε για όλες τις περιπτώσεις συγκέντρωσης οξυγόνου ότι οι ομαδοποιημένες βλάβες DSB που προκαλούν τα πρωτόνια είναι περισσότερες από αυτές των φωτονίων. Συγκεκριμένα όσο αυξάνεται το βάθος τόσο αυξάνεται και η απόκλιση

μεταξύ των τιμών τους. Για το μικρότερο βάθος παρουσιάζουν μια απόκλιση 2%, η οποία για το μεγαλύτερο βάθος γίνεται 14%. Ωστόσο η μέση απόκλιση είναι 7%. Οι ομαδοποιημένες βλάβες SSB, NON-DSB και οι συνολικές των φωτονίων είναι περισσότερες από αυτές των πρωτονίων. Συγκεκριμένα όσο αυξάνεται το βάθος αυξάνεται και η απόκλιση μεταξύ των τιμών τους, με μέση απόκλιση 1% για SSB, 3% για NON DSB και 2,3% για τις συνολικές. Το RBE της δέσμης πρωτονίων για DSB κυμαίνεται από 1,02-1,16, ενώ το RBE για NON DSB κυμαίνεται από 0,93-1.

## 2. 60 χρωμοσώματα

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 0% και 1%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				0% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	7,60	308,54	785,92	1102,07	7,79	307,77	781,20	1096,76	1,02	1,00
249,75	28,80	1,99	0,38	9,11	369,90	942,20	1321,21	9,48	368,62	932,68	1310,77	1,04	0,99
255,75	17,94	2,96	0,45	10,61	430,73	1097,17	1538,52	11,41	428,05	1078,44	1517,91	1,08	0,98
260,25	12,48	4,01	0,36	8,48	344,22	876,79	1229,49	9,34	341,30	854,70	1205,35	1,10	0,97
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,001	0,05	0,13	0,19	0,002	0,05	0,13	0,18	1,17	0,96

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				1% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	16,00	435,79	1028,20	1480,00	16,41	434,29	1018,91	1469,61	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	19,19	522,45	1232,66	1774,29	19,97	519,75	1213,46	1753,17	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	22,34	608,38	1435,40	2066,12	23,83	603,07	1398,03	2024,93	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	17,85	486,18	1147,08	1651,11	19,64	479,84	1103,15	1602,63	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,07	0,18	0,25	0,003	0,07	0,17	0,24	1,16	0,94

*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 2% και 5%*

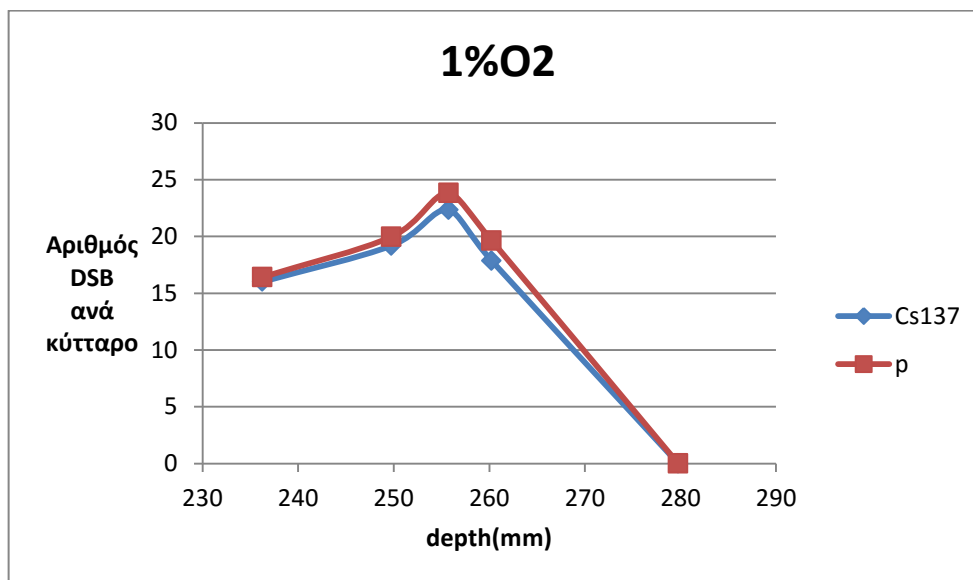
60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				2% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	18,33	463,03	1073,94	1555,30	18,76	461,37	1063,38	1543,50	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	21,98	555,10	1287,49	1864,57	22,84	552,03	1265,61	1840,49	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	25,59	646,40	1499,25	2171,24	27,27	640,38	1456,97	2124,61	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	20,45	516,56	1198,10	1735,12	22,46	509,31	1148,67	1680,45	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,08	0,18	0,27	0,004	0,08	0,17	0,25	1,16	0,93

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				5% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	20,39	485,75	1110,26	1616,39	20,86	483,87	1098,88	1603,61	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	24,44	582,34	1331,03	1937,81	25,41	578,85	1307,15	1911,42	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	28,46	678,11	1549,95	2256,53	30,34	671,27	1503,60	2205,21	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	22,74	541,91	1238,62	1803,27	24,97	533,75	1184,66	1743,39	1,10	0,96
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,003	0,08	0,19	0,28	0,004	0,08	0,18	0,26	1,16	0,93

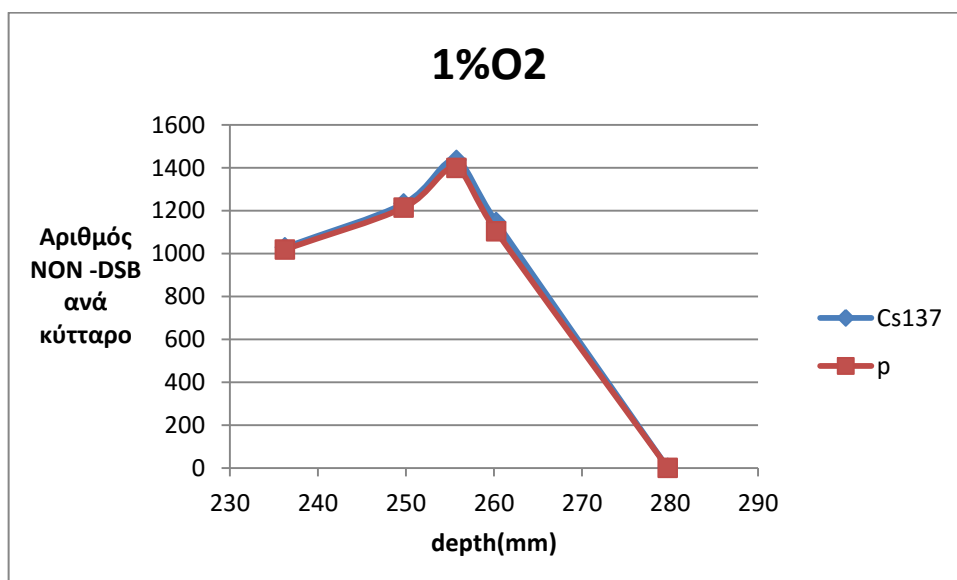
*Πίνακας ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια και της τιμής RBE της δέσμης πρωτονίου για DSB και NON-DSB για την περίπτωση 40 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων 21%*

60 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ				21% Οξυγόνο								RBE	
				Cs137				ρ					
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	Αριθμός DSB ανά κύτταρο	Αριθμός SSB ανά κύτταρο	Αριθμός OTHER ανά κύτταρο	Αριθμός TOTAL ανά κύτταρο	ΓΙΑ DSB	ΓΙΑ NON DSB
236,25	47,99	1,31	0,32	21,75	500,09	1132,28	1654,13	22,28	498,08	1120,21	1640,57	1,02	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	26,08	599,54	1357,44	1983,05	27,13	595,81	1332,19	1955,13	1,04	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	30,37	698,15	1580,70	2309,21	32,37	690,81	1531,83	2255,01	1,07	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	24,27	557,91	1263,20	1845,38	26,63	549,21	1206,11	1781,94	1,10	0,95
279,75	7,79	6,26	0,00005	0,00	0,09	0,19	0,28	0,004	0,08	0,18	0,27	1,16	0,93

Παρουσιάζω τα διαγράμματα μόνο για 1% ποσοστό συγκέντρωσης  $O_2$  καθώς όπως είδαμε και παραπάνω στα διαγράμματα για τα 40 χρωμοσώματα οι καμπύλες είναι ίδιες για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου.

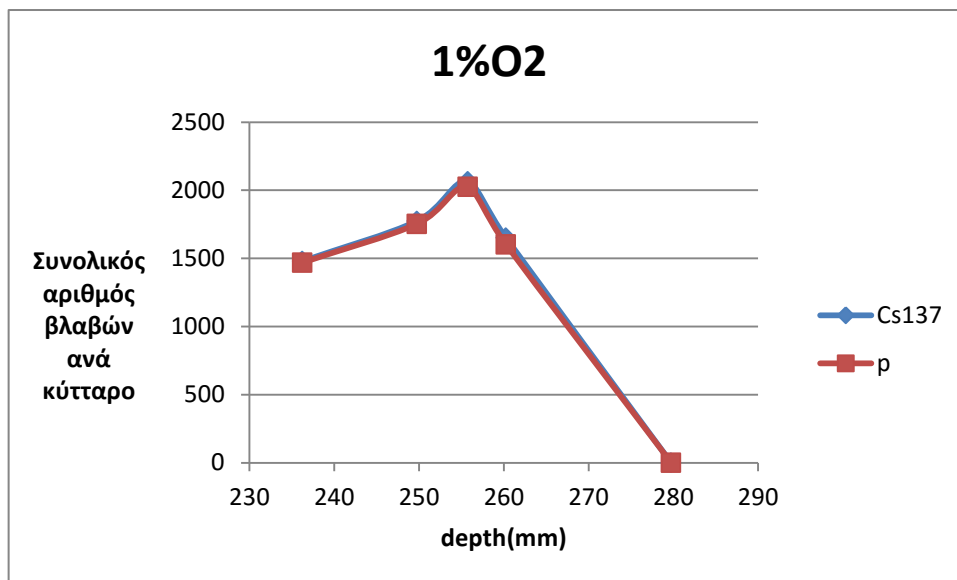


Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%



Διάγραμμα του αριθμού των βλαβών NON-DSB ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%





*Διάγραμμα του αριθμού των συνολικών βλαβών ανά κύτταρο επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια συναρτήσει του βάθους του όγκου για την περίπτωση 60 χρωμοσωμάτων και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 1%*

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε ακριβώς τα ίδια που παρατηρήσαμε και στα 40 χρωμοσώματα με τις ίδιες αποκλίσεις και για τις βλάβες και για το RBE.

### **3. Σύγκριση των πινάκων 3, 4, 5, 6 των αρχείων εξόδου του MCDS των πρωτονίων και των φωτονίων**

Οι τιμές που συγκρίνονται αφορούν μόνο τις περιπτώσεις για 0% και 5% ποσοστό συγκέντρωσης  $O_2$  των ακτινοβολούμενων κυττάρων.

Πίνακας των χαρακτηριστικών τιμών των ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια για την περίπτωση ακτινοβολούμενων κυττάρων με 0% ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου

<b>0% Οξυγόνο</b>				
	DSB	SSB	OTHER	TOTAL
<b>NUMBER OF CLUSTERS PER CELL PER TRACK</b>				
γ	0,008	0,31	0,79	1,11
ρ	0,070	2,61	6,58	9,26
<b>CLUSTER LENGTH(in base pair)</b>				
γ	1,254	0,43	0,28	0,33
ρ	1,258	0,45	0,29	0,34
<b>DENSITY OF LESIONS FORMING A CLUSTER (in units of lesions per nucleotide)</b>				
γ	0,0393	0,0715	0,0776	0,0756
ρ	0,0391	0,0707	0,0773	0,0751
<b>CLUSTER COMPOSITION(%Sb per cluster)</b>				
γ	14,87	14,52	0	4,167
ρ	14,75	14,38	0	4,165

Πίνακας των χαρακτηριστικών τιμών των ομαδοποιημένων βλαβών επαγόμενων από πρωτόνια και φωτόνια για την περίπτωση ακτινοβολούμενων κυττάρων με 5% ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου

<b>5% Οξυγόνο</b>				
	DSB	SSB	OTHER	TOTAL
<b>NUMBER OF CLUSTERS PER CELL PER TRACK</b>				
γ	0,02	0,49	1,12	1,63
ρ	0,19	4,10	9,18	13,46
<b>CLUSTER LENGTH(in base pair)</b>				
γ	1,48	0,61	0,36	0,45
ρ	1,52	0,64	0,38	0,47
<b>DENSITY OF LESIONS FORMING A CLUSTER (in units of lesions per nucleotide)</b>				
γ	0,0374	0,065	0,0744	0,071
ρ	0,0372	0,064	0,0738	0,070
<b>CLUSTER COMPOSITION(%Sb per cluster)</b>				
γ	13,82	13,28	0	4,166
ρ	13,63	13,07	0	4,167

### Ερμηνεία των δεδομένων των πινάκων

-*NUMBER OF CLUSTERS PER CELL PER TRACK*: Αριθμός ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο ανά μονοπάτι

-*CLUSTER LENGTH(in base pair)*: Μήκος της ομαδοποιημένης βλάβης (σε ζευγάρι βάσης)

-*DENSITY OF LESIONS FORMING A CLUSTER (in units of lesions per nucleotide)*: Πυκνότητα των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη (σε μονάδες βλαβών ανά νουκλεοτίδιο)

-*CLUSTER COMPOSITION (% Sb per cluster)*: Σύσταση της ομαδοποιημένης βλάβης (% Sb ανά ομαδοποιημένη βλάβη)

% Sb: είναι το ποσοστό των βλαβών οι οποίες είναι θραύσεις των κλώνων του DNA. Ο αριθμός των Sb είναι  $[(\% \text{ Sb}) / 100] * [\text{αριθμός βλαβών}]$

**Παρατήρηση:** Στους πίνακες αυτούς μεγάλη διαφορά μεταξύ πρωτονίων και φωτονίων παρατηρούμε για τις ομαδοποιημένες βλάβες ανά κύτταρο ανά μονοπάτι. Συγκεκριμένα οι τιμές των πρωτονίων είναι 9 φορές οι τιμές των φωτονίων. Το μήκος των ομαδοποιημένων βλαβών είναι ελάχιστα μεγαλύτερο για τα πρωτόνια με απόκλιση περίπου 3,5% από τα φωτόνια. Η πυκνότητα των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη και η σύσταση των ομαδοποιημένων βλαβών των φωτονίων είναι περίπου 0,9% μεγαλύτερες από αυτές των πρωτονίων. Οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν και για τις δύο τιμές οξυγόνου.

### **6.3 RBE της δέσμης πρωτονίων**

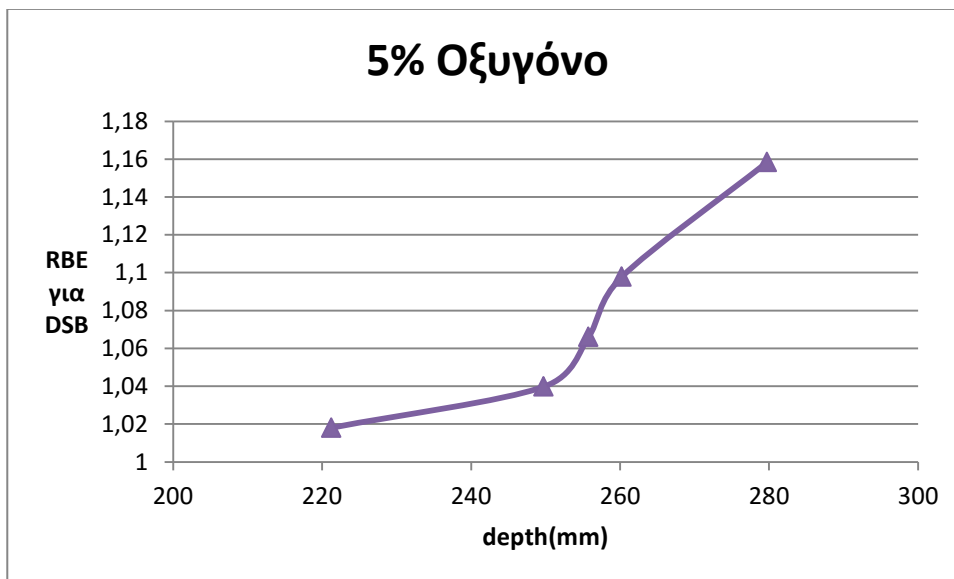
Παρακάτω παρουσιάζουμε πίνακες με τιμές του RBE για τη δέσμη πρωτονίων για διάφορα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου. Το RBE υπολογίστηκε για βλάβες DSB και NON-DSB (OTHER). Πιο κάτω παραθέτουμε τα διαγράμματα των RBE συναρτήσει του βάθους του όγκου για ποσοστό συγκέντρωσης  $O_2$  5%. Τα διαγράμματα για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου είναι παρόμοια.

*Πίνακας των RBE της δέσμης πρωτονίων για βλάβες DSB για διάφορα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων*

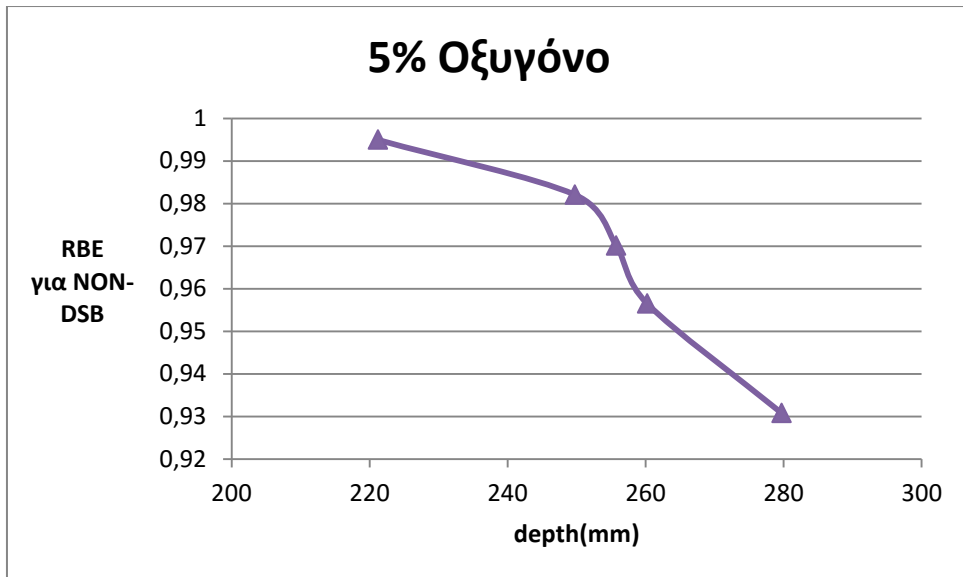
50 Χρωμοσώματα				RBE ΓΙΑ DSB				
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV /um)	Relative Dose	0% O <sub>2</sub>	1% O <sub>2</sub>	2% O <sub>2</sub>	5% O <sub>2</sub>	21% O <sub>2</sub>
221,25	62,46	1,06	0,33	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
249,75	28,80	1,99	0,38	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04
255,75	17,94	2,96	0,45	1,08	1,07	1,07	1,07	1,07
260,25	12,48	4,01	0,36	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
279,75	7,79	6,26	0,0001	1,17	1,16	1,16	1,16	1,16

*Πίνακας των RBE της δέσμης πρωτονίων για βλάβες NON-DSB για διάφορα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων*

50 Χρωμοσώματα				RBE ΓΙΑ NON-DSB				
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV /um)	Relative Dose	0% O <sub>2</sub>	1% O <sub>2</sub>	2% O <sub>2</sub>	5% O <sub>2</sub>	21% O <sub>2</sub>
221,25	62,46	1,06	0,33	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
249,75	28,80	1,99	0,38	0,99	0,98	0,98	0,98	0,98
255,75	17,94	2,96	0,45	0,98	0,97	0,97	0,97	0,97
260,25	12,48	4,01	0,36	0,97	0,96	0,96	0,96	0,95
279,75	7,79	6,26	0,0001	0,96	0,94	0,93	0,93	0,93



*Διάγραμμα του RBE της δέσμης πρωτονίων για βλάβες DSB συναρτήσει του βάθους του όγκου για ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 5%*



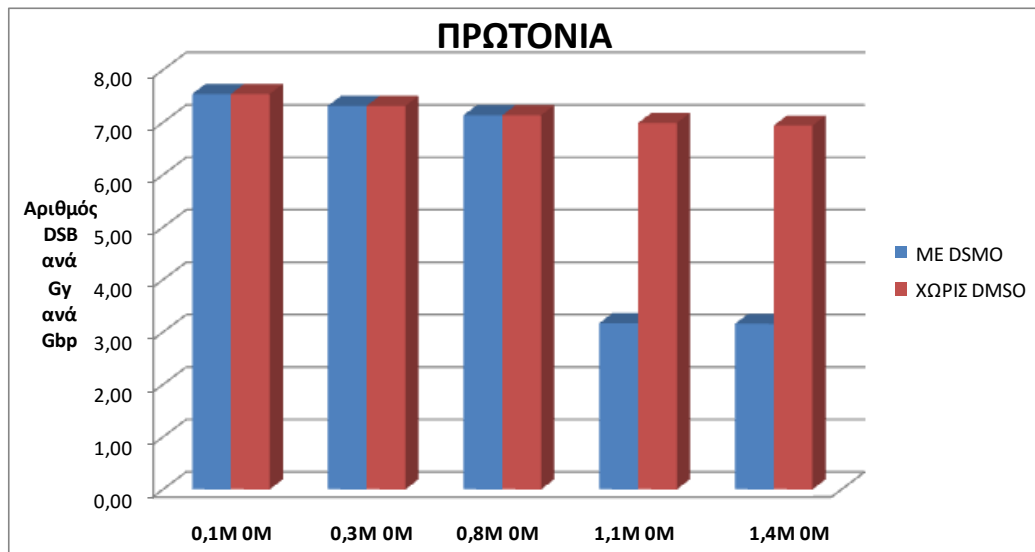
*Διάγραμμα*

*του RBE της δέσμης πρωτονίων για βλάβες NON-DSB συναρτήσει του βάθους του όγκου για ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολούμενων κυττάρων 5%*

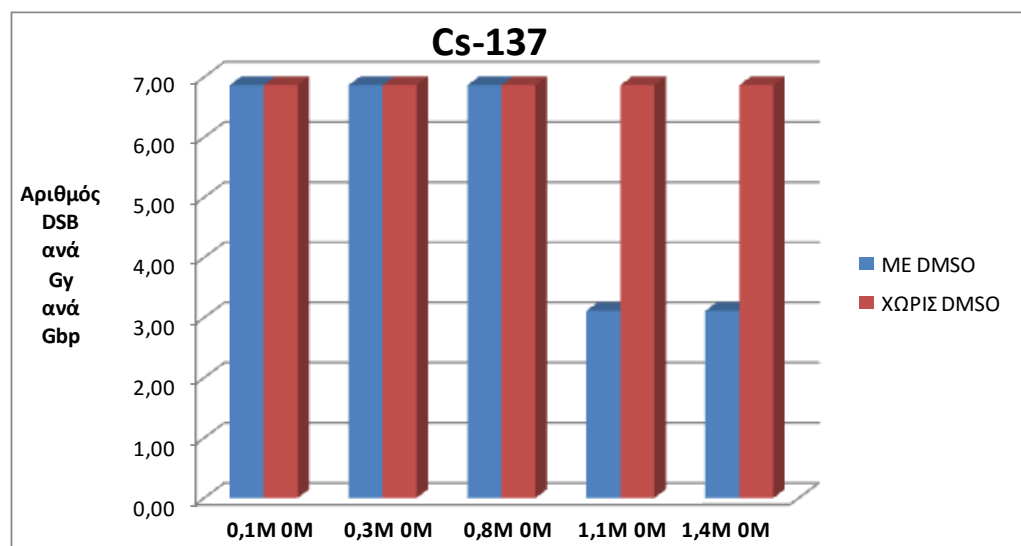
**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε ότι το RBE για DSB όσο αυξάνεται το βάθος αυξάνεται και η τιμή του (περίπου κατά 3%). Το RBE για NON-DSB μειώνεται όσο αυξάνεται το βάθος (περίπου κατά 1,4%). Επίσης παρατηρούμε αύξηση του RBE για DSB με την αύξηση του LET και μείωση του RBE για NON-DSB με μείωση του LET. Ακόμη παρατηρούμε αύξηση του RBE για DSB με την μείωση της κινητικής ενέργειας του πρωτονίου, ενώ για το RBE για NON-DSB παρατηρούμε μείωση του με μείωση της κινητικής ενέργειας. Τέλος όσον αφορά το οξυγόνο, το RBE για DSB είναι ελάχιστα μεγαλύτερο για ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου 0% σε σχέση με τα υπόλοιπα ποσοστά στην Bragg κορυφή και αρκετά μετά από αυτή (περίπου 1% αύξηση), ενώ το RBE για NON-DSB είναι ελάχιστα μεγαλύτερο για ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου 0% σε σχέση με τα υπόλοιπα ποσοστά για όλα τα βάθη (αύξηση περίπου 1%).

## 6.4 DMSO – επίδραση του στον αριθμό ομαδοποιημένων βλαβών

Παρακάτω παρουσιάζουμε δύο ιστογράμματα με τις συγκεντρώσεις του DMSO και τις αντίστοιχες βλάβες DSB ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια και τα φωτόνια με και χωρίς την χρήση του DMSO. Στη συνέχεια, παραθέτουμε ένα πίνακα με τις συγκεντρώσεις του DMSO και τον αριθμό των ομαδοποιημένων βλαβών ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια και τα φωτόνια με και χωρίς τη χρήση του. Τέλος, σχεδιάσαμε μια γραφική παράσταση του αριθμού των βλαβών DSB ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα φωτόνια και τα πρωτόνια συναρτήσει της συγκέντρωσης του DMSO.



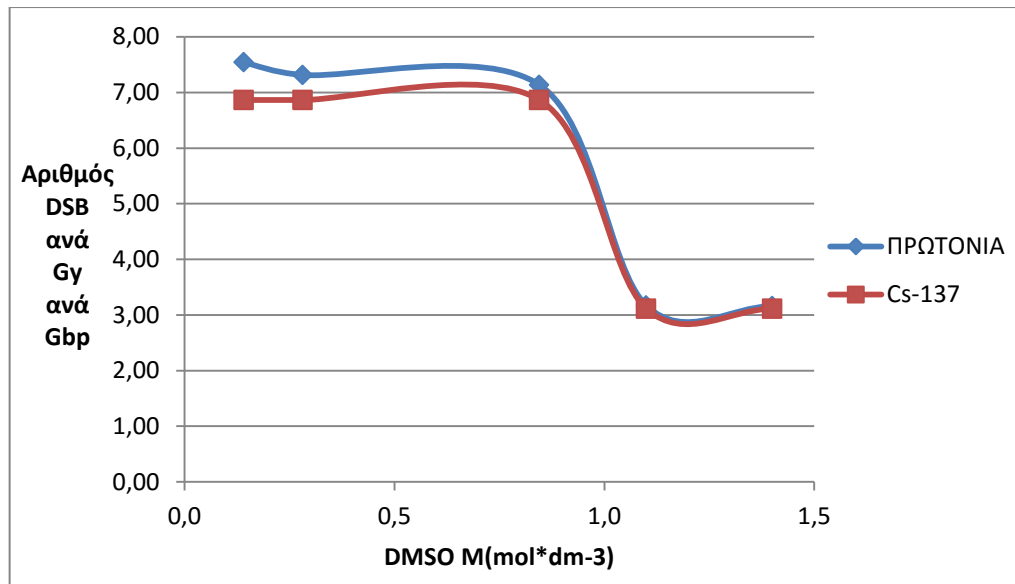
*Ιστόγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια για διάφορες συγκεντρώσεις DMSO*



*Ιστόγραμμα του αριθμού των βλαβών DSB ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα φωτόνια για διάφορες συγκεντρώσεις DMSO*

*Πίνακας των ομαδοποιημένων βλαβών ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα πρωτόνια και τα φωτόνια για διάφορες συγκεντρώσεις DMSO και ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου των ακτινοβολημένων κυττάρων 2%*

2% Οξυγόνο					DSB		SSB		OTHER		TOTAL	
Depth (mm)	Eavg (MeV)	LET (keV/um)	Relative Dose	DMSO M (mol*dm-3)	p	Cs137	P	Cs137	p	Cs137	p	Cs137
200,25	79,05	0,88	1,00	1,4	3,16	3,11	120,38	120,52	303,91	304,8	427,45	428,40
				0	6,94	6,87	173,18	173,42	400,28	402,2	580,40	582,51
221,25	62,46	1,06	1,00	1,1	3,17	3,11	120,33	120,52	303,45	304,8	426,95	428,40
				0	6,99	6,87	173,03	173,42	399,44	402,2	579,45	582,51
249,75	28,80	1,99	1,00	0,8451	7,14	6,87	172,46	173,42	395,39	402,2	574,99	582,51
				0	7,14	6,87	172,46	173,42	395,39	402,2	574,99	582,51
255,75	17,94	2,96	1,00	0,2817	7,32	6,87	171,80	173,42	390,88	402,2	570,00	582,51
				0	7,32	6,87	171,80	173,42	390,88	402,2	570,00	582,51
260,25	12,48	4,01	1,00	0,1408	7,54	6,87	170,98	173,42	385,63	402,2	564,15	582,51
				0	7,54	6,87	170,98	173,42	385,63	402,2	564,15	582,51



Γραφική παράσταση του αριθμού των βλαβών DSB ανά Gy ανά Gbp που επάγονται από τα φωτόνια για διάφορες συγκεντρώσεις DMSO

**Παρατηρήσεις:** Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του DMSO μειώνεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά Gy ανά Gbp και για τα πρωτόνια και για τα φωτόνια. Συγκεκριμένα για μικρές συγκεντρώσεις (έως περίπου 0,8 M) ο αριθμός τους είναι σχεδόν σταθερός και ίδιος με αυτόν χωρίς τη χρήση DMSO. Για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις DSMO (περίπου 1,1M) μειώνεται ο αριθμός των βλαβών αρκετά και για τα πρωτόνια και για τα φωτόνια. Πιο λεπτομερώς, κατά 55% για τις DSB, κατά 30% για τις SSB, κατά 24% για τις NON-DSB και κατά 26% για τις συνολικές βλάβες. Μια πολύ μικρή μείωση παραπάνω στον αριθμό των ομαδοποιημένων βλαβών εμφανίζουν τα φωτόνια σε σχέση με τα πρωτόνια, η οποία όμως είναι μηδαμινή (κάτω από 1%).

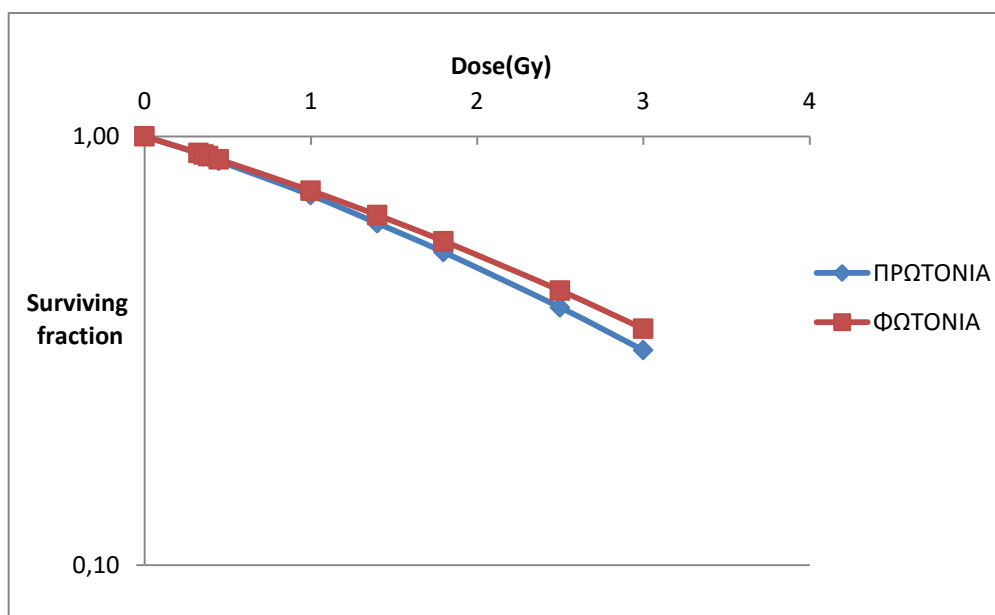
## 6.5 Κλάσματα επιβίωσης των πρωτονίων και των φωτονίων

Παρακάτω παρουσιάζω τον πίνακα με τις σταθερές και τις δόσεις με τις οποίες υπολογίσαμε το κλάσμα επιβίωσης για τα πρωτόνια και τα φωτόνια και πιο κάτω παραθέτω ένα διάγραμμα του κλάσματος επιβίωσης συναρτήσει της δόσης της δέσμης πρωτονίων σε λογαριθμική κλίμακα. Οι τιμές του RBE που χρησιμοποιήσαμε για τον υπολογισμό των  $\alpha$ ,  $\beta$  από τους τύπους (3.7), (3.8) αφορούν την περίπτωση με 2% ποσοστό συγκέντρωσης  $O_2$  των ακτινοβολημένων κυττάρων. Ακόμη από τη βιβλιογραφία [61] γνωρίζουμε ότι οι σταθερές του κλάσματος επιβίωσης για τα φωτόνια είναι  $\alpha_\gamma = 0,265 Gy^{-1}$  και  $\beta_\gamma = 0,0265 Gy^{-2}$ .



Πίνακας των σταθερών του κλάσματος επιβίωσης για τα πρωτόνια και των κλασμάτων επιβίωσης για τα φωτόνια και τα φωτόνια για την περίπτωση με 2% ποσοστό συγκέντρωσης O<sub>2</sub> των ακτινοβολημένων κυττάρων

Dose( Gy)	ΠΡΩΤΟΝΙΑ			ΦΩΤΟΝΙΑ
	$\alpha(Gy^{-1})$	$\beta(Gy^{-2})$	S	S
0,00005	0,31	0,036	1,00	1,00
0,33	0,27	0,027	0,91	0,91
0,36	0,29	0,032	0,90	0,91
0,38	0,28	0,029	0,90	0,90
0,45	0,28	0,030	0,88	0,88
1,00	0,29	0,031	0,73	0,75
1,40	0,29	0,031	0,63	0,66
1,80	0,29	0,031	0,54	0,57
2,50	0,29	0,031	0,40	0,44
3,00	0,29	0,031	0,32	0,36



Γραφική παράσταση των κλασμάτων επιβίωσης συναρτήσεις της δόσης για τα πρωτόνια και τα φωτόνια για την περίπτωση με 2% ποσοστό συγκέντρωσης O<sub>2</sub> των ακτινοβολημένων κυττάρων

**Παρατήρηση:** Παρατηρούμε ότι το κλάσμα επιβίωσης είναι μεγαλύτερο για όλες τις δόσεις στα φωτόνια από ότι στα πρωτόνια, με απόκλιση περίπου 3%. Επίσης και για τα φωτόνια και για τα πρωτόνια όσο αυξάνεται η δόση μειώνεται το κλάσμα επιβίωσης, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο.

## 7<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ ‘ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ’

Από τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων μας συμπεραίνουμε ότι οι ομαδοποιημένες βλάβες DSB, SSB και NON-DSB που προκαλούν τα πρωτόνια παίρνουν την μέγιστη τιμή τους στη Bragg κορυφή. Αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς στη Bragg κορυφή έχουμε τη μέγιστη απορρόφηση ακτινοβολίας και την μεγαλύτερη εναπόθεση της ενέργειας της ακτινοβολίας, οπότε και η εκάστοτε ακτινοβολία προκαλεί περισσότερες βλάβες σε αυτό το σημείο. Επίσης, όσο αυξάνεται το βάθος του όγκου, πριν τη Bragg κορυφή οι ομαδοποιημένες βλάβες των πρωτονίων αυξάνονται και μετά τη Bragg κορυφή μειώνονται. Μείωση της ενέργειας της δέσμης πριν τη Bragg κορυφή οδηγεί σε αύξηση των ομαδοποιημένων βλαβών, ενώ μετά τη Bragg κορυφή η συνέχιση της μείωσης της ενέργειας της δέσμης οδηγεί σε μείωση των ομαδοποιημένων βλαβών. Ακόμη, παρατηρήσαμε όπως ήταν αναμενόμενο ότι όσο μεγαλύτερη είναι η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας τόσο περισσότερες είναι οι ομαδοποιημένες βλάβες που προκαλούνται.

Περισσότερες είναι οι NON-DSB ομαδοποιημένες βλάβες (περίπου 60 φορές περισσότερες από τις DSB με εξαίρεση στο 0% ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου  $O_2$  που φτάνει και τις 100 φορές), στη συνέχεια οι SSB (περίπου 25 φορές περισσότερες από τις DSB) και οι λιγότερες είναι οι DSB για τις διάφορες τιμές βάθους, ενέργειας και συγκέντρωσης οξυγόνου. Αυτό οφείλεται στην διαδοχή πολυπλοκότητας τους σαν βλάβες, με πιο πολύπλοκες τις DSB, στη συνέχεια τις SSB και ακολούθως τις NON-DSB. Όσο πιο πολύπλοκη μια βλάβη τόσο περισσότερη δόση και εναπόθεση ενέργειας από την ακτινοβολία χρειάζεται για να δημιουργηθεί. Επιπλέον, όπως ήταν αναμενόμενο όσο αυξάνεται το LET πριν την Bragg κορυφή αυξάνονται οι βλάβες και όταν συνεχίζει να αυξάνεται μετά την Bragg κορυφή οι βλάβες μειώνονται, εφόσον το σωματίδιο έχει χάσει την περισσότερη ενέργεια του και αρχίζει να επιβραδύνεται.

Όσον αφορά το οξυγόνο, καταλήγουμε ότι όσο αυξάνεται το οξυγόνο τόσο αυξάνονται και όλων των ειδών οι ομαδοποιημένες βλάβες των πρωτονίων και των φωτονίων. Για 0% ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου οι ομαδοποιημένες βλάβες είναι πολύ λιγότερες από ότι για 1% (αύξηση περίπου 100%). Όταν το ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου κυμαίνεται από 1-21 % οι αποκλίσεις δεν είναι τόσο μεγάλες και όσο αυξάνεται το ποσοστό συγκέντρωσης του τόσο πιο πολύ μικρές γίνονται οι αποκλίσεις αυτές (13%, 10%, 6%). Μεγάλη συγκέντρωση οξυγόνου συνεπάγεται πολλές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και επομένως πολλές βλάβες. Μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου κάτω από συνθήκες υποξίας έχει σαν αποτέλεσμα μείωση στο ρυθμό σχηματισμού των ελευθέρων ριζών και επομένως οδηγεί σε μείωση της αποδοτικότητας των ελευθέρων ριζών να παράγουν βλάβες DNA.

Όσον αφορά τον αριθμό χρωμοσωμάτων, συμπεραίνουμε ότι μεγαλύτερος αριθμός χρωμοσωμάτων συνεπάγεται μεγαλύτερο αριθμό ομαδοποιημένων βλαβών (DSB,SSB,NON-DSB) και για τα φωτόνια και για τα πρωτόνια. Αυτό ήταν αναμενόμενο αφού όσα περισσότερα Gbp υπάρχουν τόσες περισσότερες βλάβες ανά Gy και ανά Gbp

μπορούν να προκληθούν. Συγκεκριμένα παρατηρείται μια αύξηση 18% στις βλάβες DSB από τα 50 στα 60 χρωμοσώματα. Από την άλλη στη σύγκριση των 40,60,90 χρωμοσωμάτων παρατηρούμε μια αύξηση 33% των βλαβών DSB από τα 40 στα 60 χρωμοσώματα, μια αύξηση 33% από τα 60 στα 90 χρωμοσώματα και μια αύξηση 56% από τα 40 στα 90 χρωμοσώματα.

Συγκρίνοντας τους αριθμούς των ομαδοποιημένων βλαβών των φωτονίων και των πρωτονίων καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι για όλες τις περιπτώσεις ποσοστού συγκέντρωσης οξυγόνου οι ομαδοποιημένες βλάβες DSB που προκαλούν τα πρωτόνια είναι περισσότερες από αυτές των φωτονίων. Συγκεκριμένα όσο αυξάνεται το βάθος τόσο αυξάνεται και η απόκλιση μεταξύ των τιμών τους. Για το μικρότερο βάθος παρουσιάζουν μια απόκλιση 2%, η οποία για το μεγαλύτερο βάθος γίνεται 14%. Ωστόσο η μέση απόκλιση είναι 7%. Οι ομαδοποιημένες βλάβες SSB, NON-DSB και οι συνολικές των φωτονίων είναι περισσότερες από αυτές των πρωτονίων. Συγκεκριμένα όσο αυξάνεται το βάθος αυξάνεται και η απόκλιση μεταξύ των τιμών τους, με μέση απόκλιση 1% για SSB, 3% για NON-DSB και 2,3% για τις συνολικές. Τα δεδομένα αυτά δεν μεταβάλλονται με την αλλαγή του αριθμού χρωμοσωμάτων.

Επίσης συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ πρωτονίων και φωτονίων για τις ομαδοποιημένες βλάβες ανά κύτταρο ανά μονοπάτι. Συγκεκριμένα οι τιμές των πρωτονίων είναι 9 φορές οι τιμές των φωτονίων. Ακόμη το μήκος των ομαδοποιημένων βλαβών είναι ελάχιστα μεγαλύτερο για τα πρωτόνια με απόκλιση περίπου 3,5% από τα φωτόνια. Οι διαφορές αυτές στις βλάβες μεταξύ των πρωτονίων και των φωτονίων οφείλονται στο ότι τα πρωτόνια είναι υψηλού LET και σε μικρή διαδρομή δημιουργούν περισσότερες και πιο σύνθετες βλάβες (DSB). Τέλος η πυκνότητα των βλαβών των φωτονίων που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη και η σύνθεση των ομαδοποιημένων βλαβών των φωτονίων είναι περίπου 0,9% μεγαλύτερες από αυτές των πρωτονίων. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν για οποιοδήποτε ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου.

Για το RBE καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα. Για το RBE των DSB ότι όσο αυξάνεται το βάθος αυξάνεται και η τιμή του (περίπου κατά 3%) και για το RBE των NON-DSB ότι μειώνεται όσο αυξάνεται το βάθος (περίπου κατά 1,4%). Το RBE των DSB και NON-DSB παρουσιάζουν αυτές τις συμπεριφορές, διότι προς το τέλος της διαδρομής του πρωτονίου έχουμε άμεση εναπόθεση ενέργειας, η οποία δημιουργεί κυρίως βλάβες DSB και SSB. Επιπλέον παρατηρήσαμε ότι το RBE των DSB έχει μεγαλύτερη τιμή για ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου 0% σε σχέση με τα υπόλοιπα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου, όπου είχε σταθερή τιμή (αύξηση περίπου 1%). Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε στην Bragg κορυφή και αρκετά μακριά από αυτή. Αυτό οφείλεται στο ότι έχουμε μεγαλύτερη μείωση των βλαβών DSB επαγόμενων από φωτόνια και πρωτόνια, όταν το ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου μειώνεται από 1% σε 0%, σε αντίθεση με τις μειώσεις στις υπόλοιπες μεταβολές των ποσοστών συγκέντρωσης οξυγόνου. Το ίδιο παρατηρήσαμε και για το RBE των NON-DSB για όλα τα βάθη όμως, το οποίο έχει την ίδια εξήγηση με το RBE για DSB [56]. Επιβεβαιώσαμε αυτό που γνωρίζαμε από τη θεωρία ότι το  $RBE_{DSB}$  αυξάνεται καθώς μειώνεται η κινητική ενέργεια του σωματιδίου (λόγω του διασκεδασμού της ενέργειας και της τροχιάς) [54]. Τέλος παρατηρήσαμε αυτό που γνωρίζαμε, ότι το RBE των DSB αυξάνεται καθώς αυξάνεται το

LET, ενώ το RBE των NON-DSB μειώνεται με την αύξηση του LET, διότι σε υψηλές τιμές LET έχουμε άμεση εναπόθεση ενέργειας που προκαλεί περισσότερες βλάβες DSB.

Για το κλάσμα επιβίωσης των πρωτονίων και των φωτονίων καταλήγουμε ότι είναι μεγαλύτερο για όλες τις δόσεις στα φωτόνια από ότι στα πρωτόνια, με απόκλιση περίπου 3%. Τα φωτόνια έχουν μεγαλύτερο κλάσμα επιβίωσης από τα πρωτόνια γιατί προκαλούν ομαδοποιημένες βλάβες SSB και NON-DSB, οι οποίες είναι λιγότερο σύνθετες από τις DSB που προκαλούν τα πρωτόνια. Οι DSB είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο από τις SSB και NON-DSB και επίσης είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν σε σχέση με τις SSB και NON-DSB. Επίσης και για τα φωτόνια και για τα πρωτόνια όσο αυξάνεται η δόση μειώνεται το κλάσμα επιβίωσης, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο.

Τα συμπεράσματα μας για το DMSO είναι τα παρακάτω. Πρώτα απ' όλα ότι όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του DMSO μειώνεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά Gy ανά Gbp και για τα πρωτόνια και για τα φωτόνια. Συγκεκριμένα για μικρές συγκεντρώσεις (έως περίπου 0,8 M) ο αριθμός τους είναι σχεδόν σταθερός και ίδιος με αυτόν χωρίς τη χρήση DMSO. Αυτό συμβαδίζει με τη βιβλιογραφία [71], στην οποία βρήκαμε ότι δεν παρατηρείται μείωση των βλαβών μέχρι 0,6 M DMSO. Για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις DMSO (περίπου 1,1M) μειώνεται ο αριθμός των βλαβών αρκετά και για τα πρωτόνια και για τα φωτόνια. Πιο λεπτομερώς κατά 55% για τις DSB, κατά 30% για τις SSB, κατά 24% για τις NON-DSB και 26% για τις συνολικές. Μια πολύ μικρή μείωση παραπάνω για όλα τα είδη βλαβών εμφανίζουν τα φωτόνια σε σχέση με τα πρωτόνια, η οποία όμως είναι μηδαμινή (κάτω από 1%). Από τη βιβλιογραφία [67] γνωρίζουμε όμως ότι θα έπρεπε να έχουμε πολύ μεγαλύτερη μείωση βλαβών με τη χρήση DMSO στα φωτόνια από ότι στα πρωτόνια, διότι το DMSO επιδρά στα έμμεσα φαινόμενα και τα φωτόνια προκαλούν βλάβες κυρίως μέσω των έμμεσων φαινομένων, ενώ τα πρωτόνια μέσω των άμεσων. Αυτή η μείωση, λοιπόν, δεν προέκυψε από τις προσομοιώσεις μας, διότι το MCDS «χάνει» ένα μέρος των ομαδοποιημένων βλαβών από τα άμεσα και τα έμμεσα φαινόμενα .

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1][http://eeae.gr/docs/president/\\_introrad2.pdf](http://eeae.gr/docs/president/_introrad2.pdf)
- [2]<http://www.arpansa.gov.au/radiationprotection/basics/gamma.cfm>
- [3]Radiation Biology-A Handbook for Teacher and Students, Training Course Series 42 (International Atomic Energy Agency, Vienna 2010)
- [4]Colin Wessells, “Cesium-137: A Deadly Hazard”, (2012)
- [5]Ευάγγελος Ν.Γαζής Ιοντίζουσες ακτινοβολίες, Φυσική- Εφαρμογές στη Βιολογία και Ιατρική, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τομέας Φυσικής, 1999
- [6]Σημειώσεις Γιώργου Τσιπολίτη (καθηγητή ΕΜΠ) στις Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες (2014)
- [7]Διπλωματική Εργασία Παπαδόπουλου Κώστα (ΕΜΠ-2015) στη “ Υπολογισμός αναμενόμενων σύνθετων βλαβών DNA στην περίπτωση ολόσωμης έκθεσης σε  $Cs^{137}$  MCNPX και MCDS”
- [8][https://el.wikipedia.org/wiki/Φωτοηλεκτρικό\\_φαινόμενο](https://el.wikipedia.org/wiki/Φωτοηλεκτρικό_φαινόμενο)
- [9]<http://physiclessons.blogspot.gr/2012/04/compton.html>
- [10]<http://www.hardhack.org.au/book/export/html/76>
- [11]Σημειώσεις Αλέξανδρου Γ. Γεωργακίλα (καθηγητή ΕΜΠ) Ιονίζουσες ακτινοβολίες, Βιολογικές επιπτώσεις, βλάβες DNA, επιδιορθωτικοί μηχανισμοί (2013)
- [12]Elaine M. Zeman, Eric C. Schreiber and Joel E. Tepper, Basics of Radiation Therapy(2015)
- [13]Comprehensive biomedical physics, Anders Brahme, (2014)
- [14]<http://www.slideshare.net/mkgupta62/glimpse-of-clinical-radiobiology-course-56235305>
- [15]<http://www.cancerfightingstrategies.com/oxygen-and-cancer.html>
- [16]Robert D. Stewart, Victor K. Y., Alexandros G. Georgakilas, Constantinos Koumenis, Joo Han Parkc and David J. Carlson, Effects of Radiation Quality and Oxygen on Clustered DNA Lesions and Cell Death, (2011)
- [17]Sara Rockwell, Iwona T Dobrucki, Eugene Y. Kim, S. Tucker Marrison, and Van Thuc Vu, Hypoxia and radiation therapy: Past history, ongoing research, and future promise, (2010)
- [18]<http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/45258>
- [19]Vasiliki I. Hatzi, Danae A. Laskaratou, Ifigeneia V. Mavragani, Zacharenia Nikitaki, Anastasios Mangelis, Mihalis I. Panayiotidis, Gabriel E. Pantelias, Georgia I. Terzoudi, Alexandros G. Georgakilas, Non-targeted radiation effects in vivo: A critical glance of the future in radiobiology, Cancer Letters, (2013)
- [20]Alexandros G. Georgakilas, Bystander and non-targeted effects: A unifying model from ionizing radiation to cancer, Cancer Letters, (2015)
- [21]Rob Stewart, 51st Annual Meeting Health Physics Society, Induction, Repair and Biological Consequences of Clustered DNA Lesions, (2006)
- [22]Alexandros G. Georgakilas, Peter O’Neill and Robert D. Stewart, Induction and Repair of Clustered DNA Lesions: What Do We Know So Far?, (2013)
- [23]Alexandros G. Georgakilas, Processing of DNA damage clusters in human cells: current status of knowledge, (2007)
- [24]<http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/45258>
- [25]<http://www.web-books.com/MoBio/Free/Ch7G.htm>
- [26]<http://selfimagepublications.org/base-excision-repair-vs-nucleotide-excision-repair?adoff>

- [27] Stewart Shuman & Michael S. Glickman, [Bacterial DNA repair by non-homologous end joining](#), Nature Reviews Microbiology 5, 852-861, (2007)
- [28] Σαρρής Φ. Παναγιώτης, Εισαγωγή στην κυτταρική βιολογία και γενετική, (2004)
- [29] <http://www.enchantedlearning.com/subjects/animals/cell/>
- [30] <http://www.enchantedlearning.com/subjects/plants/cell/>
- [31] <http://www.chemist.gr/2011/04/5206/>
- [32] Υπό την αιγίδα του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου, Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Γ' τάξης Γενικού Λυκείου, (2015)
- [33] Robert Schleif, Genetics and Molecular Biology 2<sup>nd</sup> edition, (1993)
- [34] <http://mathimatabiologias.weebly.com/tauomicron-gammaepsilonnuepsilontauiotakappa972-epsilon-lambda-iotakappa972.html>
- [35] <http://kpe-kastor.kas.sch.gr/leaf/lexicon/d/dna.htm>
- [36] <http://www.slideshare.net/ioannismachairas/1-bioethics-1st>
- [37] <http://users.sch.gr/dgspanos/DNA/8.htm>
- [38] Wikibooks.org, General Biology, (2012)
- [39] <http://pt.slideshare.net/anjali5395/dna-translation-53244667>
- [40] Wayne D Newhauser and Rui Zhang, The physics of proton therapy, (2015)
- [41] Jonas Lundkvist, Mattias Ekman, Suzanne Rehn Ericsson, Bengt Jonsson & Bengt Glimelius, Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness, (2009)
- [42] [http://www.med.harvard.edu/jpnm/physics/nmltd/radprin/sect7/7.2/7\\_2.1.html](http://www.med.harvard.edu/jpnm/physics/nmltd/radprin/sect7/7.2/7_2.1.html)
- [43] John W. Wilson and Hsiang Tai, Range and Energy Straggling in Ion Beam Transport, (2000)
- [44] H. Paganetti, Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles, (2002)
- [45] Seo Hyun Park, Jin Oh Kang, Basics of particle therapy I: physics, (2011)
- [46] Roelf Slopema, Basic Physics of Proton Therapy
- [47] [https://en.wikipedia.org/wiki/Bragg\\_peak](https://en.wikipedia.org/wiki/Bragg_peak)
- [48] W P Levin, H Kooy, J S Loeffler, and T F DeLaney, Proton beam therapy, (2005)
- [49] Mahran Alnahmi, Biological aspect of proton and high LET sources, (2015)
- [50] Martin Pruschy, Basic radiation biology of photons and protons
- [51] Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebel A, Zheng Y, Kornguth D, Mohan R, Newhauser WD, Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams, (2009)
- [52] David J. Brenner, The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction
- [53] <http://www.eyephysics.com/tdf/models.htm>
- [54] Robert D Stewart, Seth W Streitmatter, David C Argento, Charles Kirkby, John T Goorley, Greg Moffitt, Tatjana Jevremovic and George A Sandison, Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions, (2015)
- [55] Drosoula Giantsoudi, Roshan V. Sethi, Beow Y. Yeap, Bree R. Eaton, MD, David H. Ebb, MD, Paul A. Caruso, Otto Rapalino, Yen-Lin E. Chen, Judith A. Adams, BSc, Torunn I. Yock, MCh, Nancy J. Tarbell, Harald Paganetti, and Shannon M. MacDonald, Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury, (2015)
- [56] V. Moskvina, R. Stewart, P. Tsiamas, M. Axente, J. Farr, Efficient Multiscale Simulation of the Proton Relative Biological Effectiveness (RBE) for DNA Double Strand Break (DSB) induction and Bio-Effective Dose in the FLUKA Monte Carlo Radiation Transport Code, (2015)

- [57]Bleddyn Jones, Towards Achieving the Full Clinical Potential of Proton Therapy by Inclusion of LET and RBE Models, (2015)
- [58]Jay S. Loeffler & Marco Durante, Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions, *Nature Reviews Clinical Oncology* 10, 411-424, (2013)
- [59]<https://en.wikipedia.org/wiki/Medulloblastoma>
- [60]Chul Hee Min, Harald Paganetti, Brian A Winey, Judith Adams, Shannon M MacDonald, Nancy J Tarbell and Torunn I Yock, Evaluation of permanent alopecia in pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiation, (2014)
- [61][https://en.wikipedia.org/wiki/Ewing%27s\\_sarcoma](https://en.wikipedia.org/wiki/Ewing%27s_sarcoma)
- [62]<https://en.wikipedia.org/wiki/Osteosarcoma>
- [63]<http://www.proton-cancer-treatment.com/for-patients/advantages-of-proton-therapy/>
- [64]Proton-Beam vs Intensity-Modulated Radiation Therapy, Cancer network, (2008)
- [65]Will protons gradually replace photons?, *Medical physics web*, (2012)
- [66]Antonella Fogliata, Slav Yartsev, Giorgia Nicolini, Alessandro Clivio, Eugenio Vanetti, Rolf Wyttenbach, Glenn Bauman and Luca Cozzi, On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases, (2009)
- [67]<http://faculty.washington.edu/trawets/mcdfs/>
- [68]Nikjoo, H., O'Neill, P., Terrissol, M., & Goodhead, D. T. Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method. *Radiat Environ Biophys*, 38(1), 31-38, (1999)
- [69]Semenenko, V.A., & Stewart, R.D., Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions. *Phys. Med. Biol.*, 51, 1693-1706, (2006)
- [70]<https://www.cancertutor.com/dmsol/>
- [71]Ya-Yun Hsiao and Tzu-Hsiang Hung, Computational evaluation of biological effects of dimethylsulphoxide for radiotherapy, (2012)
- [72]Zacharenia Nikitaki, Ifigeneia V. Mavragania, Danae A. Laskaratou, Violeta Gika, Vadim P. Moskvina, Konstantinos Theofilatos, Konstantinos Vougas, Robert D. Stewart, Alexandros G. Georgakilas, Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new 'old' paradigm of how the bystanders and distant can become the players, (2016)
- [73][https://www.lgcstandardsatcc.org/en/Search\\_Results.aspx?dsNav=Ro:0%2cN:1000552&adv=1&redir=1](https://www.lgcstandardsatcc.org/en/Search_Results.aspx?dsNav=Ro:0%2cN:1000552&adv=1&redir=1)
- [74]David J. Carlson, Robert D. Stewart, Vladimir A. Semenenko and George A. Sandison, Combined Use of Monte Carlo DNA Damage Simulations and Deterministic Repair Models to Examine Putative Mechanisms of Cell Killing, (2008)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

### Το φάσμα της ενέργειας των δευτερευόντων ηλεκτρονίων του Cs-137

Όνομα αρχείου: Cs138(hsaio).dat

137Cs secondary electron energy spectrum (Hsaio and Stewart, PMB 53, 233-244, 2008)

e- 3.3150E-03 3.4430E-03  
e- 9.9450E-03 4.0610E-03  
e- 1.6575E-02 6.1208E-03  
e- 2.3205E-02 7.6808E-03  
e- 2.9835E-02 7.8569E-03  
e- 3.6465E-02 1.0005E-02  
e- 4.3095E-02 1.0682E-02  
e- 4.9725E-02 1.2213E-02  
e- 5.6355E-02 1.2448E-02  
e- 6.2985E-02 1.2654E-02  
e- 6.9615E-02 1.3802E-02  
e- 7.6245E-02 1.3949E-02  
e- 8.2875E-02 1.4272E-02  
e- 8.9505E-02 1.4125E-02  
e- 9.6135E-02 1.4449E-02  
e- 1.0277E-01 1.3536E-02  
e- 1.0940E-01 1.4242E-02  
e- 1.1603E-01 1.3625E-02  
e- 1.2266E-01 1.2683E-02  
e- 1.2929E-01 1.2595E-02  
e- 1.3592E-01 1.2948E-02  
e- 1.4255E-01 1.3713E-02  
e- 1.4918E-01 1.3125E-02  
e- 1.5581E-01 1.4537E-02  
e- 1.6244E-01 1.3360E-02  
e- 1.6907E-01 1.2948E-02  
e- 1.7570E-01 1.3536E-02  
e- 1.8233E-01 1.2183E-02  
e- 1.8896E-01 1.2154E-02  
e- 1.9559E-01 1.3037E-02  
e- 2.0222E-01 1.3536E-02  
e- 2.0885E-01 1.2418E-02  
e- 2.1548E-01 1.1271E-02  
e- 2.2211E-01 1.3037E-02  
e- 2.2874E-01 1.2330E-02  
e- 2.3537E-01 1.2271E-02  
e- 2.4200E-01 1.2801E-02



e- 2.4863E-01 1.2742E-02  
e- 2.5526E-01 1.2271E-02  
e- 2.6189E-01 1.2271E-02  
e- 2.6852E-01 1.1977E-02  
e- 2.7515E-01 1.2124E-02  
e- 2.8178E-01 1.2565E-02  
e- 2.8841E-01 1.2213E-02  
e- 2.9504E-01 1.2948E-02  
e- 3.0167E-01 1.2830E-02  
e- 3.0830E-01 1.2065E-02  
e- 3.1493E-01 1.2418E-02  
e- 3.2156E-01 1.2418E-02  
e- 3.2819E-01 1.3242E-02  
e- 3.3482E-01 1.1741E-02  
e- 3.4145E-01 1.3242E-02  
e- 3.4808E-01 1.3272E-02  
e- 3.5471E-01 1.3949E-02  
e- 3.6134E-01 1.3566E-02  
e- 3.6797E-01 1.3684E-02  
e- 3.7460E-01 1.3507E-02  
e- 3.8123E-01 1.5125E-02  
e- 3.8786E-01 1.5597E-02  
e- 3.9449E-01 1.6421E-02  
e- 4.0112E-01 1.6568E-02  
e- 4.0775E-01 1.7038E-02  
e- 4.1438E-01 1.8627E-02  
e- 4.2101E-01 1.7127E-02  
e- 4.2764E-01 1.8981E-02  
e- 4.3427E-01 2.1158E-02  
e- 4.4090E-01 2.0835E-02  
e- 4.4753E-01 2.2453E-02  
e- 4.5416E-01 2.5190E-02  
e- 4.6079E-01 2.6455E-02  
e- 4.6742E-01 2.5484E-02  
e- 4.7405E-01 2.1570E-02  
e- 4.8068E-01 2.1776E-03  
e- 4.8731E-01 2.9427E-04  
e- 4.9394E-01 1.1771E-04  
e- 5.0057E-01 4.0199E-28  
e- 5.0720E-01 4.0199E-28  
e- 5.1383E-01 4.0199E-28  
e- 5.2046E-01 4.0199E-28  
e- 5.2709E-01 4.0199E-28  
e- 5.3372E-01 4.0199E-28  
e- 5.4035E-01 4.0199E-28  
e- 5.4698E-01 4.0199E-28

e- 5.5361E-01 4.0199E-28  
e- 5.6024E-01 4.0199E-28  
e- 5.6687E-01 4.0199E-28  
e- 5.7350E-01 4.0199E-28  
e- 5.8013E-01 4.0199E-28  
e- 5.8676E-01 4.0199E-28  
e- 5.9339E-01 4.0199E-28  
e- 6.0002E-01 4.0199E-28  
e- 6.0665E-01 4.0199E-28  
e- 6.1328E-01 4.0199E-28  
e- 6.1991E-01 4.0199E-28  
e- 6.2654E-01 4.0199E-28  
e- 6.3317E-01 4.0199E-28  
e- 6.3980E-01 4.0199E-28  
e- 6.4643E-01 4.0199E-28  
e- 6.5306E-01 4.0199E-28  
e- 6.5969E-01 8.8285E-05

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

### 1. Ένα αρχείο εισόδου και εξόδου του MCDS από την προσομοίωση πρωτονίων

-Όνομα αρχείου εισόδου : **mcds133.inp**

CELL: DNA=1 ndia=5  
RADX: PAR=p KE=79.05  
EVO2: pO2=0  
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321

-Όνομα αρχείου εξόδου : **mcds133.out**

=====  
MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011

=====  
0.926 running time (min)  
987654321 random number seed  
10000 number of cells (nocs)  
0.0000E+00 water-equivalent material (WEM) thickness (mg/cm<sup>2</sup>)  
1.0000E+00 Desired dose to the cell nucleus (Gy)  
1.0000E+00 DNA content (Gbp)

TARGET (cell) DEFINITION (4V/S = mean chord length)

=====  
DIAMETER 4V/S Volume Mass  
(um) (um) (um<sup>3</sup>) (ng)  
-----  
DNA --- --- 1.021E+00 1.021E-03  
NUCLEUS 5.000E+00 3.333E+00 6.545E+01 6.545E-02  
CYTOPLASM --- --- 0.000E+00 0.000E+00  
CELL 5.000E+00 3.333E+00 6.545E+01 6.545E-02  
=====

NOTE: In human DNA, 1 Gbp=0.979 ng (not including bound H<sub>2</sub>O). DNA volume computed using a density of 1 g/cm<sup>3</sup>.

INCIDENT PARTICLE: proton (mass = 1.00728E+00 u = 9.38272E+02 MeV/c<sup>2</sup>)

7.90500E+01 MeV >= 1.00000E-06 MeV  
7.90500E+01 MeV/A >= 1.00000E-06 MeV/A)

3.93179E+02 MeV ( $p \cdot c$  = momentum x speed of light)  
 3.15378E-03 pm (de Broglie wavelength)  
 1.08425E+00 =  $T/m_0c^2 + 1$  (Lorentz factor)  $\geq 1$   
 1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963  
 3.86484E-01 beta =  $(v/c) \leq 1$   
 6.69478E+00  $(z_{eff}/\beta)^2 \leq 2.000E+05$   
 8.59297E-01 keV/um (total stopping power in H2O)  
 8.58926E-01 keV/um ( 99.957% electronic)  
 3.70967E-04 keV/um ( 0.043% nuclear)  
 5.16247E+00 CSDA range of particle (cm) in H2O

PARTICLE TRANSPORT - Beam of radiation incident on bottom of cell culture dish

(WEM=0.00 um, cell=5.00 um, nucleus=5.00 um; total distance traveled to reach nucleus=0.000 um of H2O).

=====  
 ==

	----- Cell -----			----- Nucleus -----	
Incident	Entry	Exit	Entry	Exit	

=====  
 ==

KE (MeV)	7.9050E+01	7.9050E+01	7.9046E+01	7.9050E+01	7.9046E+01
$(Z_{eff}/\beta)^2$	6.6948E+00	6.6948E+00	6.6951E+00	6.6948E+00	6.6951E+00
LET (keV/um)	8.5930E-01	8.5930E-01	8.5933E-01	8.5930E-01	8.5933E-01
Res. Range (um)	5.1625E+04	5.1625E+04	5.1620E+04	5.1625E+04	5.1620E+04
DPUF1 (nGy-cm <sup>2</sup> )	1.3766E+00	1.3766E+00	1.3767E+00	1.3766E+00	1.3767E+00
DPUF2 (nGy-cm <sup>2</sup> )	---	1.3766E+00	---	1.3766E+00	---
Edep (keV)	---	2.8644E+00	---	2.8644E+00	---
YF (keV/um)	---	8.5931E-01	---	8.5931E-01	---
ZF (Gy)	---	7.0110E-03	---	7.0110E-03	---

=====  
 ==

LET=(Stot-Srad); absorbed dose per unit fluence (DPUF1) = 1.602\*LET/rho  
 Avg. absorbed dose within target (i.e., DPUF2) = 2.5\*pi\*d\*d\*zf  
 Edep = 0.1602\*ZF\*PI\*d\*d\*d/6; yf = edep/lbar = 0.25\*edep\*{area}/{volume}

DAMAGE FORMATION AND CLUSTERING (normoxic conditions)

146176 segment length, nseg (bp per cell per Gy)  
 1300 number of strand breaks, sigSb (per cell per Gy)  
 3900 number of base damages, sigBd (per cell per Gy)  
 3.0 base damage to strand break ratio, f  
 9 minimum distance between clusters, Nmin (bp)  
 10 maximum distance between two Sb to compose a DSB, Ndsb (bp)  
 0.0 fraction BI/Bd

OXYGEN SIMULATION (M0=1.740, K=0.3372, q=946.10, r=2.15)

0.0000E+00 % O2 concentration (=0.00 mmHg)  
 4.2528E-01 chemical repair probability (pcr)  
 5.7472E-01 O2 fixation probability (1-pcr)  
 1.7400E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]  
 3.0275E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

DMSO SIMULATION

5.0000E-01 fraction of non-scavengeable DNA damage (fnsd)  
 5.0000E-01 concentration (mol dm^-3) at half-level (chmx)  
 0.0000E+00 DMSO concentration (mol dm^-3)

TABLE 1. Percent (%) cluster yields by complexity, as classified using the scheme of Nikjoo et al. (IJRB 71, 467-483 1997 and and Radiat. Res. 156, 577-583 2001).

71.278	BD	- one or more Bd (no Sb)
27.295	SSB	- Sb (no auxiliary damage)
0.679	SSB+	- two Sb on the same strand
0.050	2SSB	- two or more Sb on opposite strands separated by at least 10 bp
0.645	DSB	- two Sb on opposite strands with a separation <= 10 bp
0.050	DSB+	- DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10 bp separation
0.003	DSB++	- more than one DSB whether within the 10 bp separation or further apart
2.600	SSBc	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs
26.214	SSBcb	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs; base damage included
7.631	DSBc	- fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs
34.602	DSBcb	- fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs; base damage included

TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=1.000 Gbp, AD=1.000 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	8.51476E+01	2.27083E-02	2.55430E+02	4.39470E-02	3.40578E+02	5.33683E-02
2	1.88332E+00	5.45701E-03	2.39066E+01	1.74782E-02	3.31527E+01	1.99418E-02	5.89427E+01	2.55749E-02
3	7.36117E-01	3.46638E-03	5.14427E+00	8.88047E-03	4.29738E+00	8.07625E-03	1.01778E+01	1.20264E-02
4	1.97783E-01	1.79611E-03	1.01383E+00	4.07346E-03	5.56183E-01	3.02287E-03	1.76780E+00	5.38099E-03
5	4.58833E-02	8.76130E-04	1.88700E-01	1.75344E-03	7.22167E-02	1.08984E-03	3.06800E-01	2.24031E-03
6	9.43333E-03	3.98616E-04	3.50667E-02	7.62585E-04	9.01667E-03	3.85784E-04	5.35167E-02	9.41374E-04
7	2.00000E-03	1.83009E-04	5.40000E-03	3.02552E-04	1.10000E-03	1.37003E-04	8.50000E-03	3.78609E-04
8	4.66667E-04	8.80726E-05	1.16667E-03	1.40946E-04	1.50000E-04	4.99800E-05	1.78333E-03	1.73098E-04
9	1.00000E-04	4.08146E-05	2.16667E-04	6.00565E-05	3.33333E-05	2.35690E-05	3.50000E-04	7.62998E-05
10	---	---	5.00000E-05	2.88646E-05	---	---	5.00000E-05	2.88646E-05

11	---	---	---	---	---	---	---	---
12	---	---	---	---	---	---	---	---
....								
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	2.87510E+00	6.67425E-03	1.15443E+02	1.49707E-02	2.93519E+02	3.01155E-02	4.11837E+02	3.12843E-02

NOTE: The category "OTHER" includes all classes of individual and clustered DNA lesion, except for SSB and DSB.

SEM = standard error of the mean.

TABLE 3. Number of clusters per cell per track (DNA=1.000 Gbp, ZF=0.00701 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	5.96973E-01	1.59209E-04	1.79083E+00	3.08114E-04	2.38780E+00	3.74167E-04
2	1.32040E-02	3.82593E-05	1.67610E-01	1.22540E-04	2.32435E-01	1.39813E-04	4.13250E-01	1.79307E-04
3	5.16095E-03	2.43030E-05	3.60667E-02	6.22613E-05	3.01291E-02	5.66230E-05	7.13568E-02	8.43180E-05
4	1.38667E-03	1.25926E-05	7.10803E-03	2.85592E-05	3.89943E-03	2.11935E-05	1.23941E-02	3.77264E-05
5	3.21690E-04	6.14259E-06	1.32298E-03	1.22934E-05	5.06314E-04	7.64095E-06	2.15099E-03	1.57069E-05
6	6.61375E-05	2.79472E-06	2.45854E-04	5.34651E-06	6.32162E-05	2.70475E-06	3.75208E-04	6.60002E-06
7	1.40221E-05	1.28308E-06	3.78596E-05	2.12120E-06	7.71215E-06	9.60533E-07	5.95939E-05	2.65445E-06
8	3.27182E-06	6.17481E-07	8.17955E-06	9.88181E-07	1.05166E-06	3.50412E-07	1.25030E-05	1.21359E-06
9	7.01104E-07	2.86153E-07	1.51906E-06	4.21058E-07	2.33701E-07	1.65244E-07	2.45387E-06	5.34941E-07
10	---	---	3.50552E-07	2.02371E-07	---	---	3.50552E-07	2.02371E-07
11	---	---	---	---	---	---	---	---
12	---	---	---	---	---	---	---	---
...								
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	2.01575E-02	4.67934E-05	8.09375E-01	1.04960E-04	2.05787E+00	2.11141E-04	2.88741E+00	2.19336E-04

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

	Number of ----- DSB -----		----- SSB -----		----- OTHER -----		----- ALL CLUSTERS -----	
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.66667E-01	0.00000E+00	1.66667E-01	0.00000E+00	1.66667E-01	0.00000E+00
2	9.32535E-01	1.43135E-03	9.54957E-01	3.75703E-04	9.53421E-01	3.16720E-04	9.53395E-01	2.37954E-04
3	1.63379E+00	3.40639E-03	1.75550E+00	1.14348E-03	1.74253E+00	1.26682E-03	1.74154E+00	8.06791E-04
4	2.39869E+00	7.85365E-03	2.55667E+00	3.47609E-03	2.53628E+00	4.81368E-03	2.53189E+00	2.47243E-03
5	3.14020E+00	1.74264E-02	3.34965E+00	9.19639E-03	3.34346E+00	1.40178E-02	3.31529E+00	7.48046E-03
6	4.03428E+00	4.29616E-02	4.16554E+00	2.23802E-02	4.08428E+00	4.18637E-02	4.12776E+00	1.82331E-02
7	4.78922E+00	1.19020E-01	4.81962E+00	6.05278E-02	4.97949E+00	1.31025E-01	4.83519E+00	5.08403E-02
8	6.01786E+00	2.14540E-01	5.66787E+00	1.42589E-01	5.94444E+00	5.81346E-01	5.78381E+00	1.18852E-01
9	5.36111E+00	3.97717E-01	6.55128E+00	2.82682E-01	5.58333E+00	2.50000E-01	6.11905E+00	2.37976E-01
10	---	---	7.00000E+00	7.26483E-01	---	---	7.00000E+00	7.26483E-01
11	---	---	---	---	---	---	---	---
12	---	---	---	---	---	---	---	---
...								
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	1.26305E+00	1.88813E-03	4.28471E-01	2.06480E-04	2.84059E-01	8.38422E-05	3.31384E-01	8.35736E-05

TABLE 5. Density of lesions forming a cluster (in units of lesions per nucleotide).

	Number of ----- DSB -----		----- SSB -----		----- OTHER -----		----- ALL CLUSTERS -----	
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00
2	4.40754E-02	1.16007E-04	4.02881E-02	2.47293E-05	4.05588E-02	2.13658E-05	4.05594E-02	1.58840E-05
3	3.09744E-02	9.39405E-05	2.84036E-02	2.83608E-05	2.87062E-02	3.19859E-05	2.87088E-02	2.02798E-05
4	2.64101E-02	1.20808E-04	2.43730E-02	4.60081E-05	2.46190E-02	6.52079E-05	2.46858E-02	3.37018E-05
5	2.43506E-02	1.74676E-04	2.25749E-02	8.23619E-05	2.26163E-02	1.21365E-04	2.28753E-02	6.91716E-05
6	2.22362E-02	3.01330E-04	2.14098E-02	1.40080E-04	2.17652E-02	2.67158E-04	2.16246E-02	1.18694E-04
7	2.20371E-02	6.41793E-04	2.14118E-02	3.25908E-04	2.05684E-02	6.54168E-04	2.14497E-02	2.72443E-04
8	1.91795E-02	7.62134E-04	2.06198E-02	6.25049E-04	2.00229E-02	1.72294E-03	2.01887E-02	4.76543E-04
9	2.39676E-02	1.76109E-03	1.95525E-02	9.20332E-04	2.24330E-02	1.00446E-03	2.10883E-02	8.60810E-04
10	---	---	2.02671E-02	2.06217E-03	---	---	2.02671E-02	2.06217E-03
11	---	---	---	---	---	---	---	---
12	---	---	---	---	---	---	---	---
...								
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	3.90661E-02	7.96642E-05	7.13301E-02	9.15895E-06	7.75716E-02	4.18432E-06	7.55528E-02	3.94211E-06

NOTE: Lesion density computed as the number of lesions per cluster divided by twice the cluster length.

TABLE 6. Cluster composition (% Sb per cluster)

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.66667E+01	0.00000E+00	0.000E+00	0.00000E+00	4.16681E+00	8.97312E-04
2	1.66667E+01	0.00000E+00	8.95749E+00	1.81292E-03	0.000E+00	0.00000E+00	4.16536E+00	2.35070E-03
3	1.20423E+01	1.14909E-02	6.51609E+00	4.01884E-03	0.000E+00	0.00000E+00	4.16265E+00	5.21838E-03
4	9.86874E+00	2.32206E-02	5.38032E+00	9.69673E-03	0.000E+00	0.00000E+00	4.19206E+00	1.15213E-02
5	8.53903E+00	4.44869E-02	4.71732E+00	2.12456E-02	0.000E+00	0.00000E+00	4.18091E+00	2.72219E-02
6	7.74426E+00	9.13360E-02	4.32935E+00	4.41914E-02	0.000E+00	0.00000E+00	4.20995E+00	5.34450E-02
7	6.90276E+00	1.91450E-01	4.06872E+00	1.05170E-01	0.000E+00	0.00000E+00	4.20522E+00	1.20398E-01
8	6.62202E+00	4.67736E-01	3.63829E+00	1.87022E-01	0.000E+00	0.00000E+00	4.11753E+00	2.46005E-01
9	7.09877E+00	7.43308E-01	4.55840E+00	5.78635E-01	0.000E+00	0.00000E+00	4.85009E+00	5.92209E-01
10	---	---	3.88889E+00	5.55556E-01	---	---	3.88889E+00	5.55556E-01
11	---	---	---	---	---	---	---	---
12	---	---	---	---	---	---	---	---
...								
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	1.48446E+01	7.09508E-03	1.44946E+01	1.39959E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16664E+00	4.13885E-04

NOTES: (% Sb) is the percentage of lesions that are strand breaks. The number of Sb is [(% Sb)/100]\*(# lesions).

The number of Bd is (1-(% Sb)/100)\*(# lesions).

## 2. Το αρχείο εισόδου του MCDS από την προσομοίωση για το Cs-137 (το αρχείο εξόδου είναι παρόμοιο με αυτό των πρωτονίων)

Όνομα αρχείο εισόδου : **mcds01.inp**

RADX: fn=Cs137(hsaio).dat

EVO2: pO2=0

CELL: DNA=1

SIMCON: nocs=10000 seed=987654321



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

MCDS	Monte Carlo Damage Simulation Προσομοίωση βλάβης Monte Carlo
DSB	Double Strand Break Διπλόκλωνη θραύση
SSB	Single Strand Break Μονόκλωνη θραύση
RBE	Relative Biological Effectiveness Σχετική βιολογική αποδοτικότητα
DMSO	Dimethyl Sulfoxide Διμεθυλοσουλφοξείδιο
LET	Linear Energy Transfer Γραμμική μεταφορά ενέργειας
OER	Oxygen Enhancement Ratio Λόγος επαυξήσεως οξυγόνου
RIBE	Radiation-Induced Bystander Effect Επαγόμενο από ακτινοβολία bystander φαινόμενο
MMR	Mismatch Repair Μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων
BER	Base Excision Repair Μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής βάσης
NER	Nucleotide Excision Repair Μηχανισμός επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίου
HR	Homologous Recombination Ομόλογος ανασυνδυασμός
NHEJ	Non-Homologous End Joining Μη ομόλογη ένωση άκρων
LQ	Linear Quadratic Γραμμικός τετραγωνικός
PNET	Primitive ectodermal tumour Αρχέγονος εξωδερματικός όγκος
Gbp	Giga base pair Giga ζεύγος βάσεων
AD	Absorbed Dose Απορροφούμενη δόση